2023 年 4 月改訂（第 9 版）

日本標準商品分類番号　872699

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

尋常性乾癬治療剤
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製剤

マーデュオックス®軟膏

Marduox®Ointment

剤形	軟膏剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意−医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1g 中 マキサカルシトール 25 μg 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
一般名	和名：マキサカルシトール（JAN） ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（JAN） 洋名：Maxacalcitol（JAN） Betamethasone Butyrate Propionate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016 年 3 月 28 日 薬価基準収載年月日：2016 年 5 月 25 日 販売開始年月日：2016 年 6 月 21 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：マルホ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社　製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9 時 30 分～17 時 30 分 （土、日、休日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2023 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

Ⅱ. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 7
1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10.容器・包装 8
11.別途提供される資材類 8
12.その他 8

Ⅴ. 治療に関する項目 9
1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 9
5. 臨床成績 10

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 17
2. 薬理作用 17

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 20
1. 血中濃度の推移 20
2. 薬物速度論的パラメータ 20
3. 母集団（ポピュレーション）解析 20
4. 吸収 21
5. 分布 21
6. 代謝 22
7. 排泄 24
8. トランスポーターに関する情報 25
9. 透析等による除去率 25
10.特定の背景を有する患者 25
11.その他 25

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 26
1. 警告内容とその理由 26
2. 禁忌内容とその理由 26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 26
5. 重要な基本的注意とその理由 27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 27
7. 相互作用 29
8. 副作用 29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 32
10.過量投与 32
11.適用上の注意 33
12.その他の注意 33

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 34
1. 薬理試験 34
2. 毒性試験 37

Ⅹ.管理的事項に関する項目 41
1. 規制区分 41
2. 有効期間 41
3. 包装状態での貯法 41
4. 取扱い上の注意 41
5. 患者向け資材 41
6. 同一成分・同効薬 41
7. 国際誕生年月日 41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 41
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 41
10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 41

11.再審査期間 41
12.投薬期間制限に関する情報 42
13.各種コード 42
14.保険給付上の注意 42

XI. 文献 43
1. 引用文献 43
2. その他の参考文献 44

XII. 参考資料 45
1. 主な外国での発売状況 45
2. 海外における臨床支援情報 45

XIII. 備考 46
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 46
2. その他の関連資料中項目本文 46

略語表

略語	略語内容
AUC	Area under the time-concentration curve：時間-濃度曲線下面積
BBP	Betamethasone butyrate 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
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
BDP	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
BMP	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
BrdU	Bromodeoxyuridine:ブロモデオキシウリジン
BSA	Body surface area：体表面積に対する皮疹面積の割合（%）
BV	ベタメタゾン吉草酸エステル
CHL/IU	チャイニーズハムスター肺由来の株化培養細胞
CP	クロベタゾールプロピオン酸エステル
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
IGA	Investigator’s Global assessment：医師の総合評価
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
MCT	Maxacalcitol 一般名：マキサカルシトール
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
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
ODT	密封療法
PCA	受身皮膚アナフィラキシー
PPD	精製ツベルクリン
PSI	Psoriasis Severity Index
PUVA	Psoralen plus ultraviolet A
QOL	Quality of Life
UVA	Ultraviolet A（wavelength between 320 and 400 nm）：長波長紫外線
UVB	Ultraviolet B（wavelength between 290 and 320 nm）：中波長紫外線

Ⅰ.概要に関する項目

1. 開発の経緯

マーデュオックス軟膏は活性型ビタミン D_3 外用剤であるマキサカルシトール（MCT）軟膏の有効成分 MCT と very strong クラスのステロイド外用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（BBP）軟膏の有効成分 BBP をそれぞれ承認製剤濃度で配合した尋常性乾癬治療外用剤である。MCT 軟膏と BBP 軟膏は、それぞれ尋常性乾癬又は乾癬に対する効能・効果を有している。

乾癬は、表皮角化細胞の増殖・分化異常、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を特徴とする炎症性角化症であり、寛解と増悪を繰り返しながら経過する慢性難治性の皮膚疾患である。主要病型の一つである尋常性乾癬の治療は、外用剤による治療が基本とされている[1)]。

尋常性乾癬に対する主な外用療法として、表皮角化細胞の増殖抑制・分化誘導作用を有する活性型ビタミン D_3 外用剤と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があり、早期からの治療効果の向上を求めて両剤の併用療法が広く用いられている[2)]。しかし、患者自身が 2 剤を用いる場合、塗布の煩雑さや塗布時間の延長を招くためアドヒアランス及び治療満足度を低下させ[3)]、十分な治療効果が得られないことがある。更に、2 剤を混合処方する場合の有効性及び安全性は確立されておらず、混合製剤の安定性も担保されていない。また、ステロイド外用剤の中には、活性型ビタミン D_3 外用剤との混合による力価の低下を指摘する報告もある[4)]。

上記の尋常性乾癬外用治療の現状と問題点から、中外製薬株式会社とマルホ株式会社は MCT と BBP を配合したマーデュオックス軟膏の開発に着手した。尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において有効性及び安全性が確認されたことから、マーデュオックス軟膏は 2016 年 3 月に承認を取得した。

2019 年 12 月に、製造販売承認が中外製薬株式会社よりマルホ株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的特性

(1) Psoriasis Severity Index（PSI）合計スコアが 15 以上と重症度の高い皮疹を有する尋常性乾癬患者に対して、1 日 1 回 4 週間投与で治療効果が認められた。（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照）

(2) 4 週間の外用により、50%の尋常性乾癬患者で Investigator's Global assessment（IGA） Treatment success を達成した。（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照）

(3) 尋常性乾癬患者の DLQI（Dermatology Life Quality Index）合計スコアを有意に減少させた。（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照）

(4) 国内臨床試験における安全性評価対象 166 例中 9 例（5.4%）で 9 件の副作用が認められた。副作用の内訳は、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、毛包炎各 1 件（0.6%）であった（承認時）。
なお、重大な副作用としてマキサカルシトール外用製剤では高カルシウム血症、急性腎障害が報告されている。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ.8.（2）その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は 2 つの有効成分（MCT、BBP）の安定性と適正な経皮吸収性を確保した配合外用剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ.6.RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)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。(「Ⅰ.6.RMP の概要」の項参照)
＜医薬品リスク管理計画について＞
本剤の医薬品リスク管理計画は下記 URL に公表されている。
PMDA ホームページ「RMP 提出品目一覧」
http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書の作成（改訂）
追加のリスク最小化活動 該当なし

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

マーデュオックス®軟膏

(2)洋名

Marduox® Ointment

(3)名称の由来

特になし

2. 一般名

(1)和名(命名法)

マキサカルシトール（JAN）
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（JAN）

(2)洋名(命名法)

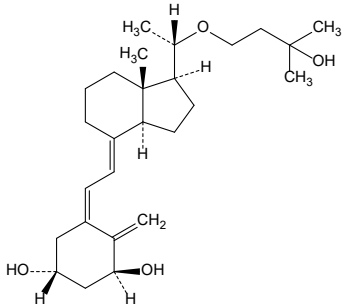
Maxacalcitol（JAN）、maxacalcitol（INN）
Betamethasone Butyrate Propionate（JAN）

(3)ステム(stem)

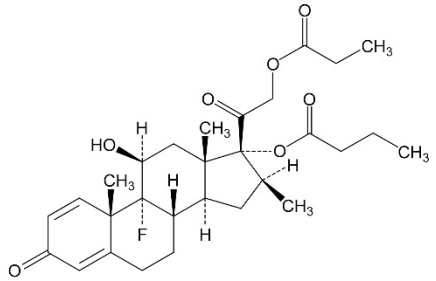
マキサカルシトール
　ビタミン D アナログ・誘導体：calci-
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
　プレドニゾン及びプレドニゾロン誘導体：-methasone 又は -metasone

3. 構造式又は示性式

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



4. 分子式及び分子量

マキサカルシトール
　分子式：$C_{26}H_{42}O_4$
　分子量：418.61

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
分子式：$C_{29}H_{39}FO_7$
分子量：518.61

5. 化学名（命名法）又は本質

マキサカルシトール
(+)-(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（IUPAC）
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
9-Fluoro-11*β*,17,21-trihydroxy-16*β*-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione17-butyrate 21-propanoate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

マーデュオックス軟膏
記号番号：M801801
マキサカルシトール
慣　用　名：22-oxacalcitriol
1α, 25-dihydroxy-22-oxavitamin D_3
略　　号：MCT（Maxacalcitol）
記 号 番 号: OCT、M8011
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
略　　号：BBP（Betamethasone butyrate propionate）
記号番号：M8012

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

マキサカルシトール：白色の結晶性の粉末である。
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル：白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

マキサカルシトール

溶媒	1g を溶かすに要する溶媒量（mL）	溶解性
メタノール	1 未満	極めて溶けやすい
エタノール（99.5）	1 未満～1.1	溶けやすい
ジエチルエーテル	19～21	やや溶けやすい
水	10000 以上	ほとんど溶けない

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

溶媒	1g を溶かすに要する溶媒量（mL）	溶解性
ジメチルスルホキシド	1 未満	極めて溶けやすい
エタノール（99.5）	3.6	溶けやすい
メタノール	27	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	38	やや溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

マキサカルシトール：該当資料なし
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル：吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

マキサカルシトール
109.8～112.0 ºC 付近から融け始め、111.4～115.1 ºC 付近で固体を認めなくなった。
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
融点 152～156°C

(5) 酸塩基解離定数

マキサカルシトール：該当しない（解離基が存在しない）
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル：該当しない（解離基が存在しない）

(6) 分配係数

マキサカルシトール：いずれの pH においても、有機層に 100%分配された（オクタノール／水、各種 pH）。
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル：有機層に 100%分配された（オクタノール／水）。

(7) その他の主な示性値

マキサカルシトール
旋光度〔α〕$^{20}_{D}$：+42～+51°（10 mg、エタノール（99.5）、10 mL、100 mm）
pH：6.52～6.86（本品 1 mg に水 10 mL を加え、振り混ぜた液の上清につき測定）
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
旋光度〔α〕$^{20}_{D}$：+63～+71°（0.25 g、1,4-ジオキサン、25 mL、100 mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

マキサカルシトール

<table>
<tr><th colspan="2">試　験</th><th colspan="2">保存条件</th><th>保存形態</th><th colspan="2">保存期間</th><th>結　果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td colspan="2">-80°C アルゴン置換</td><td>褐色瓶
(密栓)</td><td colspan="2">36 カ月</td><td>含量：98.4～99.8%</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td colspan="2">-20°C アルゴン置換</td><td>褐色瓶
(密栓)</td><td colspan="2">6 カ月</td><td>含量：96.3～99.8%</td></tr>
<tr><td rowspan="8">苛酷試験</td><td rowspan="3">酸　素</td><td rowspan="3">25°C</td><td>アルゴン</td><td rowspan="3">褐色瓶
(密栓)</td><td colspan="2">1 週間</td><td>含量：97.8%</td></tr>
<tr><td>空　気</td><td colspan="2">1 週間</td><td>含量：73.4%</td></tr>
<tr><td>酸　素</td><td colspan="2">3 日間</td><td>含量：35.9%</td></tr>
<tr><td rowspan="5">光</td><td colspan="3" rowspan="5">5°C</td><td rowspan="2">石英セル
(密栓)</td><td rowspan="2">積算照度</td><td>白色光：
120 万 lux･hr</td><td>色調：微黄色結晶性の粉末
含量：34.7%</td></tr>
<tr><td>近紫外光：
200 W･hr/m^2</td><td>色調：微黄色結晶性の粉末
含量：70.9%</td></tr>
<tr><td rowspan="2">褐色瓶
(密栓)</td><td rowspan="2">積算照度</td><td>白色光：
120 万 lux･hr</td><td>色調：白色結晶性の粉末
含量：101.8%</td></tr>
<tr><td>近紫外光：
200W･hr/m^2</td><td>色調：白色結晶性の粉末
含量：99.0%</td></tr>
<tr><td rowspan="3">温　度</td><td colspan="3">25°C アルゴン</td><td rowspan="3">褐色瓶
(密栓)</td><td colspan="2">4 週間</td><td>含量：96.2%</td></tr>
<tr><td colspan="3">40°C アルゴン</td><td colspan="2">4 週間</td><td>含量：94.2%</td></tr>
<tr><td colspan="3">60°C アルゴン</td><td colspan="2">2 週間</td><td>含量：84.2%</td></tr>
</table>

注)結果に記載以外の性状、確認試験については変化を認めなかった。

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th colspan="2">保存条件</th><th>保存形態</th><th colspan="2">保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験*</td><td colspan="2">25°C／60% RH</td><td>ポリエチレン袋</td><td colspan="2">24 カ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験*</td><td colspan="2">40°C／75% RH</td><td>ポリエチレン袋</td><td colspan="2">3 カ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験**</td><td rowspan="2">光</td><td colspan="2" rowspan="2">室温</td><td>ガラス容器</td><td rowspan="2">積算照度</td><td rowspan="2">白色光：
120 万 lux･hr
+
近紫外光：
200 W･h/m^2</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>ガラス容器
(遮光)</td><td>規格内</td></tr>
</table>

*試験項目：性状（外観）、旋光度、融点、純度試験（溶状、類縁物質）、乾燥減量、定量法
**試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質）、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

マキサカルシトール

1）紫外可視吸光度測定法
2）赤外吸収スペクトル測定法

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

1）フェーリング反応
2）定性反応 フッ化物（2）
3）紫外可視吸光度測定法
4）赤外吸収スペクトル測定法

定量法

マキサカルシトール：液体クロマトグラフィー
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル：液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟膏剤

(2) 製剤の外観及び性状

規格：1 g 中　マキサカルシトール 25 μg 及び
　　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 を含有
外観及び性状：白色半透明の軟膏剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1 g 中にマキサカルシトール 25 μg 及び
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 を含有

添加剤
無水エタノール、ミリスチン酸オクチルドデシル、流動パラフィン、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、白色ワセリン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

