

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

劇薬
処方箋医薬品^注

マーデュオックス[®] 軟膏

Marduox[®] Ointment

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22800AMX00382000 |
| 販売開始 | 2016年6月 |

貯法：室温保存
有効期間：36箇月

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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(バーチエット病は除く)、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。]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|------|--|
| 有効成分 | 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 0.5mg |
| 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 |

3.2 製剤の性状

| | |
|----|-----------|
| 性状 | 白色半透明の軟膏剤 |
|----|-----------|

4. 効能・効果

尋常性乾癬

6. 用法・用量

通常、1日1回、適量を患部に塗布する。

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 1日の使用量は、10g(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]

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D₃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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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]

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産後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。

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。

9.8 高齢者

使用が過度にならないように注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

*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。 |

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。

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思われる臨床症状(口渴、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]

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) |
| | 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 | | | 口渴、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。

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、口渴、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。

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

尋常性乾癬患者166例に本剤1回適量(10gまで)を1日1回4週間塗布したところ、1例に血漿中ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル(54.30pg/mL、塗布4週後)を検出したが、他は定量下限(50pg/mL)未満であった。また、血漿中マキサカルシトールは塗布2週後に25例、塗布4週後には15例に検出され(最大値43.43pg/mL、塗布2週後)、他は定量下限(10pg/mL)未満であった¹⁾。

16.2 吸収

ラット(雄)に本剤、マキサカルシトール軟膏(本剤基剤)及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏(本剤基剤)を単回経皮投与した際の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及びBM-17・B(ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル代謝物)の皮膚中濃度推移は、マキサカルシトール軟膏及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏(市販薬)を投与した際の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及びBM-17・Bの皮膚中濃度推移と類似していた²⁾。

16.3 分布

16.3.1 マキサカルシトール

ラット(雄)に[26-³H]マキサカルシトール軟膏1μg/kgを単回経皮投与したときの皮膚のマイ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³⁾。また、ラット(雄)に[2β-³H]マキサカルシトール3μg/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⁴⁾。

16.3.2 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³H-ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏0.25mg/kgを経皮投与したときの皮膚マイ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⁵⁾。また、ラット(雄)に³H-ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏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⁵⁾。

16.4 代謝

16.4.1 マキサカルシトール

ラット腎ミトコンドリアを用いた代謝試験において、マキサカルシトールは活性型ビタミンD₃の代謝酵素であるCYP24により代謝されると考えられた⁶⁾(*in vitro*)。ヒトP450発現系を用いた代謝試験において、マキサカルシトールはCYP3A4によって代謝された⁶⁾(*in vitro*)。

16.4.2 ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

ヒト肝マイクロソームにおける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試験の結果、ヒトチトクロームP450(CYP)の13分子種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⁷⁾(*in vitro*)。

16.5 排泄

16.5.1 マキサカルシトール

尋常性乾癬患者4例に³Hマキサカルシトールを用いた試験では、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、また、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⁸⁾(外国人データ)。

16.5.2 ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

ラットに³H-ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを1mg/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⁹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験

日本人尋常性乾癬患者475例を対象に、マキサカルシトール外用製剤(1日2回塗布)及び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(1日1回塗布)を対照薬として二重盲検比較試験¹⁾を実施した。その結果、本剤塗布(1日1回)4週後のPSI(Psoriasis Severity Index)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次のとおりであり、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)。

本剤群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、血中コレステロール減少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。[7.2参照]

表 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) | マキサカルシトール 外用製剤 (156例) | 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 (153例) |
|----------------------------|--------------|-----------------------------|--|
| 4週後のPSI合計 スコアの要約 統計量 | 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) |

平均±標準偏差

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 マキサカルシトール

ビタミンD受容体に結合し、表皮角化細胞に対する分化誘導作用や異常増殖抑制作用、IL-6の分泌抑制作用を示すことにより、尋常性乾癬に対して有効性を発揮する^{10)~14)}。

18.1.2 ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

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¹⁵⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 マキサカルシトール