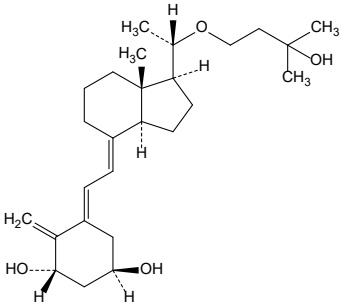
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

マキサカルシトール類縁物質：トランス体



(5*E*, 7*E*) - (1*S*, 3*R*, 20*S*) -20- (3-Hydroxy-3-methelbutyloxy) -9, 10-secopregna-5, 7, 10 (19) - triene-1, 3-diol
$C_{26}H_{42}O_4$：418.61

6. 製剤の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th colspan="2">保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25°C
60%RH</td><td>アルミチューブ</td><td colspan="2">36 カ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40°C
75%RH</td><td>アルミチューブ</td><td colspan="2">6 カ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷試験</td><td rowspan="3">光</td><td rowspan="3">25°C
60%RH</td><td>テフロンシートに塗布</td><td rowspan="3">積算照度</td><td rowspan="3">白色光：
120 万 lux･hr</td><td>性状変化、主薬含量の低下、類縁物質の増加を認めた</td></tr>
<tr><td>テフロンシートに塗布
＋アルミホイルで被覆</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>アルミチューブ</td><td>規格内</td></tr>
</table>

試験項目：性状、確認試験、純度試験 マキサカルシトール類縁物質、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

チューブ：10g×1 本、10g×10 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	構 成	材 質
アルミチューブ （内容量 10 g）	チューブ	アルミニウム
	内面コート	エポキシフェノール樹脂
	キャップ	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

尋常性乾癬

（解説）
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 週間投与は効果を示すことが確認されたことから設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1 日 1 回、適量を患部に塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

既承認製剤の very strong クラスのステロイドである BBP 外用製剤の承認用法は 1 日 1～数回であるが、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。また、ステロイドによる副作用を軽減する観点から、ステロイドの投与量を最小限に抑えることが望ましい。
一方、既承認製剤の MCT 外用製剤の承認用法は 1 日 2 回であるが、MCT 外用製剤の第Ⅱ相試験の結果では、1 日 1 回投与でも有効性が認められた。また、MCT 外用製剤と BBP 外用製剤を用いた朝夜交互の併用療法は、MCT 外用製剤の 1 日 2 回投与よりも有効性が高いと報告されており、本剤も同様の有効性を示すと考えられる。
上記の用法において、MCT と BBP の各有効成分をそれぞれの外用製剤と同量含有する本剤を使用し、日本人尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（M801801-01 試験）を実施した。その結果、本剤を 4 週間 1 日 1 回適量塗布したときの有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法・用量を「通常、1 日 1 回、適量を患部に塗布する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意
7.1 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。
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。［17.1.1 参照］

（解説）
7.1 既承認製剤の MCT 外用製剤では、全身性副作用である高カルシウム血症の発生を回避するために「1 日の使用量はマキサカルシトールとして 250 μg（マキサカルシトール外用製剤として 10 g）までとする。」を「用法・用量に関連する注意」に設定している。
本剤は、各有効成分を既承認濃度で配合した製剤であり、非臨床試験において MCT と BBP は配合により互いの吸収・代謝に影響しないことが確認されている。
第Ⅲ相臨床試験の結果から、本剤群と各有効成分の単剤群の安全性に大きな差は認められなかったが、本剤でも MCT 外用製剤と同様の注意喚起が必要と考えられる。なお、既承認製剤の BBP 外用製剤には、「用法・用量に関連する注意」は設定されていない。
以上より、本剤の使用にあたり安全性の観点から「用法・用量に関連する注意」に、MCT 外用製剤と同様の「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。」を設定した。なお、これは MCT を含む外用製剤としての総量となるので、本剤以外に MCT を含む外用製剤を使用している場合はそれらを合算して 250 μg までである。
7.2 本剤の日本人尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、4 週間を超える使用経験はない。また本剤には 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）の発現の可能性が高くなるとされていることから、長期にわたり漫然と使用することは望ましくないため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ（評価資料）

試験の種類	試験番号	デザイン	対象被験者 症例数	用法・用量 投与期間
第Ⅲ相	M801801-01	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	日本人尋常性乾癬患者 登録例数：475 例 本剤群：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適量単純塗布する。なお、治験薬の使用量は 10 g/日以下とする。 本 剤 群……朝:プラセボ、夜:本剤 BBP 軟膏群…朝:プラセボ、夜:BBP 軟膏 MCT 軟膏群…朝:MCT 軟膏、夜:MCT 軟膏

BBP 軟膏：本剤と同一基剤であり 1 g 中に有効成分として BBP を 0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
MCT 軟膏：本剤と同一基剤であり 1 g 中に有効成分として MCT を 25 μg 含有する軟膏剤

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

二重盲検並行群間比較試験（M801801-01）[5), 6)]

試験名	尋常性乾癬に対する国内第Ⅲ相臨床試験
目的	尋常性乾癬患者を対象に、BBP 軟膏及び MCT 軟膏を対照として本剤の有効性及び安全性を二重盲検並行群間比較試験により検討する
試験デザイン	二重盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間、多施設共同
対象	日本人尋常性乾癬患者：475 例 本剤群：166 例、BBP 軟膏群：153 例、MCT 軟膏群：156 例
選択基準	選択基準：以下の基準をすべて満たす患者 (1) 観察開始日及び治療開始日に体幹、上肢及び下肢の Body Surface Area（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 (2) 観察開始日及び治療開始日に以下の PSI 評価皮疹を有する患者 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 (3) 観察開始日及び治療開始日に modified Psoriasis Area and Severity Index（mPASI：頭頸部の評価を除いた上肢、下肢、体幹の PASI）が 4.5 以上である患者 (4) 16 歳以上の外来患者
主な除外基準	(1) 重篤なアレルギー、ビタミン D、ビタミン D 誘導体又はステロイドに対するアレルギー又は局所投与医薬品に対する皮膚過敏症の既往がある患者 (2) 肝、腎、心、肺等に入院を必要とする高度な障害、体幹、上肢及び下肢の尋常性乾癬の皮疹に合併する他の皮膚疾患、アジソン病又はクッシング症候群を合併している患者 (3) 観察期間中にすべての PSI 評価皮疹で PSI 合計スコアが 5 以上減少した患者 (4) 治療開始日に医師の総合評価（Investigator's Global assessment：IGA）が「なし」もしくは「軽微」と判断された患者 (5) 治療開始日前の一定期間内に生物学的製剤（乾癬又は関節リウマチの適応があるもの）を使用した患者 (6) 治療開始日前 28 日以内に光線療法（PUVA、UVA、UVB、narrow-band UVB、エキシマライト・レーザー等）、全身投与医薬品（ビタミン D 誘

	導体、レチノイド、カルシウム代謝又は免疫系に影響を及ぼす薬剤、乾癬の適応を有する薬剤又は乾癬の治療を目的とした薬剤（抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬は除く））を使用した患者 (7)　治療開始日前 14 日以内にビタミン D 誘導体、尋常性乾癬の皮疹に対する治験薬以外の外用薬、ステロイド外用薬を使用した患者（被髪頭部の皮疹への strong 以下、及び顔面頸部の皮疹、尋常性乾癬の皮疹以外の皮膚病変への medium 以下のステロイド外用薬は使用可とした） (8)　治療開始日前 90 日以内に乾癬を悪化させる薬剤の用法・用量を変更した患者（治療開始日以降も同一の用法・用量から変更不可） (9)　補正カルシウム値が基準値上限超、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上、血清コルチゾールが基準値未満、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上のいずれかに該当する患者 (10) 観察期間の治験薬（朝又は夜）の投与遵守率が 70.0%未満の患者 (11) 妊婦、授乳中の患者、治験期間中に医師の指導に基づき避妊を行う意思のない女性患者、観察開始日の妊娠検査（血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン）の結果が基準値上限を超える患者
試験方法	(1) 観察期間（2 週間） 観察期間用治験薬（プラセボ）を 1 日 2 回（朝、夜）、治験薬塗布部位予定の皮疹に対し、適量単純塗布した。なお、治療開始日来院の朝は治験薬を塗布しなかった。 (2) 治療期間（4 週間） 治療期間用治験薬を 1 日 2 回（朝、夜）、治験薬塗布部位の皮疹に対し、適量単純塗布した。なお、1 週後、2 週後、4 週後又は中止来院日の朝は治験薬を塗布しなかった。 本　剤　群……朝:プラセボ、夜:本剤 BBP 軟膏群……朝:プラセボ、夜:BBP 軟膏 MCT 軟膏群……朝:MCT 軟膏、夜:MCT 軟膏
評価基準	(1) 有効性 1) 主要評価項目：4 週後の PSI 合計スコア（紅斑 PSI スコア+ 浸潤/肥厚 PSI スコア+ 鱗屑 PSI スコア） 2) 副次評価項目：4 週後の mPASI 減少率 3) その他の主な評価項目 a) 各評価日の各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）の PSI スコア b) 各評価日の IGA が「なし」又は「軽微」と判定された被験者の割合 c) 4 週後の Dermatology Life Quality Index（DLQI） (2) 安全性 1) 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動） 2) 臨床検査値の経時推移 3) 血漿中薬物濃度
解析方法	(1) 有効性（FAS） 1) 主要評価項目：4 週後の PSI 合計スコア 投与群別に各評価時期（治療開始日、1 週後、2 週後及び 4 週後）の PSI 合計スコア及び治療開始日からの PSI 合計スコアの変化量の要約統計量（四分位数を含む）を算出した。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。4 週後の PSI 合計スコアは、投与群別の最小二乗平均、標準誤差及び最小二乗平均の 95%信頼区間を算出した。更に、本剤群と BBP 軟膏群、本剤群と MCT 軟膏群との差の最小二乗平均、標準誤差及び差の最小二乗平均の 95%信頼区間及び P 値を算出した。 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、治療開始日からの変化量及び変化率の要約統計量（四分位数を含む）を算出した。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 と仮定した混合効果モデルを用い、反復測定分散分析を行った。4 週後の mPASI 減少率は、投与群別の最小二乗平均、標準誤差及び最小二乗平均の 95%信頼区間を算出した。更に、本剤群と BBP 軟膏群、本剤群と MCT 軟膏群との差の最小二乗平均、標準誤差及び差の最小二乗平均の 95%信頼区間及び P 値を算出した。 (2) 安全性（安全性解析対象集団） 因果関係別、投与群別に、有害事象、重症度ごとの有害事象、重要な有害事象、重篤な有害事象の発現例数、発現率及び発現件数を求めた。MedDRA/J を用いて、因果関係別、投与群別に SOC、PT ごとの発現例数及び発現率を求めた。重症度別も同様に求めた。 臨床検査値は、投与群、評価時期ごとに各検査項目の要約統計量を求めた。また、投与群ごとに、各検査項目の前後プロット（又はシフトテーブル）を作成した。 なお、補正カルシウム又は血清コルチゾール値、及びそれらに関連した有害事象発現症例については、血漿中薬物濃度及び治験薬使用量と関連した検討を行った。

PSI スコア判定基準

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	軽度の鱗屑
3 点	┆	┆	┆
4 点	赤色	中等度の隆起	中等度の鱗屑
5 点	┆	┆	┆
6 点	強い赤色	高度の隆起	高度の鱗屑
7 点	┆	┆	┆
8 点	極めて強い赤色	極めて高度な隆起	極めて高度な鱗屑

mPASI スコア判定基準

スコア	各皮膚所見重症度（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）	病変範囲
0 点	なし	0%
1 点	軽度	0%<～<10%
2 点	中等度	10%≦～<30%
3 点	高度	30%≦～<50%
4 点	極めて高度	50%≦～<70%
5 点		70%≦～<90%
6 点		90%≦～≦100%

＜mPASI 算出式＞

mPASI=A＋B＋C

体幹:(各皮膚所見重症度合計スコア)×病変範囲スコア×0.3＝A

上肢:(各皮膚所見重症度合計スコア)×病変範囲スコア×0.2＝B

下肢:(各皮膚重症度合計スコア)×病変範囲スコア×0.4＝C

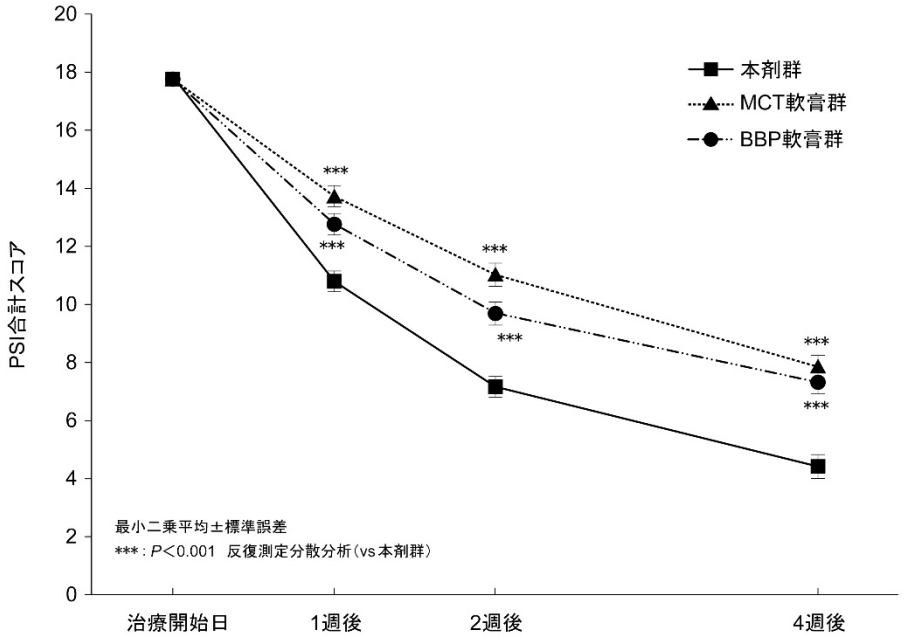
＜mPASI 減少率算出式＞

$$\text{mPASI減少率} = \frac{(\text{治療開始日のmPASI} - \text{評価日のmPASI}) \times 100}{\text{治療開始日のmPASI}}$$

＜有効性＞

主要評価項目

4 週後の PSI 合計スコアにおいて、本剤と対照薬との差の最小二乗平均は下表のとおりであり、いずれも統計学的に有意であった（$P < 0.001$、反復測定分散分析）。



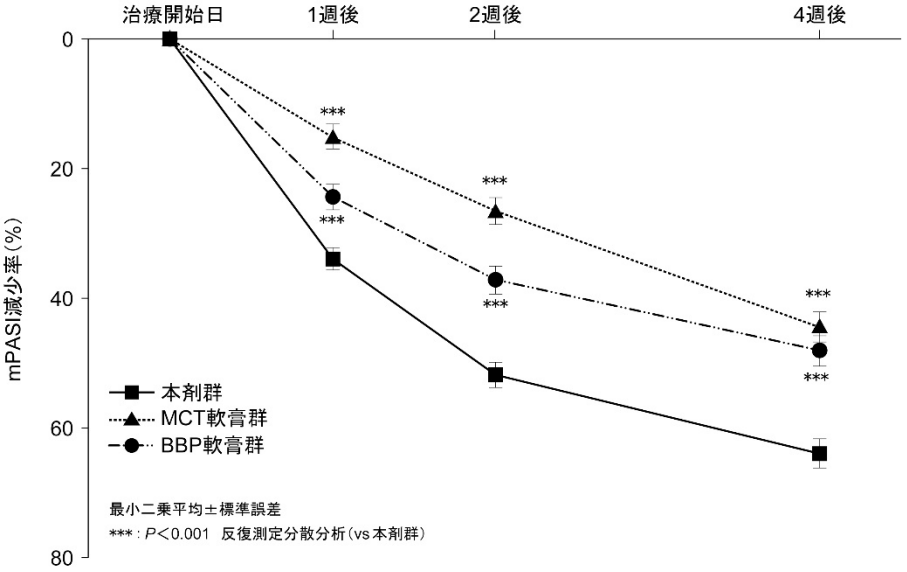
PSI 合計スコアの推移（FAS）

PSI 合計スコアの要約統計量及び本剤との差の最小二乗平均

	本剤（166 例）	MCT 軟膏（156 例）	BBP 軟膏（153 例）
4 週後の PSI 合計スコアの要約統計量（平均±標準偏差）	4.6 ± 4.0	7.9 ± 5.0	7.4 ± 5.4
差の最小二乗平均	—	-3.3694 （$P < 0.001$）	-2.8829 （$P < 0.001$）

副次評価項目

4 週後の mPASI 減少率の最小二乗平均は、本剤群、MCT 軟膏群、BBP 軟膏群でそれぞれ 63.7、44.1、47.9 であった。本剤群と MCT 軟膏群、本剤群と BBP 軟膏群との差はそれぞれ 19.6、15.8 であり、4 週後の本剤群の mPASI 減少率は、各軟膏群と比較して有意差が認められた（$P < 0.001$）。



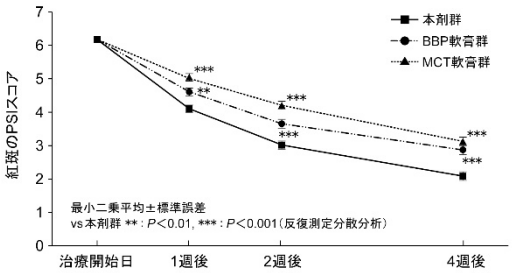
mPASI 減少率の推移（FAS）

主要評価項目及び副次評価項目で、本剤群の各軟膏群に対する優越性が検証され、投与 1 週後から尋常性乾癬を有意に改善した。

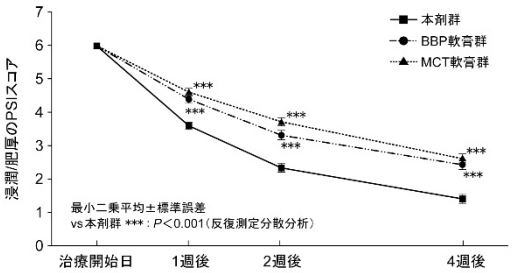
その他の主な評価項目

a）各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）の PSI スコア

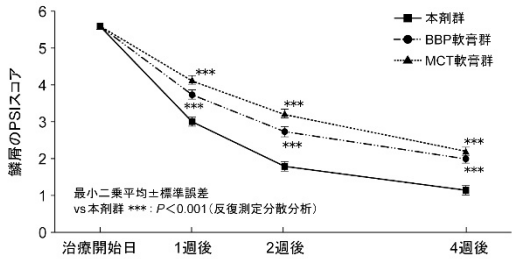
紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑いずれの PSI スコアも同様の経時推移を示し、4 週後の本剤群の PSI スコアは、各軟膏群と比較して有意に減少した（$P < 0.001$）。



紅斑 PSI スコア経時推移（FAS）



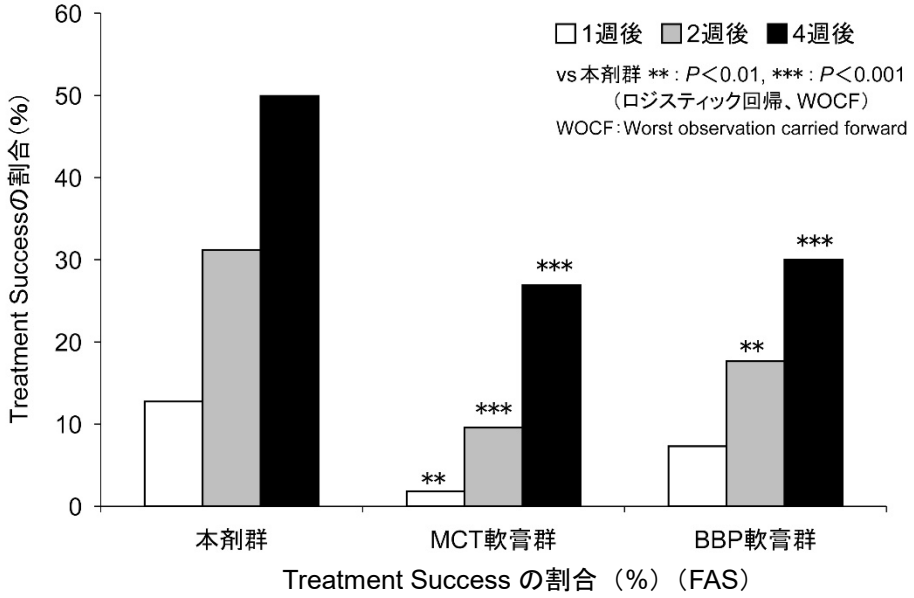
浸潤/肥厚 PSI スコア経時推移（FAS）



鱗屑 PSI スコア経時推移（FAS）

b）IGA

4 週後に「なし」又は「軽微」（treatment success と定義）と判断された患者割合は、本剤群、MCT 軟膏群、BBP 軟膏群でそれぞれ 50.0%、26.9%、30.1%であった。MCT 軟膏群及び BBP 軟膏群に対する本剤群のオッズ比（その 95%信頼区間）は、それぞれ 2.71（1.70～4.33）、2.33（1.47～3.69）であり、4 週後の本剤群の treatment success の割合は、各軟膏群と比較して有意に高かった（$P < 0.001$）。

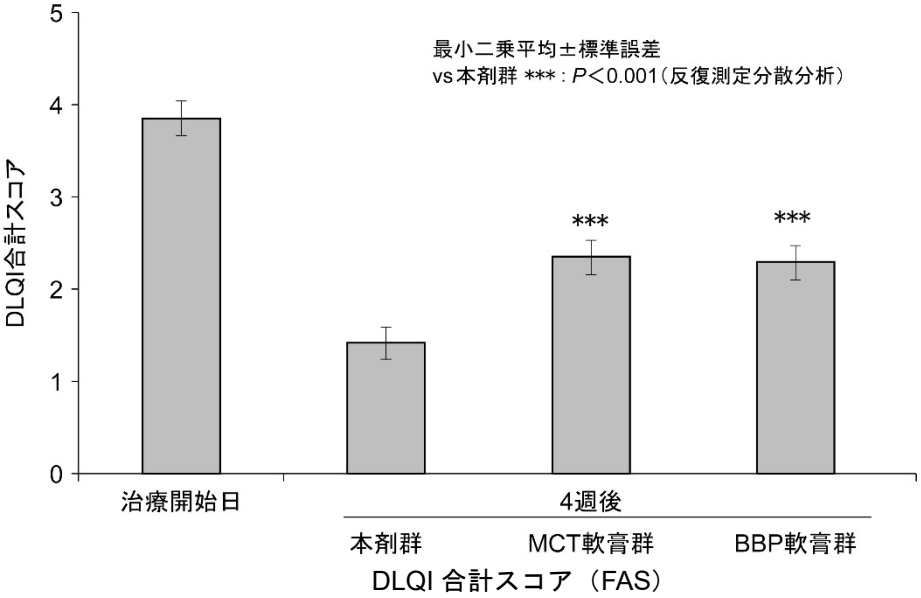


医師の総合評価（IGA）

重症度	定義
なし	紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑はなし。
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である。
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。
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。
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。

c）DLQI

4 週後の DLQI 合計スコアは、本剤群、MCT 軟膏群、BBP 軟膏群でそれぞれ 1.4、2.3、2.3 であった。本剤群と MCT 軟膏群又は BBP 軟膏群との差はともに-0.9 であり、4 週後の本剤群の DLQI 合計スコアは、各軟膏群と比較して有意に減少した（$P < 0.001$）。



＜参考：DLQI＞
DLQI は皮膚疾患のための QOL 尺度[7]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。

＜安全性＞
安全性解析対象症例 475 例で、因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現割合は、本剤群で 5.4%（9/166 例）、MCT 軟膏群で 5.1%（8/156 例）、BBP 軟膏群で 5.2%（8/153 例）であり、同程度であった。本剤群で認められた副作用は 9 件で、その内訳は、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、毛包炎各 1 件（0.6%）であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎及び血中コルチゾール減少であり、鼻咽頭炎はすべて治験薬との因果関係が否定された。血中コルチゾール減少は、本剤群で 2.4%（4/166 例）、MCT 軟膏群で 1.3%（2/156 例）、BBP 軟膏群で 1.3%（2/153 例）が副作用と判定された。本試験では、活性型ビタミン D_3 製剤に特徴的な副作用である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の内訳は、MCT 軟膏群で血中カルシウム増加、腎機能障害、接触性皮膚炎が各 1 例、BBP 軟膏群でそう痒症が 1 例であった。MCT 軟膏群の血中カルシウム増加及び接触性皮膚炎は副作用と判定されたが、重症度は軽度であり、治療又は無治療で回復した。臨床検査値では、治験薬投与後に大きく変動した臨床検査項目は認められなかった。

2) 安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当資料なし

(7) その他
該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

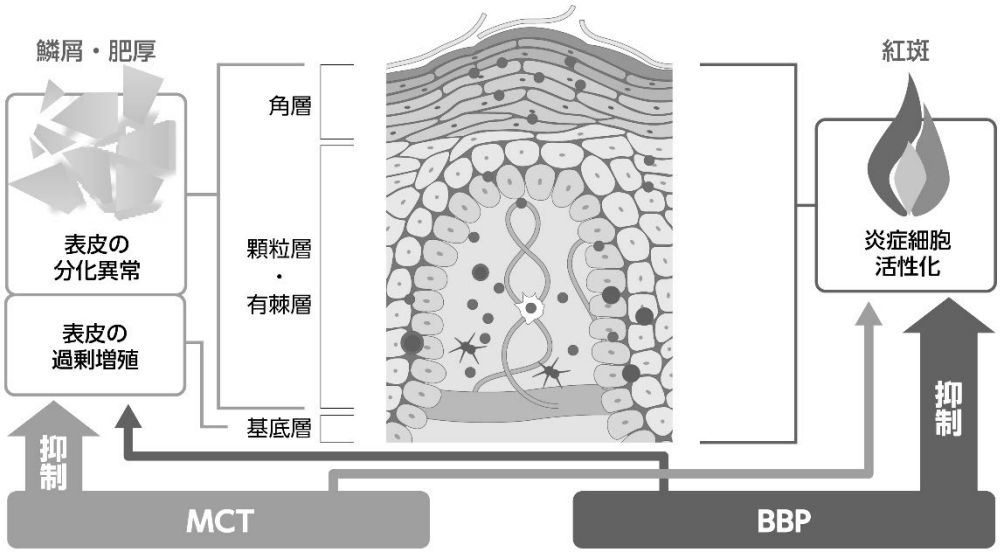
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

・ビタミン D、活性型ビタミン D 製剤
・ベタメタゾン群
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

皮膚内部の異常



マキサカルシトール
MCT は、ヒト表皮角化細胞のビタミン D 受容体に対して親和性を示し [8]、細胞核内に多く移行する [9]ことが認められている（*in vitro*）。
また、表皮角化細胞の異常増殖抑制作用 [10) 11)]、分化誘導作用 [12)]に加え IL-6 産生抑制作用 [13)]、リンパ球増殖抑制作用 [13)]を有することが認められている（*in vitro*）。

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
BBP は、標的細胞のグルココルチコイド受容体と結合し、炎症・免疫反応に関わる標的遺伝子の転写の活性化や NF-κB 等の転写調節因子の活性化を直接阻害することで、炎症性サイトカインの産生抑制作用や T 細胞等の増殖抑制作用を示す [14)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

マキサカルシトール
1）受容体親和性（*in vitro*）
MCT は、ヒト表皮角化細胞のビタミン D 受容体に対して親和性を示した [8)]。また、ヒト・ビタミン D 結合蛋白との親和性はカルシトリオールより低く [15)]、表皮角化細胞の細胞核内により多く移行することが認められた [9)]。