(1) 受容体親和性

マキサカルシトールは、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¹⁶⁾(*in vitro*)。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¹⁷⁾、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¹⁸⁾(*in vitro*)。

(2) 表皮角化細胞に対する増殖抑制作用

マキサカルシトールは、ヒト表皮角化細胞の増殖を抑制した¹⁰⁾(*in vitro*)。さらに、尋常性乾癬患者の皮膚を用いた器官培養系においても、表皮角化細胞の増殖を抑制し、表皮肥厚を改善した¹¹⁾(*in vitro*)。また、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¹²⁾。

(3) 表皮角化細胞に対する分化誘導作用

マキサカルシトールは、表皮角化細胞の分化マーカーであるインボルクリンmRNAの発現を促進した¹³⁾(*in vitro*)。また、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¹²⁾。

(4) サイトカイン、リンパ球等に対する作用

マキサカルシトールは、IL-1α刺激によるヒト表皮角化細胞のIL-6の分泌を濃度依存的に抑制し、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¹⁴⁾(*in vitro*)。また、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¹²⁾。

18.2.2 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

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等の炎症モデルにおいて、抗炎症作用を示した¹⁹⁾。

(2) 免疫応答抑制作用

マウス遅延型アレルギー性皮膚反応に対し抑制作用を示した¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 マキサカルシトール

一般的名称：マキサカルシトール(Maxacalcitol) (JAN)

化学名：(+)-(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-20-(3-Hydroxy-3-methylbutyloxy)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-triene-1,3-diol

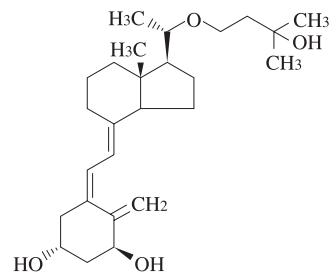
分子式：C₂₆H₄₂O₄

分子量：418.61

性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



19.2 ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

一般的名称：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

(Betamethasone Butyrate Propionate) (JAN)

化学名：9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-butyrate 21-propanoate

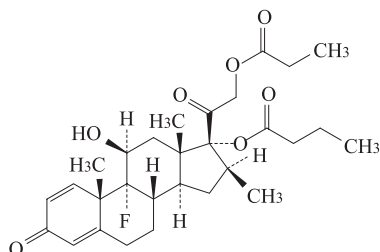
分子式：C₂₉H₃₉FO₇

分子量：518.61

性状：白色の結晶性の粉末である。

1,4-ジオキサランに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



21. 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。

22. 包装

チューブ：10g×1、10g×10

23. 主要文献

- 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]
- 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]
- 社内資料：マキサカルシトールの皮膚組織内分布[11111111-2435]
- 社内資料：マキサカルシトールの組織内分布[11111111-2436]
- 江角凱夫ら：薬物動態 1990; 5(6): 883-902[11111112-9716]
- 社内資料：薬物相互作用試験(*in vitro*) (マキサカルシトール) [11111111-2423]
- 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]
- 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) [11111111-2421]
- 大石孝義ら：基礎と臨床 1990; 24(11): 5869-5887[11111112-9694]
- 社内資料：薬理作用試験(ケラチノサイトの増殖抑制) [11111111-2425]
- Kondo S., et al. : Arch. Dermatol. Res. 2000; 292(11): 550-555[11111111-2418]
- 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) [11111111-2426]
- 社内資料：薬理作用試験(ケラチノサイトの分化促進) [11111111-2416]
- Komine M., et al. : Arch. Dermatol. Res. 1999; 291(9): 500-506[11111111-2417]
- Adcock I.M. : Pulm. Pharmacol. Ther. 2000; 13(3): 115-126 [11111111-2527]
- 社内資料：薬理作用試験(ビタミンD受容体に対する親和性) [11111111-2428]
- 社内資料：薬理作用試験(ビタミンD結合蛋白に対する結合能) [11111111-2427]
- 社内資料：薬理作用試験(ケラチノサイト核内への移行) [11111111-2429]
- 大森健守ら：基礎と臨床 1990; 24(11): 5847-5861[11111112-9689]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL：0120-12-2834

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22