2）表皮角化細胞に対する増殖抑制作用
・表皮角化細胞の増殖抑制（*in vitro*）[10)]
培養ヒト表皮角化細胞に MCT（10^{-11}～10^{-6} mol/L）を添加し、4 日間培養後、[^{3}H]チミジンを添加した。さらに 2 日間培養後、細胞に取り込まれた[^{3}H]チミジンを測定した。その結果、MCT は[^{3}H]チミジンの取り込みを濃度依存的に抑制し、表皮角化細胞の増殖を抑制することが確認された。
・乾癬病巣皮膚の表皮角化細胞の増殖抑制（*in vitro*）[11)]
乾癬患者病巣部皮膚に MCT（10^{-7} mol/L）を添加し、1～2 日間器官培養後、BrdU を添加した。さらに 1 時間培養後、BrdU 陽性細胞数を測定した。MCT は BrdU の取り込みを有意に抑制した（P<0.001、Dunnett 検定）。

・乾癬病巣皮膚の表皮肥厚の抑制（*in vitro*）[11)]
乾癬患者病巣部皮膚に MCT（2×10^{-6} mol/L）を添加し、4 日間器官培養後、表皮突起の長さを測定した。MCT は、乾癬病巣皮膚の表皮肥厚を有意に抑制した（$P < 0.001$、Dunnett 検定）。
・乾癬病巣患者の表皮の増殖抑制 [16)]
尋常性乾癬患者への外用により表皮における DNA 合成ならびに核分裂を低下させ、細胞増殖の異常亢進を抑制することが示唆された。

3）表皮角化細胞に対する分化誘導作用
・表皮角化細胞におけるインボルクリン mRNA の発現促進（*in vitro*）[12)]
培養ヒト表皮角化細胞に MCT（10^{-8}、10^{-6} mol/L）を添加し、8、24、48、72 時間後にインボルクリン mRNA の発現量を測定した。MCT はインボルクリン mRNA の発現を促進し、表皮角化細胞の分化を誘導することが示唆された。
・乾癬病巣患者の分化型ケラチン増加及びロリクリン発現誘導 [16)]
尋常性乾癬患者への外用により、有棘層より上位で発現する分化型ケラチンを増加させるとともに表皮細胞分化マーカーであるロリクリンの発現を誘導した。

4）サイトカイン、リンパ球等に対する作用
・表皮角化細胞における IL-6 の産生抑制（*in vitro*）[12)]
培養ヒト表皮角化細胞に IL-1α とともに MCT（10^{-11}～10^{-6} mol/L）を添加し、24 時間後の培地に含まれる IL-6 量を測定した。MCT は、IL-1α 刺激による表皮角化細胞の IL-6 の分泌を濃度依存的に抑制した。
・リンパ球の増殖抑制（*in vitro*）[13)]
マウス脾臓より得たリンパ球分画をサクシニル・コンカナバリン A を含む培地に播種し、MCT（10^{-12}～10^{-6} mol/L）を添加。5 日間培養後、[^{3}H]チミジンを添加し、さらに 4 時間培養後、細胞に取り込まれた[^{3}H]チミジンを測定した。MCT は、サクシニル・コンカナバリン A で刺激したマウスの脾臓リンパ球の増殖を濃度依存的に抑制した。
・乾癬病巣患者の炎症細胞の変動 [16)]
尋常性乾癬患者への外用により多形核白血球や T リンパ球等の炎症細胞の浸潤を減少させた。

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
1）抗炎症作用
・カラゲニン足浮腫抑制作用 [17)]
ラット（雄）に起炎物質として 1%のカラゲニン溶液 0.1 mL を足蹠皮下に投与し、3 時間後に足容積を測定し、投与前との比較から浮腫率を求め、対照群とした。起炎物質とともに各薬剤を足蹠皮下に投与した群の浮腫率と対照群の浮腫率から各薬剤の抑制率を求めた結果、BBP は 0.1 μg/paw 以上で抑制作用を示し、その作用はベタメタゾンジプロピオン酸エステル（BDP）と同程度であった。
・クロトン油耳浮腫抑制作用 [17)]
ラット（雄）に 2%クロトン油含有起炎剤及び各薬剤を含んだ起炎剤 25 μL をラット右耳介内側に塗布した。塗布 5 時間後に左耳重量と比較し浮腫率を求め、さらに対照群の浮腫率と薬剤塗布群との浮腫率の比較から抑制率を求めた結果、BBP 及びベタメタゾン吉草酸エステル（BV）は 0.1 mg/mL 以上で、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（BMP）は 0.5 mg/mL で、クロベタゾールプロピオン酸エステル（CP）は 0.01 mg/mL 以上の濃度で抑制作用を示した。
・受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応抑制作用 [17)]
ラット（雄）の背部 2 ヵ所に抗卵白アルブミンラット血清を皮内投与し、48 時間後に抗原を含む 0.5%エバンスブルー溶液 0.5 mL を尾静脈内投与した。各薬剤を抗原投与 3 時間前に皮下投与し、対照群と薬剤投与群の皮膚における漏出色素量を比較した結果、PCA 反応抑制作用は 1.0 mg/kg 濃度で、BBP38.3%、BDP 25.9%、BV39.4%、BMP15.9%及び CP50.9%であった。
・クロトン油誘発肉芽腫形成抑制作用 [18)]
ラット（雄）の背部皮下に窒素ガス 20 mL を注入して空気嚢を作成し、1～2 日後に惹起液（1%クロトン油含有の綿実油）1mL を嚢中に投与した。各薬剤は惹起液に懸濁して投与し、惹起 7 日後に嚢内の浸出液、周囲に形成された肉芽及び胸腺の重量を測定した。30%浸出液抑制用量、30%肉芽腫形成抑制用量及び 30%胸腺萎縮用量から求めた抗炎症作用と全身作用の分離比は、BBP が CP、BDP、BV 及び BMP のいずれよりも大きかった。
・濾紙肉芽腫形成抑制作用 [19)]

ラット（雄）の両側肩胛部皮下に各薬剤を染み込ませた濾紙を埋め込んだ。5 日後、埋め込んだ濾紙と胸腺を採取し重量を測定した。30%肉芽腫形成抑制用量及び 30%胸腺萎縮用量から求めた抗炎症作用と全身作用の分離比は、BBP が最も大きく、次いでジフルプレドナート、デキサメタゾンジプロピオン酸エステルの順であった。

2) 免疫応答作用 [17]

マウス（雄）の鼠蹊部皮下に結核死菌体 20 mg/mL を投与して感作し、14 日後に精製ツベルクリン（PPD）（5 μg/mL）50 μL を右後肢足蹠皮下に投与して、遅延型アレルギー性皮膚反応を惹起した。BBP を抗原感作の前日から 1 日 1 回 3 日間、あるいは PPD 投与 1 時間前に皮下投与し、PPD 投与 24 時間後の後肢足蹠部の厚さで反応の強度を測定した結果、抗原感作の前日から投与した場合、1 mg/kg 投与ではほとんど影響を及ぼさなかったが、10 mg/kg 及び 30 mg/kg に増量すると足浮腫を抑制した。一方、PPD 投与の 1 時時間前に皮下投与した場合、0.1 mg/kg でも抑制作用を示し、増量に伴い用量依存的に抑制作用が強まった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

尋常性乾癬に対する第Ⅲ相臨床試験[5)]（M801801-01）

日本人の尋常性乾癬患者 166 例に本剤群及び BBP 軟膏群は 1 日 1 回、MCT 軟膏群は実薬を 1 日 2 回病変部に適量を 4 週間塗布した。本剤群及び MCT 軟膏群における各測定時点の血漿中 MCT 濃度は下表のとおりであった。

血漿中 BBP 濃度は、投与 4 週後に本剤群及び BBP 軟膏群の各 1 例（それぞれ 54.3 pg/mL 及び 69.6 pg/mL）で検出された以外は BBP の定量下限値（50 pg/mL）未満であった。

血漿中 MCT 濃度

評価時点	本剤群		MCT 軟膏群	
	血漿中 MCT 濃度	例数 a)	血漿中 MCT 濃度	例数 a)
治療開始日	ND	0/166 例	ND	0/156 例
投与 2 週後	2.48 ± 6.58	25/163 例	7.03 ± 11.97	49/148 例
投与 4 週後	1.45 ± 4.75	15/164 例	5.93 ± 11.23	45/147 例

平均値±標準偏差（単位：pg/mL、MCT 定量下限：10 pg/mL）

ND：全症例で定量下限値未満

a) 各測定日において薬物動態が測定された被験者のうち、血漿中濃度が検出された患者数

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

＜参考＞

ラット（雄）に本剤、MCT 軟膏（本剤基剤）及び MCT 軟膏（市販薬）を MCT として 12.5 μg/kg/day で単回経皮投与したときの投与 1、4 及び 24 時間後の皮膚中 MCT 濃度を測定した。また、本剤、BBP 軟膏（本剤基剤）及び BBP 軟膏（市販薬）を BBP として 250 μg /kg/day で単回経皮投与したときの投与 1、4 及び 24 時間後の皮膚中 BBP 及び 17-酪酸ベタメタゾン（BBP 代謝物：BM-17･B）濃度を測定した。ラットに本剤、MCT 軟膏（本剤基剤）及び BBP 軟膏（本剤基剤）を単回経皮投与したときの MCT、BBP 及び BM-17･B の皮膚中濃度推移は、MCT 軟膏（市販薬）投与時の皮膚中 MCT、あるいは BBP 軟膏（市販薬）投与時の皮膚中 BBP 及び BM-17･B 濃度推移と類似していた [20]。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

本剤での該当資料なし

＜参考＞

マキサカルシトール [21]

ラット（雄）に[2β-^{3}H] MCT 軟膏 3 μg/kg を単回経皮投与（24 時間後に拭き取り）した。投与 1、4、24、48 及び 168 時間後の組織中不揮発性放射能濃度は下表のとおりであった。

ラット単回経皮投与における組織中不揮発性放射能濃度

組織/器官	組織中不揮発性放射能濃度 (pg eq./g 又は mL)				
	1 時間	4 時間	24 時間	48 時間	168 間
血漿	45 ± 20 (1.00)	87 ± 39 (1.00)	34 ± 7 (1.00)	13 ± 1 (1.00)	4 ± 3 (1.00)
血液	28 ± 14 (0.62)	60 ± 28 (0.69)	31 ± 6 (0.91)	16 ± 3 (1.23)	11 ± 1 (2.75)
大脳	10 ± 5 (0.22)	17 ± 9 (0.20)	8 ± 2 (0.24)	4 ± 1 (0.31)	12 ± 16 (3.00)
小脳	10 ± 5 (0.22)	18 ± 9 (0.21)	10 ± 3 (0.29)	5 ± 2 (0.38)	4 ± 1 (1.00)
延髄	12 ± 8 (0.27)	22 ± 11 (0.25)	11 ± 5 (0.32)	6 ± 1 (0.46)	6 ± 0 (1.50)
脳下垂体	56 ± 28 (1.24)	83 ± 40 (0.95)	45 ± 6 (1.32)	N.D. (－)	N.D. (－)

平均値±標準偏差（n=4） N.D.は検出限界未満。（ ）内は血漿平均値の比。
－：組織中濃度が検出限界未満のため算出不能。

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル [22]

ラット（雄）に ^{3}H-BBP 軟膏 0.25 mg/kg を単回経皮投与したところ、大脳、小脳及び下垂体の放射能濃度は検出限界以下であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

本剤での該当資料なし

＜参考＞

マキサカルシトール [23]

妊娠ラットに[2β-^{3}H]MCT 軟膏 3 μg/kg を単回経皮投与したとき、胎児中に未変化体が検出されたが、投与 24 時間後には定量限界未満となった。

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル [24]

妊娠 18 日目のラットに ^{3}H-BBP 1 mg/kg を皮下投与したとき、胎児及び羊水中濃度はいずれも母体血漿中濃度よりも低かった。

(3) 乳汁への移行性

本剤での該当資料なし

＜参考＞

マキサカルシトール[25)]

分娩 10 日目の哺育中のラットに[2β-^{3}H]MCT 1 μg/kg を単回静脈内投与したとき、不揮発性放射能の血漿中濃度の AUC に対する乳汁中濃度の AUC の比は、87.1%であり、乳汁中移行が示唆された。

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル[24)]

分娩 14 日目の哺育中のラットに ^{3}H-BBP 1 mg/kg を皮下投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 6 時間で最高濃度 122.3 ng･eq/mL を示し、以後 2 相性に消失した。乳汁中濃度は、母ラットの血漿中濃度の 61～86%の割合で推移した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

本剤での該当資料なし

＜参考＞

マキサカルシトール

ラット（雄）に[26-^{3}H] MCT 軟膏 1 μg/kg を単回経皮投与したときの皮膚のミクロオートラジオグラムでは、放射能は角質層に最も高濃度に分布し、次に顆粒層、有棘層、基底層に高く分布していた。さらに顆粒層、有棘層、基底層では細胞核内に放射能分布が認められ、これらの組織の細胞核に分布して薬効を発揮するものと推察された[26)]。また、ラット（雄）に[2β-^{3}H] MCT 3 μg/kg を単回経皮投与したとき、投与部位皮膚以外の組織においては回腸下部ならびに肝臓に比較的高濃度に分布していた[21)]。

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

ラット（雄）に ^{3}H-BBP 軟膏 0.25mg/kg を経皮投与したときの皮膚ミクロオートラジオグラムでは、投与後 1 時間の銀粒子は表皮部（特に角質層）及び毛包に多数認められ、ついで皮脂腺に認められた。投与後 6 時間では 1 時間と同様の分布傾向を示したが、毛包及び皮脂腺を除く真皮部にもわずかに銀粒子が認められた。投与後 24 時間の銀粒子は表皮部（特に角質層）に多数認められたが、真皮部の銀粒子はバックグラウンドレベルであった。また、ラット（雄）に ^{3}H-BBP 軟膏 0.25mg/kg を経皮投与したとき、組織内放射能濃度は投与後 8 時間あるいは 24 時間に最高濃度を示し、特に塗布部皮膚では血漿中濃度の約 3000～3500 倍の極めて高い濃度であった。塗布部皮膚以外では、肝臓、腎臓、副腎、膀胱及び貯精嚢に高い分布が認められた[22)]。

(6) 血漿蛋白結合率

MCT、BBP ともにヒト血漿蛋白との結合率は、97%以上であった[27) 28)]（*in vitro*）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

＜参考＞

マキサカルシトール

代謝部位：皮膚、肝臓

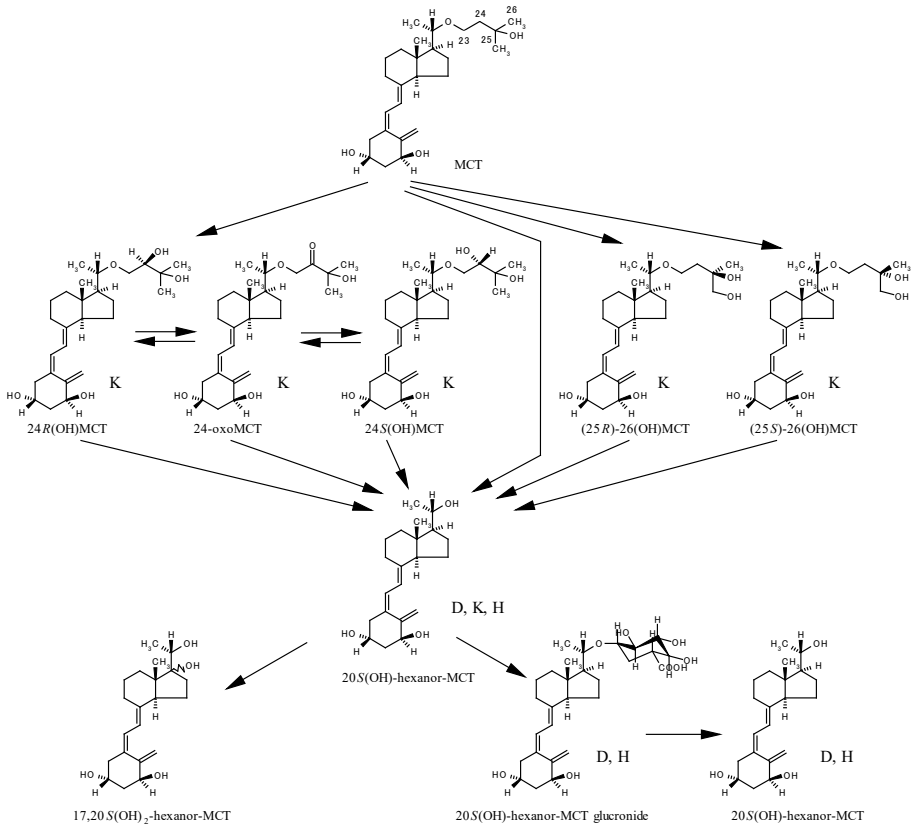
代謝経路（推定）:

ラット及びイヌに経皮投与された MCT は、直接 22 位と 23 位の間で開裂し、20*S*(OH)-hexanor-MCT へと代謝されるか、側鎖が酸化され、24*R*(OH)MCT、(25*R*)-26(OH)MCT あるいは(25*S*)-26(OH) MCT となった後 22 位で開裂し、20*S*(OH)-hexanor-MCT へと代謝されると推定した。さらに 20*S*(OH)-hexanor-MCT はそのグルクロン酸抱合体に代謝され、ラットでは主に胆汁中に、イヌでは胆汁及び尿中に排泄されるものと考えられた。なお、胆汁中に排泄された 20*S*(OH)-hexanor-MCT のグルクロン酸抱合体は消化管内で加水分解を受け、20*S*(OH)-hexanor-MCT として糞中に排泄されるものと考えられた。

また、ヒトケラチノサイトを用いた *in vitro* 試験においても、培養液中に側鎖開裂型代謝物 20*S*(OH)-hexanor-MCT 及び側鎖酸化型代謝物 24*R*(OH)MCT、24*S*(OH)MCT、24-oxo MCT、(25*R*)-26(OH)MCT 及び(25*S*)-26(OH)MCT が認められたことから、ヒトケラチノサイトにおいてもラット及びイヌと同様な経路で側鎖酸化あるいは開裂反応を受け、20*S*(OH)-hexanor-MCT へ代謝されると推定した。

標識体を投与したヒトから得た血清、尿、糞を分析した結果、血清中に 20*S*(OH)-hexanor-MCT 及び

そのグルクロン酸抱合体と推定される代謝物が存在し、尿中に 20*S*(OH)-hexanor-MCT のグルクロン酸抱合体が排泄されると考えられた。ヒトにおいてもラット及びイヌと同様な経路で側鎖酸化あるいは開裂し、20*S*(OH)-hexanor-MCT へ代謝されるものと推察される。



ラットでは上記代謝物すべて同定。イヌでは D を付した 2 つの代謝物について推定。ヒトケラチノサイトでは K を付した代謝物について同定。ヒトにおいては H を付した代謝物について推定。

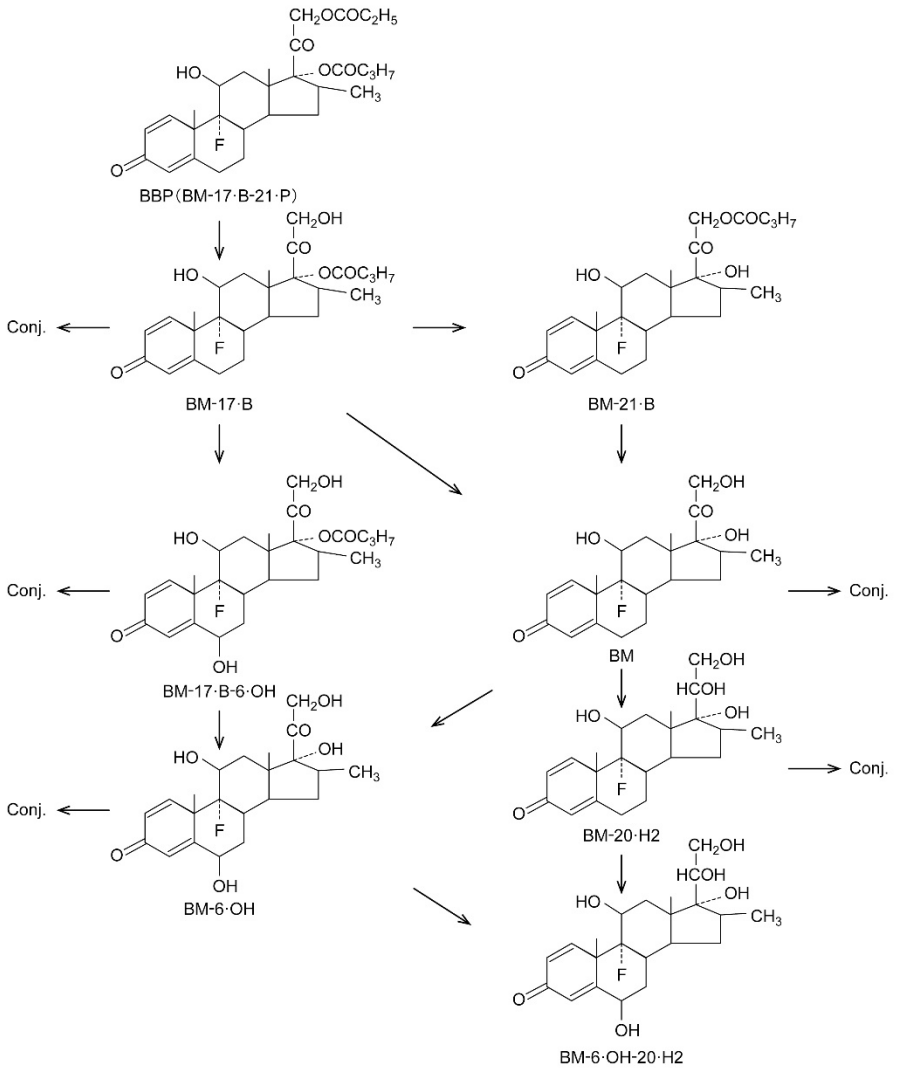
マキサカルシトールの推定代謝経路（ラット、イヌ及びヒト）

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル [28)]

代謝部位：皮膚、血漿及び肝臓

代謝経路（推定）:

ラットに BBP を経皮投与した際、塗布部の表皮及び真皮には代謝物として BBP の 21 位のエステル基が加水分解された BM-17·B、17 位の butyryl 基が 21 位に転位した BM-21·B、さらに転位した 21 位の butyryl 基が加水分解を受けて脱離したか、あるいは BM-17·B の 17 位エステル基の加水分解によって生成したと考えられる BM が認められたことより、これらの代謝反応には、皮膚中のエステラーゼが関与しているものと推察された。血漿中には未変化体が存在せず、代謝物として BM-17·B、BM-21·B 及び BM のほか、BM-17·B の 6β 位に水酸化を受けた BM-17·B-6·OH、さらに、BM-17·B-6·OH の butyryl 基が加水分解を受けて脱離した BM-6·OH、BM の 20 位が還元された BM-20·H_2 及び BM-20·H_2 の 6β 位に水酸化を受けた BM-6·OH-20·H_2 がわずかに認められた。また、肝臓中では主として BM-17·B-6·OH、BM-17·B 及び BM が認められた。同時点の血漿と比べて BM の割合が少なく、BM-21·B が認められなかったことから、肝臓においては BM-17·B の 6β 位水酸化（BM-17·B-6·OH）が主代謝経路と推察された。また、腎臓中では主として BM-17·B、BM 及び BM-17·B-6·OH が認められたが、肝臓に比べて BM-17·B-6·OH の割合は少なく、6β 位水酸化活性は肝臓より低いと考えられた。尿中においては、BM-17·B-6·OH、BM-6·OH 及び BM が認められた。これらの結果から、吸収された BBP は生体内で、速やかにエステラーゼによって BM-17·B に加水分解されたのち、主として BM-21·B を経て BM を生成し、さらに、BM-17·B あるいは BM の 6β 位水酸化を受ける経路によって代謝されると考えられた。



ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルの推定代謝経路（ラット）

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

マキサカルシトール[29)]

ラット腎ミトコンドリアを用いた代謝試験（*in vitro*）において、MCT は活性型ビタミン D_3 の代謝酵素である CYP24 により代謝されると考えられた。ヒト P450 発現系を用いた代謝試験（*in vitro*）において、MCT は CYP3A4 によって代謝された。

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル[30)]

ヒト肝ミクロソーム用いた試験（*in vitro*）において、BBP の代謝にはヒト CYP の関与は認められず、カルボキシエステラーゼの 2 分子種の関与もほとんど認められなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

マキサカルシトール

尿中及び糞中

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

該当資料なし

(2)排泄率

本剤での該当資料なし

＜参考＞

マキサカルシトール[31)]

尋常性乾癬患者 4 例に[2β-^{3}H]MCT 50 μg/g 軟膏を塗布した試験において、塗擦 6 時間後に拭き取った軟膏中に 42.6%の放射能が検出され、塗擦 168 時間までに排泄された放射能は、尿中に投与量の 15.2%、糞中に 11.4%であった。血清中には未変化体及び O-脱アルキル体が認められたが、尿及び糞中には未変化体は認められなかった（外国人データ）。

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル[32)]

ラットに ^{3}H-BBP を 1 mg/kg を皮下投与した試験において、投与後 168 時間までに排泄された放射能は、雄性ラットでは尿中に 13.0%、糞中に 88.0%であった。雌性ラットでは尿中に 26.1%、糞中に 66.5%であった。

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2.2 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症及び動物性皮膚疾患（疥癬、けじらみ等）［感染症及び動物性皮膚疾患症状を悪化させることがある。］
2.3 潰瘍（ベーチェット病は除く）、第 2 度深在性以上の熱傷・凍傷［皮膚の再生が抑制され、治癒が著しく遅れるおそれがある。また、感染のおそれがある。］

（解説）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者については、過敏症があらわれる可能性があることから設定した。これまでの臨床試験において、アレルギー反応、アナフィラキシー反応の発現が疑われた症例は認められていないが、投与中にその発現が疑われた場合には直ちに中止し、再使用は避けること。

2.2 BBP 外用製剤において禁忌とされており、副腎皮質ホルモンの薬理作用「免疫抑制作用」により、増悪するおそれのある皮膚疾患を考慮し設定した。

2.3 BBP 外用製剤において禁忌とされており、副腎皮質ホルモンの薬理作用「線維芽細胞増殖抑制作用」によって、再生修復が遅延するおそれのある第 2 度深在性以上の熱傷・凍傷等や、その他の原因による皮膚潰瘍を設定した。しかし、ベーチェット病と第 1 度及び第 2 度浅在性の熱傷・凍傷については、副腎皮質ホルモン外用剤の効果が臨床的に評価されているため、除外している。

＜本剤の成分＞

本剤には、有効成分及び添加剤として次の成分が含まれている。

有効成分	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
添 加 剤	無水エタノール、ミリスチン酸オクチルドデシル、流動パラフィン、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、白色ワセリン

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はマキサカルシトールとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルの配合剤であり、マキサカルシトールとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル双方の副作用が発現するおそれがあるため、本剤の適切な使用を検討すること。

8.2 本剤は活性型ビタミン D_3 誘導体を含有しており、血中カルシウム値が上昇する可能性がある。また、マキサカルシトール外用製剤において高カルシウム血症に伴い、急性腎障害の報告があるため、本剤の使用に際しては、血中カルシウム値及び腎機能（血中クレアチニン、BUN 等）の検査を定期的（開始 2～4 週後に 1 回、その後は適宜）に行うこと。なお、正常域を超えた場合には減量又は使用を中止すること。［9.1.1、9.2、11.1.1、11.1.2 参照］

8.3 皮疹が広範囲にある場合や、皮疹重症度が高く、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、高カルシウム血症が発現しやすく、急性腎障害に至る可能性もあるため、本剤を少量から使用開始し、観察を十分に行い、血中カルシウム値及び腎機能の検査を定期的に行うこと。［9.1.1、9.2、11.1.1、11.1.2 参照］

8.4 皮膚萎縮、ステロイド潮紅等の局所的副作用が発現しやすいので、特に顔面、頸、陰部、間擦部位の皮疹への使用には、症状の程度を十分考慮すること。

8.5 本剤は副腎皮質ホルモンを含有しており、大量又は長期にわたる広範囲の使用（特に密封療法（ODT））により、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれることがある。［9.5 参照］

8.6 本剤はマキサカルシトールを含有しており、密封療法（ODT）における安全性は確立していない。

（解説）

8.1 本剤は配合剤であり、各有効成分で報告されている副作用について注意喚起するために設定した。

8.2 MCT 外用製剤の長期外用試験において、皮膚状態が悪く外用量の多くなる治療開始初期に血中カルシウム値の上昇する傾向が認められている。また、MCT 外用製剤の市販後に高カルシウム血症の副作用が集積され、この中には急性腎不全に至った症例も含まれていた。これらの症例では、血中カルシウム値を定期的に検査せずに長期間使用しているケースもあった。以上のことから、本剤においても血中カルシウム値、腎機能の検査を行うように設定した。

8.3 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、MCT 外用製剤及び BBP 外用製剤で報告されている副作用が発現するリスクがあるため設定した。特に MCT 外用製剤では、高カルシウム血症あるいは急性腎不全に至った症例が集積されており、それらの患者背景から、皮膚の状態や使用方法が副作用発現の要因と考えられたため、特にこれらの患者へは少量から使用開始し、定期的に検査を行う注意を設定した。

8.4 本剤には very strong クラスのステロイドである BBP が含まれることから、ステロイド由来の副作用が懸念される。皮膚萎縮、潮紅があらわれた場合には、徐々にその使用を差し控え、ステロイドを含有しない薬剤に切り替えること。特に顔面、頸部、陰部、間擦部位へ使用する際には、ステロイドの吸収性が高く、局所的副作用が発現しやすいことから、症状の程度を十分考慮すること。

8.5 BBP 外用製剤の添付文書を参考に設定した。

8.6 MCT 外用製剤の添付文書を参考に設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者

本剤の使用によりさらに血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。［8.2、8.3、11.1.1、11.1.2 参照］

（解説）

9.1.1 本剤の有効成分の一つである MCT は、活性型ビタミン D_3 誘導体であり、投与により血中カルシウム値が上昇する可能性がある。高カルシウム血症の患者及び高カルシウム血症のおそれのある患者には、血中カルシウム値の検査を定期的に行うなど、慎重に使用すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者 血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。［8.2、8.3、11.1.1、11.1.2 参照］

（解説）

本剤は MCT を配合しているため、腎機能が低下している患者に本剤を使用した場合、腎機能の低下によりカルシウムの排泄が減少し、血中カルシウム値が上昇する可能性がある。MCT 外用製剤においては、高カルシウム血症又は血中カルシウム値上昇を伴う急性腎不全が報告されており、その患者背景より腎機能が低下している患者で比較的発現しやすい傾向がみられた。そのため、本剤においても同様にリスクファクターとして設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。マキサカルシトールは動物実験（ラット）で胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。また、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルでは動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。［8.5 参照］

（解説）

妊婦、産婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠中の安全性は確立していない。また、MCT では、ラットの妊娠前、妊娠初期、ラット及びウサギの胚・胎児発生に及ぼす影響を経皮投与で確認したところ、催奇形性は認められないものの、ラットにおいて胎児移行性が認められた。BBP において、動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。以上より、注意喚起するために設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。マキサカルシトールは周産期及び授乳期の静脈内投与試験（ラット）において、1.1 μg/kg/日投与で出生児に体重増加抑制が認められている。また、分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告がある。

（解説）

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳中の安全性は確立していない。MCT では、周産期及び授乳期の静脈内投与試験（ラット）で出生児に体重増加抑制が観察された。また、分娩後哺乳中のラットに MCT を静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告があったことを考慮して設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

日本人尋常性乾癬患者を対象とした第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、小児等に関するデータは得られていない。これらの患者に対する安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
使用が過度にならないように注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

（解説）
一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者へ使用する場合の一般的な注意として設定した。
日本人尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の 65 歳以上の患者は試験全体では 27.6%（131/475 例）、本剤群では 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の違いは認められず、65 歳以上の患者で発現頻度が高い有害事象はなかった。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミン D 及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール カルシポトリオール　等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
PTH 製剤 テリパラチド アバロパラチド酢酸塩		
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物 炭酸カルシウム　等		本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。

（解説）
MCT 外用製剤の添付文書を参考に設定した。
ビタミン D 及びその誘導体
MCT 外用製剤において、高カルシウム血症が発現した症例で、カルシトリオール等のビタミン D 製剤を併用している症例が報告されている。MCT は活性型ビタミン D_3 誘導体であり、ビタミン D 及びその誘導体と同様に血中カルシウム値を上昇させる作用がある。したがって、外用又は経口によりこれらの薬剤を併用すると高カルシウム血症が発現することがある。
PTH 製剤
骨粗鬆症治療剤の PTH（parathyroid hormone：副甲状腺ホルモン）製剤には血中カルシウム濃度を上昇させる作用がある。MCT とテリパラチド（遺伝子組換え）もしくはアバロパラチド酢酸塩を併用すると、相加的に血中カルシウム値が上昇し高カルシウム血症があらわれるおそれがある。
カルシウム製剤
MCT 外用製剤において、高カルシウム血症が発現した症例で、炭酸カルシウム製剤を併用している症例が報告されている。MCT は他のビタミン D 及びその誘導体と同様に腸管でのカルシウムの吸収を促進させる作用があることから、併用により高カルシウム血症が起こることがある。

上記の薬剤の薬理作用及び MCT 外用製剤において高カルシウム血症を発現した症例の患者背景から、ビタミン D 及びその誘導体、PTH 製剤、カルシウム製剤との併用が副作用発現のリスクファクターと考えられたため、これらの薬剤との併用には注意するよう設定した。

8. 副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カルシウム血症（頻度不明）

高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状（口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等）があらわれることがある。異常が認められた場合には使用を中止し、血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。［8.2、8.3、9.1.1、9.2 参照］

11.1.2 急性腎障害（頻度不明）

血中カルシウム増加を伴った急性腎障害があらわれることがあるので、血中カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。［8.2、8.3、9.1.1、9.2 参照］

（解説）

11.1.1 高カルシウム血症：

本剤は血中カルシウム上昇作用を有する活性型ビタミン D_3 誘導体の MCT を含有しており、MCT 外用製剤で高カルシウム血症が報告されているため記載した。

本剤の日本人尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験では、臨床症状を伴う高カルシウム血症は発現しなかった。臨床検査値異常としての血中カルシウム増加は、本剤群で 0.6%（1/166 例）、MCT 軟膏群で 0.6%（1/156 例）発現した。本剤群の 1 例は、投与 2 週後に補正カルシウム値が基準値上限（10.0 mg/dL）を超える値（10.3 mg/dL）を示したが、投与は継続し、4 週後（9.8 mg/dL）には基準値範囲内に戻った。MCT 軟膏群の 1 例は、投与 2 週後に、中止基準（11.1 mg/dL）を超える値（11.4 mg/dL）を示し、投与を中止したが、無治療で回復した。血中カルシウム増加を発現した患者の血漿中 MCT 濃度は、いずれも定量下限（10 pg/mL）未満であった。なお、MCT 軟膏群で投与を中止した 1 例は、MCT 軟膏の 1 日平均使用量が本試験の規定である 10 g/日を超えていた。

高カルシウム血症に関連する症状（口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等）の発現に注意すること。特に広範囲に本剤を使用する場合には血中カルシウム値を定期的に検査し、高カルシウム血症の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には使用を中止し、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。また、1 日の使用量は MCT として 250 μg まで（本剤以外に MCT を含む外用製剤を使用している場合はその合算値として 250 μg まで）とし、患部のみに使用すること。

11.1.2 急性腎障害：

本剤の日本人尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、急性腎障害の報告はないが、本剤には活性型ビタミン D_3 誘導体である MCT が含まれることから、血中カルシウム増加を伴った急性腎障害があらわれる可能性がある。MCT 外用製剤において報告された急性腎障害の副作用症例は高カルシウム血症に伴い発現しており、高カルシウム血症を疑う症状がみられた場合には腎機能も測定することが望ましいと考えられる。急性腎障害が認められた場合には、本剤の使用を中止し、必要に応じ急性腎障害及び高カルシウム血症に対する処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

		1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症				皮膚の刺激感、発疹
皮膚	皮膚の感染症[注1)]		毛包炎	ウイルス感染症、真菌症（カンジダ症、白癬等）、細菌感染症（伝染性膿痂疹、せつ等）
皮膚	その他の皮膚症状			そう痒、紅斑[注2)]、湿疹（発赤、苔癬化、腫脹、びらん等）、接触皮膚炎、色素沈着[注2)]、魚鱗癬様皮膚変化[注2)]、ざ瘡（ざ瘡様発疹、ステロイドざ瘡等）[注2)]、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、ステロイド潮紅等）[注2)]、水疱、腫脹、疼痛、皮膚剥脱、ステロイド酒さ・口囲皮膚炎（口囲、顔面全体に紅斑、丘疹、毛細血管拡張、痂皮、鱗屑を生じる）[注2)]、紫斑[注2)]、多毛[注2)]、色素脱失[注2)]、皮膚乾燥、びらん、浮腫、熱感
腎　臓			血中クレアチニン増加	尿路結石、尿中蛋白陽性、BUN 増加、増殖性糸球体腎炎
代　謝			血中カルシウム増加	血中リン減少、血中リン増加、Al-P 増加、CK 増加、尿中ブドウ糖陽性、血中アルブミン減少、血中カリウム減少
消化器				口渇、食欲不振、びらん性胃炎
肝　臓			肝機能異常	γ-GTP 増加、AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加、尿中ウロビリン陽性
血　液			白血球数減少	白血球数増加、血小板数減少
下垂体・副腎皮質系		血中コルチゾール減少		下垂体・副腎皮質系機能の抑制[注3)]
筋・骨格系				背部痛

注 1）このような症状があらわれた場合には、適切な抗真菌剤、抗菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には本剤の使用を中止すること。（密封療法（ODT）の場合に起こりやすい。）

注 2）このような症状があらわれた場合には、徐々にその使用を差し控え、副腎皮質ステロイドを含有しない薬剤に切り替えること。特に長期連用に際しては注意すること。

注 3）ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤において、大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封療法（ODT）により、発現することがあるので注意すること。

（解説）

日本人尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において本剤で認められた副作用を記載した。

また、既承認の MCT 外用製剤及び BBP 外用製剤で認められている副作用のうち、本剤では認められていない副作用を頻度不明として記載した。

さらに、第Ⅲ相臨床試験において対照薬とした各有効成分の単剤（本剤と同一の基剤）で認められた副作用のうち、本剤では認められていない副作用も本剤で発現する可能性が考えられることから、頻度不明として記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

日本人尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の安全性評価対象 166 例のうち 9 例（5.4%）で 9 件の副作用が認められた。副作用の内訳は、血中コルチゾール減少が 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、毛包炎が各 1 件（0.6%）であった。（承認時）

副作用発現頻度一覧表（承認時）

	計
安全性評価対象症例数	166
副作用等の発現症例数（%）	9（5.4%）
副作用発現件数	9

副作用名		本剤群	
		発現件数［発現例数］	発現率（%）
肝胆道系障害		［1］	0.6
	肝機能異常	1	0.6
感染症および寄生虫症		［1］	0.6
	適用部位毛包炎	1	0.6
臨床検査		［7］	4.2
	血中コルチゾール減少	4	2.4
	血中カルシウム増加	1	0.6
	血中クレアチニン増加	1	0.6
	白血球数減少	1	0.6

＊副作用の種類は、MedDRA/J Ver.16.0 の器官別大分類、基本語を使用

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

高カルシウム血症が発現する可能性がある。高カルシウム血症の主な症状は、口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、腹痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である。［14.1 参照］

13.2 処置

直ちに使用を中止すること。血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。

（解説）

13.1 本剤を過量投与した場合に高カルシウム血症が発現することが考えられるため、高カルシウム血症に関する具体的症状のうち、患者が自覚できる代表的な徴候及び症状について記載した。

13.2 これらの症状が認められた場合には直ちに使用を中止し、血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。また、1 日の使用量は MCT として 250 μg まで（本剤以外に MCT を含む外用製剤を使用している場合はその合算値として 250 μg まで）とすること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手のとどかない所に保管させること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診するなど、適切な処置を受けるよう指導すること。[13.1 参照]
14.2 薬剤使用時の注意
14.2.1 使用部位
(1) 本剤は患部にのみ使用し、正常皮膚部位には使用しないこと。
(2) 皮膚以外の部位（眼、粘膜）には使用しないこと。
14.2.2 使用時
本剤に触れた手で傷口等に触れないように注意すること。
14.2.3 使用後
本剤塗布後は手をよく洗うこと。

（解説）
14.1 本剤を誤って内服した場合には過量投与と同様の副作用の発現が予想される。本剤の誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管には十分留意するように注意喚起し、高カルシウム血症等の発現を未然に回避するために設定した。
14.2.1 MCT 外用製剤の臨床試験において、外用部位周囲の正常皮膚に膜状の落屑が発現したこと、また手に残っていた薬剤が、使用後に正常皮膚部位に付着したことにより発現したと考えられる発赤、落屑もみられていることから、患部にのみ使用するなど外用剤としての一般的な注意を考慮して設定した。
14.2.2 MCT の損傷皮膚ラットにおける単回経皮投与試験結果より、損傷皮膚においては、正常皮膚に比べ吸収率が高く全身への移行が早いことから記載した。
14.2.3 上記 14.2.1 と同様の理由から本剤の使用後には手をよく洗うこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 光苛酷試験において、本剤は紫外線（太陽光線を含む）により分解された。
15.2.2 がん原性試験においてラット（F344/DuCrj）にマキサカルシトールを 1 日 1 回 24 カ月間経皮投与した結果、副腎において褐色細胞腫の発生頻度が増加した。一部、副腎被膜への浸潤を示す例が認められたが、副腎近隣組織への浸潤や遠隔転移を示すものはなかった。また、マウスでは 1 日 1 回 18 カ月間経皮投与で発がん性は認められなかった。

（解説）
15.2.1 一般的にビタミン D 誘導体は光に対して不安定であり、MCT の光安定性試験結果に基づき設定した。
15.2.2 MCT 外用製剤の添付文書を参考に設定した。
副腎髄質腫瘍の発生はラットに多くみられ、がん原性試験に用いた F344 系ラットは好発系とされている。一方、血中カルシウム値を上昇させる酢酸レチノールやキシリトールを 2 年間ラットに投与することにより、褐色細胞腫あるいは副腎髄質細胞の過形成の発生が増加することが報告されている。MCT のラット（F344/DuCrj）がん原性試験において観察された副腎の褐色細胞腫及び髄質細胞の過形成の発生例数の増加は、ビタミン D 誘導体である MCT により血中カルシウム値が上昇したためと考えられる。このような所見は F344 系ラットに特異的に発症しやすいものと考えられる。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

本剤での該当資料なし

＜参考＞

マキサカルシトール[33) 34)]

試験項目	動物種(n/群)	投与経路	用　量	結　果
一般症状及び行動に及ぼす影響				
一般症状（Irwin 法）	マウス(5)	経皮	1.1、11、110 μg/kg	影響なし
中枢神経系に及ぼす影響				
自発運動量（Animex 法）	マウス(10)	静脈内	1、10、100 μg/kg	影響なし
Barbital 睡眠	マウス(10)	静脈内	1、10、100 μg/kg	影響なし
抗痙攣作用（最大電撃痙攣法）	マウス(10)	静脈内	1、10、100 μg/kg	作用なし
鎮痛作用（酢酸 writhing 法）	マウス(10)	静脈内	1、10、100 μg/kg	作用なし
体　温	マウス(10)	静脈内	1、10、100 μg/kg	影響なし
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響				
摘出回腸				
単独作用	モルモット(8)	*in vitro*	1、3、10、30 μmol/L	≧10 μmol/L で自発収縮の抑制
回腸縦走筋				
Acetylcholine 収縮	モルモット(8)	*in vitro*	3、10、30 μmol/L	≧10 μmol/L で抑制
Histamine 収縮	モルモット(7～8)	*in vitro*	3、10、30 μmol/L	≧10 μmol/L で抑制
$BaCl_2$ 収縮	モルモット(8)	*in vitro*	3、10、30 μmol/L	≧10 μmol/L で抑制
KCl 収縮	モルモット(7～8)	*in vitro*	3、10、30 μmol/L	≧10 μmol/L で抑制
Caffeine 収縮	モルモット(6)	*in vitro*	30 μmol/L	抑　制
$CaCl_2$ 収縮	モルモット(6)	*in vitro*	30 μmol/L	抑　制
胸部大動脈標本				
単独作用	モルモット(7)	*in vitro*	3、10、30 μmol/L	作用なし
Norepinephrine 収縮	モルモット(5)	*in vitro*	3、10、30 μmol/L	影響なし
KCl 収縮	モルモット(5)	*in vitro*	3、10、30 μmol/L	影響なし
気管標本				
単独作用	モルモット(5)	*in vitro*	3、10、30 μmol/L	作用なし
呼吸・循環器系に及ぼす影響				
血　圧	麻酔イヌ(5)	静脈内	1、10、100 μg/kg	影響なし
心拍数				
左心室内圧				
左心室内圧最大上昇速度				
大動脈血流量				
腎血流量				
大腿動脈血流量				
呼吸数				
心電図				
消化器系に及ぼす影響				
小腸輸送能（$BaSO_4$ 輸送能）	マウス(10)	静脈内	1、10、100 μg/kg	影響なし

試験項目	動物種(n/群)	投与経路	用　量	結　果
水及び電解質代謝に及ぼす影響				
尿　量	ラット(8)	経皮	0.11、1.1、11、110 μg/kg	影響なし
尿 pH				
尿浸透圧				
尿中 Na 排泄量				
尿中 K 排泄量				
尿中 Cl 排泄量				
尿中 Ca 排泄量				
尿中 IP 排泄量				
尿中 Ca 濃度				
尿中 IP 濃度				
血清 Ca 濃度				
血清 IP 濃度				
その他				
血小板凝集				
凝集惹起作用	イヌ(6)、ヒト(4)	*in vitro*	3、10、30 μmol/L	作用なし
Collagen 凝集	イヌ(7)、ヒト(4)	*in vitro*	3、10、30 μmol/L	影響なし
ADP 凝集	イヌ(9)、ヒト(4)	*in vitro*	3、10、30 μmol/L	影響なし
血液凝固				
血小板数	ラット(6)	静脈内	1、10、100 μg/kg	影響なし
プロトロンビン時間				
活性化部分トロンボプラスチン時間				
ユーグロブリン溶解時間				
血漿プラスミン活性				
炎　症				
Carrageenin 足浮腫	ラット(8)	静脈内	0.01、0.1、1、10、100 μg/kg	影響なし

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル [35)]

試験項目	動物種(n/群)	投与経路	用　量	結　果
一般症状及び行動に及ぼす影響				
一般症状（Irwin 法）	マウス(4)	皮下	10、30、100、300 mg/kg	影響なし
	ラット(4)	皮下		≧30 mg/kg で軽微な探索行動 ≧10 mg/kg で反応性の増加
中枢神経系に及ぼす影響				
自発運動量	マウス(5)	皮下	100 mg/kg	影響なし
睡眠延長作用	マウス(8)	皮下	10、30、100 mg/kg	作用なし
抗痙攣作用（最大電撃痙攣法）	マウス(8)	皮下	30、100 mg/kg	作用なし
抗痙攣作用（ﾍﾟﾝﾃﾄﾗｿﾞｰﾙ誘発痙攣法）	マウス(8)	皮下	30、100 mg/kg	作用なし
筋弛緩作用（traction test 法）	マウス(8)	皮下	10、30、100 mg/kg	作用なし
足部電気ｼｮｯｸ誘起闘争反応	マウス(5)	皮下	30、100 mg/kg	影響なし
探索行動	ラット(8)	皮下	10、30、100 mg/kg	軽度抑制又は増加傾向
鎮痛作用（酢酸 writhing 法）	マウス(8)	皮下	100 mg/kg	軽度抑制傾向
体　温	ラット(6)	皮下	10、30、100 mg/kg	影響なし
ネコ自発脳波	ネコ(5)	静脈内	1、3、10 mg/kg	10 mg/kg で軽度な徐波化

試験項目	動物種(n/群)	投与経路	用　量	結　果
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響				
摘出回腸				
Acetylcholine 収縮	モルモット(8)	*in vitro*	10^{-8}～10^{-4} mol/L	影響なし
Histamine 収縮	モルモット(8)	*in vitro*	10^{-7}～10^{-3} mol/L	10^{-3} mol/L で軽度抑制
$BaCl_2$ 収縮	モルモット(4)	*in vitro*	10^{-8}～10^{-3} mol/L	≧10^{-4} mol/L で軽度で抑制
その他の摘出標本				
5-HT 収縮（胃底部条片）	ラット(8)	*in vitro*	10^{-7}～10^{-4} mol/L	影響なし
Norepinephrine 収縮（輸精管）	ラット(8)	*in vitro*	10^{-7}～10^{-4} mol/L	影響なし
電気刺激収縮（輸精管）	ラット(8)	*in vitro*	10^{-7}～10^{-3} mol/L	10^{-3} mol/L で軽度抑制
子宮自動運動	ラット(3~4)	*in vitro*	10^{-7}～10^{-3} mol/L	10^{-3} mol/L で収縮力減少
瞬膜収縮	ネコ(4)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし
胃腸管運動	ウサギ(4)	静脈内	0.1、0.3、1、3、10 mg/kg	影響なし
抗 oxotremorine	マウス(8)	皮下	10、30、100mg/kg	振戦の発現頻度増加傾向
瞳孔散大	マウス(8)	皮下	10、30、100 mg/kg	影響なし
腸管輸送能	マウス(8)	皮下	10、30 mg/kg	影響なし
呼吸・循環器系に及ぼす影響				
血　圧	麻酔イヌ(5)	静脈内	0.1、0.3、1、3、10 mg/kg	≧1 mg/kg FAF 増加又は増加傾向 ≧3 mg/kg 拡張期血圧下降 10 mg/kg HR 増加
心拍数				
大腿動脈血流量（FAF）				
呼吸数				
心電図				
Norepinephrine 投与時の心拍数及び血圧	麻酔イヌ(4)		3 mg/kg	影響なし
Acetylcholine 投与時の心拍数及び血圧				
dl-isoproterenol 投与時の心拍数及び血圧				
histamine 投与時の心拍数及び血圧				
摘出乳頭筋の収縮力、血流量	イヌ(4)	*in vitro*	10、30、100 μg	影響なし
摘出洞房結節の心拍数	イヌ(4)	*in vitro*	10、30、100 μg	影響なし
摘出心房筋の収縮力、心拍数	モルモット(5)	*in vitro*	10^{-7}～10^{-4} g/mL	影響なし
消化器系に及ぼす影響				
胃障害	ラット(6)	皮下	10、30、100 mg/kg	影響なし
拘束浸水ストレス潰瘍	ラット(6)	皮下	3、10、30 mg/kg	影響なし
胃液分泌	ラット(6)	皮下	3、10、30 mg/kg	30 mg/kg で液量及び酸度の減少
その他の作用				
局所麻酔作用	モルモット(8)	点眼	0.5%、2%	2%で反射消失(1/8 例)
坐骨神経－ひ腹筋	ラット(3)	静脈内	1、10、20 mg/kg	影響なし
脊髄反射電位	ネコ(4)	静脈内	0.1、1、3 mg/kg	影響なし
血糖値	ラット(6)	皮下	1、10、100 mg/kg	24hr 後に 1、10 mg/kg で軽度上昇
プロトロンビン時間	ウサギ(4)	皮下	100 mg/kg	影響なし
活性化部分トロンボプラスチン時間	ウサギ(4)	皮下	100 mg/kg	影響なし
溶血作用	ウサギ(4)	*in vitro*	5 mg/mL	作用なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤での該当資料なし

＜参考＞

マキサカルシトール[36)]

動物種	投与経路	投与量	試験結果（概略の致死量）
ラット	経　皮	1、3、10、30 (mg/kg)	♂、♀：3～10 mg/kg
イヌ		1、10、100 (μg/kg)	♀：100 μg/kg 以上

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル[37) 38)]

動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	試験結果（LD_{50}）（mg/kg）
マウス	皮　下	25、50、100、200、400、600[a)]、800[a)]	♂：150.3、♀：192.0
	腹腔内	25、50、100、200、400、600	♂：225.3、♀：394.9
	経　口	3500	♂、♀：3500 以上
ラット	皮　下	3000	♂、♀：3000 以上
	腹腔内	3000	♂、♀：3000 以上
	経　口	3000	♂、♀：3000 以上
イヌ	皮　下	67[b)]、100、150[a)]、225、338	♂：249.0、♀：225.0 以上（Litchfield and Wilcoxon 法） ♂：338.0 以上、♀：210.6（Van der Waerden 法）

a)：雌のみ実施、b)：雄のみ実施

(2) 反復投与毒性試験

本剤での該当資料なし

＜参考＞

マキサカルシトール[36)]

動物種	投与経路、期間	投与量（μg/kg/日）	無毒性量（μg/kg/日）
ラット	経皮、1 ヵ月	0.33、3.3、33	0.33
イヌ		0.33、1.1、3.3、11.0	0.33
ラット	経皮、6 ヵ月	0.033、0.33、3.3	0.033
イヌ		0.044、0.22、1.1	0.044
イヌ	経皮、12 ヵ月	0.044、0.22、1.1	0.22

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル[39)～42)]

動物種	投与経路、期間	投与量（mg/kg/日）	無影響量（mg/kg/日）
ラット	皮下、13 週	0.01、0.1、1、3、10	0.01
	皮下、6 ヵ月	0.001、0.01、0.1、1	0.01
イヌ	経皮、13 週	0.001、0.01、0.1、1.0	0.01
	経皮、6 ヵ月	0.001、0.01、0.1	0.001

(3) 遺伝毒性試験

本剤での該当資料なし

＜参考＞
マキサカルシトール[36)]

試験項目		動物種等	投与（処置）経路、期間	投与量又は処置濃度	結果
遺伝毒性	復帰突然変異	サルモネラ菌	直接法	3.1 ~ 750 (μg/plate)	陰　性
			代謝活性化法		
		大腸菌	直接法	46.9～1500 (μg/plate)	
			代謝活性化法		
	遺伝子突然変異	L5178Y	直接法	20 ~ 70 (μg/mL)	
			代謝活性化法		
	染色体異常	CHL/IU	直接法	1.9 ~ 15 (μg/mL)	
			代謝活性化法		
	小核	マウス	腹腔内、単回	1.25 ~ 10 (mg/kg)	

L5178Y：マウスリンフォーマ細胞[L5178 thymidine kinase(TK)+/－細胞]
CHL/IU：チャイニーズハムスター肺由来の株化培養細胞

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル[43) 44)]

試験項目		動物種等	投与（処置）経路、期間	投与量又は処置濃度	結果
遺伝毒性	復帰突然変異	サルモネラ菌 大腸菌	直接法	0.5～1000 (μg/plate)	陰性
			代謝活性化法	1～5000 (μg/plate)	陰性
	染色体異常	CHL/IU	直接法	8.8～35.0 (μg/mL)	陰性
			代謝活性化法	50～200 (μg/mL)	陰性
	小核	マウス	皮下、単回	125～1000 (mg/kg)	陰性

CHL/IU：チャイニーズハムスター肺由来の株化培養細胞

(4) がん原性試験

本剤での該当資料なし

＜参考＞
マキサカルシトール[36)]

試験項目	動物種等	投与（処置）経路、期間	投与量又は処置濃度	結果
がん原性	マウス	経皮、18 ヵ月	0.03、0.1、0.3 (μg/kg/日)	陰　性
	ラット	経皮、24 ヵ月	0.03、0.1、0.3 (μg/kg/日)	陽　性[注)]

注)ラット特有の副腎髄質腫瘍発現

(5) 生殖発生毒性試験

本剤での該当資料なし

＜参考＞
マキサカルシトール[36)]

試験項目	動物種	投与経路	投与量（μg/kg/日）	無毒性量（μg/kg/日）
Seg. Ⅰ	ラット	経皮	0.33、3.3、33	親：一般；＜0.33、生殖；3.3、児：33
Seg. Ⅱ	ラット		1、3、10	母：一般；＜1、生殖；10、児：10
	ウサギ		0.06、0.18、0.6	母：一般；0.06、生殖；0.6、児：0.18
Seg. Ⅰ	ラット	静脈内	1、10、100	親：100、児：100
Seg. Ⅱ	ラット		1、10、100	母：100、児：100
	ウサギ		0.04、0.2、1	母･児：1
Seg.Ⅲ	ラット		0.011、0.11、1.1、11、110	母：110、児：0.11

試験結果：一般；一般毒性、生殖；生殖機能、児；胎児
Seg. Ⅰ：妊娠前・妊娠初期投与試験
Seg. Ⅱ：器官形成期投与試験
Seg.Ⅲ：周産期及び授乳期投与試験

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル [45)~48)]

試験項目	動物種	投与経路	投与量	無影響量
Seg. Ⅰ	ラット	皮下	0.01、0.1、1.0（mg/kg/日）	親の生殖；0.01（mg/kg/日） 児：0.01（mg/kg/日）
Seg. Ⅱ	ラット		0.05、0.4、3.2（mg/kg/日）	母：一般；< 0.05（mg/kg/日） 生殖；0.05（mg/kg/日） 児：0.05（mg/kg/日）
	ウサギ		0.1、1、3、10（μg/kg/日）	母：一般；3（μg/kg/日） 生殖；10（μg/kg/日） 児：3（μg/kg/日）
Seg. Ⅲ	ラット		0.004、0.04、0.4（mg/kg/日）	母：0.04（mg/kg/日） 児：0.04（mg/kg/日）

試験結果：一般；一般毒性、生殖；生殖機能、児；胎児
Seg. Ⅰ：妊娠前・妊娠初期投与試験
Seg. Ⅱ：器官形成期投与試験
Seg. Ⅲ：周産期及び授乳期投与試験

(6) 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験 [49)]

ウサギ（雄）の背部皮膚（健常及び損傷）に、本剤、基剤、MCT 軟膏（市販薬）及び BBP 軟膏（市販薬）を 28 日間反復投与した（1 日 1 回、各投与物質 0.1 mL を 2.5 cm × 2.5 cm に 22 時間 30 分～23 時間 30 分開放塗布）。各投与物質の刺激性を Draize の評価基準に従って評価し、更に投与部位皮膚の病理組織学的検査を実施した。その結果、本剤は「弱い刺激物」と判定され、過角化、表皮肥厚及び炎症性細胞浸潤の程度も「ごく軽度」から「軽度」であった。また、本剤の皮膚累積刺激性の程度は市販製剤である MCT 軟膏より低いものと考えられた。

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

(7) その他の特殊毒性

本剤での該当資料なし

＜参考＞

マキサカルシトール[36)]

試験項目		動物種等	投与（処置） 経路、期間	投与量又は処置濃度	結果
皮膚毒性	皮膚感作性	モルモット	経皮 （感作及び惹起）	一次感作：MCT軟膏 (55 μg/g) 0.1 mL/部位 二次感作：MCT軟膏 (55 μg/g) 0.2 mL/部位 惹起：MCT軟膏 (55 μg/g) 0.02 mL/部位	陰　性
	光毒性	モルモット	経皮、単回、UVA照射	MCT軟膏(55 μg/g) 30 μL	
	光感作性	モルモット	経皮（感作及び惹起）、 UVA照射	感作及び惹起：MCT軟膏 (55 μg/g) 30 μL/部位	
眼粘膜一次刺激性		ウサギ	点眼、単回	MCT 軟膏 55(μg/g) 100 mg/眼	陰　性
皮膚一次刺激性		ウサギ	経皮、単回	MCT 軟膏 75、100 (μg/g) 0.5 g/部位	陰　性
皮膚累積刺激性		ウサギ	経皮、6 週間	MCT 軟膏 25 (μg/g) 0.05 g/部位	弱い刺激性
光分解物	単回投与毒性	ラット	静脈内	30 (mg/kg)	死亡発現量： 30 mg/kg
	復帰突然変異	サルモネラ菌	直接法	0.8～200 (μg/plate)	陰　性
			代謝活性化法	3.1～400 (μg/plate)	
		大腸菌	直接法	0.8～5000 (μg/plate)	
			代謝活性化法	1.6～5000 (μg/plate)	
	染色体異常	CHL/IU	連続処理法	10～120 (μg/mL)	陰　性

UVA：長波長紫外線

CHL/IU：チャイニーズハムスター肺由来の株化培養細胞

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル[50)～52)]

試験項目	動物種等	投与（処置） 経路、期間	投与量又は処置濃度	結果
皮膚感作性	モルモット	感作1回目：皮内 感作2回目：経皮 惹起：経皮	感作1回目：1% BBP 0.05 mL/部位 感作2回目：0.05% BBP軟膏/ｸﾘｰﾑ0.5 mL/部位 惹起：0.05% BBP軟膏/ｸﾘｰﾑ 200 mg/部位	陰性
光毒性	モルモット	経皮、単回、 UV照射	0.05% BBP軟膏/ｸﾘｰﾑ 0.1 mL	陰性
光感作性	モルモット	感作1回目：皮内 感作2回目：経皮 惹起：経皮、UV照射	感作1回目：0.1 mL/部位 感作2回目：0.1 mL/部位 惹起：0.1 mL/部位	陰性
眼粘膜刺激性	ウサギ	点眼、単回	0.05% BBP軟膏/ｸﾘｰﾑ 0.1 g/眼	刺激性なし
皮膚一次刺激性	ウサギ	経皮、単回	0.05% BBP軟膏/ｸﾘｰﾑ 0.5 g/部位	刺激性なし
皮膚累積刺激性	ウサギ	経皮、4週間	0.05% BBP軟膏/ｸﾘｰﾑ 1.0 g	弱い刺激性

UV：紫外線

X.管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：マーデュオックス軟膏；劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）　注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：マキサカルシトール；毒薬

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル；劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

指導箋「マーデュオックス®軟膏を使用される方へ」

小冊子「乾癬を知ろう」「マーデュオックス®軟膏をお使いの方へ」

（マルホ株式会社　マーデュオックス特設サイト https://www.maruho.co.jp/medical/marduox/に掲載）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：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、

カルシポトリオール水和物/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合剤

カルシポトリオール、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

7. 国際誕生年月日

2016 年 3 月 28 日（国内開発）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2016 年 3 月 28 日	22800AMX00382000	2016 年 5 月 25 日	2016 年 6 月 21 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6 年（2016 年 3 月 28 日 ～ 2022 年 3 月 27 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
2699804M1023	2699804M1023	124845601	622484501

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

1. 引用文献

1) 飯塚 一：乾癬治療 2008; 15: 1-6 [11111112-9708]
2) 照井 正ら：臨床医薬 2014; 30 (3): 279-285 [11111111-2521]
3) 中川秀己ら：日皮会誌 2005; 115 (10): 1449-1459 [11111111-2505]
4) 水谷 仁：Visual Dermatol. 2004; 3 (2): 210-212 [11111111-9173]
5) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.1）[11111112-9712]
6) 中川秀己ら：西日本皮膚, 2015; 77 (4), 390-398 [11111112-9715]
7) Finlay AY., et al.：Clin. Exp. Dermatol. 1994; 19 (3): 210-216 [11111111-9157]（PMID: 8033378）
8) 社内資料：マキサカルシトールのビタミン D 受容体に対する親和性（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請資料概要ホ.1.（3））[11111111-2428]
9) 社内資料：マキサカルシトールのケラチノサイト核内への移行（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請資料概要ホ.1.（4））[11111111-2429]
10) 社内資料：マキサカルシトールのケラチノサイトの増殖抑制（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請資料概要ホ.2.（1））[11111111-2425]
11) Kondo S., et al.：Arch. Dermatol. Res. 2000; 292 (11), 550-555 [11111111-2418]（PMID: 11194893）
12) 社内資料：マキサカルシトールのケラチノサイトの分化促進（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請資料概要ホ.2.（2））[11111111-2416]
13) Komine M., et al.：Arch.Dermatol.Res. 1999; 291 (9): 500-506 [11111111-2417]（PMID: 10541880）
14) Adcock I.M.：Pulm. Pharmacol. Ther. 2000; 13 (3): 115-126 [11111111-2527]（PMID: 10873549）
15）社内資料：マキサカルシトールのヒト・ビタミン D 結合蛋白に対する結合能（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請概要ホ.1.（1））[11111111-2427]
16）社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした臨床薬理試験（マキサカルシトール）（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請資料概要ト.2.（6））[11111111-2426]
17) 大森健守ら：基礎と臨床 1990; 24 (11): 5847-5861 [11111112-9689]
18) 越山良子ら：薬理と臨床 1993; 3 (9): 1493-1500 [11111111-2522]
19) 越山良子ら：応用薬理 1994; 47 (5): 489-493 [11111112-9688]
20) 社内資料：ラットにおける単回経皮投与後の皮膚中濃度（2016 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.4.3.1）[11111112-9713]
21) 社内資料：マキサカルシトールの組織内分布（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請資料概要へ.2.（4）1）i））[11111111-2436]
22) 江角凱夫ら：薬物動態 1990; 5 (6): 883-902 [11111112-9716]
23) 社内資料：マキサカルシトールの胎盤、胎児移行性（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請資料概要へ.2.（4）2）[11111111-2420]
24) 大石孝義ら：基礎と臨床 1990;24 (11): 5889-5897 [11111112-9690]
25) 社内資料：マキサカルシトールの乳汁移行性（2000 年 7 月 3 日承認、オキサロール注申請資料概要へ．2.（4）6））[11111111-2437]
26) 社内資料：マキサカルシトールの皮膚組織内分布（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請資料概要へ.2.（2）4）[11111111-2435]
27) 社内資料：マキサカルシトールの血漿蛋白結合率（2000 年 7 月 3 日承認、オキサロール注申請資料概要　へ．2.（2）6）i)、ii)、iii）及び 7））[11111111-2432]
28) 江角凱夫ら：薬物動態 1990; 5 (6): 903-923 [11111112-9696]
29) 社内資料：マキサカルシトールの薬物相互作用試験(*in vitro*)（マキサカルシトール）（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請資料概要へ.2.（7）1）[11111111-2423]
30) 社内資料：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルの代謝に関与する分子種の推定（*in vitro*）（2016 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.4.5.2）[11111112-9709]
31) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした第 I 相臨床試験（マキサカルシトール軟膏）（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請資料概要へ.3.（3）[11111111-2421]
32) 大石孝義ら：基礎と臨床 1990; 24 (11): 5869-5887 [11111112-9694]
33) 社内資料：マキサカルシトールの一般薬理試験（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請資料概要ホ.4.（1）及び（2）[11111111-2438]
34) 倉田昌明ら：薬理と治療 1998; 26 (Suppl.1): 239-254 [11111111-2431]
35) 戸部昭広ら：基礎と臨床 1990; 24 (11): 5819-5846 [11111112-9697]
36) 社内資料：マキサカルシトールの毒性試験（2001 年 6 月 20 日承認、オキサロール軟膏申請資料概要

ニ.総括）[11111111-2439]
37) 西条 敬ら：基礎と臨床 1990; 24 (13) : 6603-6608 [11111112-9706]
38) 西条 敬ら：基礎と臨床 1990; 24 (13) : 6609-6612 [11111112-9707]
39) 西条 敬ら：基礎と臨床 1990; 24 (13) : 6614-6654 [11111112-9698]
40) 満園東治ら：基礎と臨床 1990; 24 (11) : 5658-5688 [11111112-9699]
41) 満園東治ら：基礎と臨床 1990; 24 (11) : 5690-5733 [11111112-9700]
42) 満園東治ら：基礎と臨床 1990; 24 (12) : 5935-5977 [11111112-9701]
43) 西冨 保ら：基礎と臨床 1990; 24 (11) : 5789-5797 [11111112-9703]
44) 西冨 保ら：基礎と臨床 1990; 24 (11) : 5799-5804 [11111112-9704]
45) 竹島 勉ら：基礎と臨床 1990; 24 (11) : 5735-5746 [11111112-9691]
46) 竹島 勉ら：基礎と臨床 1990; 24 (11) : 5747-5763 [11111112-9692]
47) 西条 敬ら：基礎と臨床 1990; 24 (11) : 5779-5787 [11111112-9686]
48) 今井節夫ら：基礎と臨床 1990; 24 (11) : 5765-5778 [11111112-9693]
49) 社内資料 : 局所刺激性試験（ウサギ）（2016 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.6.7.1 及び 2.6.7.10.1）[11111112-9711]
50) 田中一三ら：基礎と臨床 1990; 24 (11) : 5805-5811 [11111112-9705]
51) 内山秀盛ら：基礎と臨床 1990; 24 (11) : 5813-5818 [11111112-9687]
52) 田村 睦ら：基礎と臨床 1990; 24 (4) : 1863-1882 [11111112-9685]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、外国では承認されていない（2023 年 4 月 3 日時点）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料中項目本文

該当資料なし