

カルシポトリオール

資料 7 - 1	成分情報等	p. 3
資料 7 - 2	関係医学会・医会見解	p. 13
資料 7 - 3	日本 OTC 医薬品協会見解	p. 17
参考資料 1	医薬品インタビューフォーム	p. 19

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-17	
要望内容	成分名 (一般名)	カルシポトリオール
	効能・効果	乾癬、角化症
医療用医薬品 の 情報	販売名	ドボネックス軟膏 50 μ g/g (投与経路：外用) (剤形：軟膏)
	効能・効果	尋常性乾癬
	用法・用量	通常 1 日 2 回適量を患部に塗布する。
	会社名	レオファーマ株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要 開発の経緯 ¹⁾	承認年月日	2009年4月15日 旧販売名：ドボネックス軟膏（承認年月日：2000年1月18日）
	再審査期間	2000年1月18日～2006年1月17日
	再審査結果通知日	2009年6月19日
	再審査結果	薬事法第14条第2項の各号の承認拒否事由のいずれにも該当しない。
		<p>ドボネックス軟膏は、LEO Pharma A/S 社（デンマーク）において合成されたカルシポトリオール（活性型ビタミン D₃ 誘導体）を 50μg/g 含有する尋常性乾癬治療剤である。</p> <p>尋常性乾癬は、慢性炎症性角化症に属し肉眼的には鱗屑と浸潤、紅斑がみられ、組織病理的には表皮細胞の異常増殖、不全角化、炎症細胞の浸潤と血管拡張が認められる疾患である。</p> <p>近年、ビタミン D₃ の活性体である 1,25(OH)₂D₃ はカルシウム代謝作用に加えて、細胞の分化誘導及び増殖抑制作用を有することが見いだされ、これらの薬理作用はビタミン D₃ レセプターを介して発揮されることが明らかにされてきている。皮膚においても 1,25(OH)₂D₃ に対するレセプターが存在することが明らかにされ、また臨床的にも乾癬の治療に対する有効性が報告されている。しかし、1,25(OH)₂D₃ は強力なカルシウム代謝作用を有するため、血中カルシウム値の上昇等の副作用が問題となった。</p> <p>そこで LEO Pharma A/S 社では、細胞増殖・細胞分化の調節作用とカルシウム代謝に対する作用の分離を試み、ビタミン D₃ 骨格の 24 位に水酸基を付け、さらに 25～27 位の炭素を閉環したカルシポトリオールを合成した。</p> <p>既に、ドボネックス軟膏は 1990 年にデンマークで承認されて以来、乾癬治療の第一選択薬として使用されており、帝國製薬㈱では、既存の外用薬剤に優る尋常性乾癬治療剤（活性型ビタミン D₃ 製剤）として期待されたため LEO Pharma A/S 社より導入し開発を行い、その有用性が認められ本邦では 2000 年 1 月に輸入承認を得て 2000 年 6 月発売に至った。</p> <p>鳥居薬品㈱は 2006 年 10 月より本剤の販売を開始した。</p> <p>また、2009 年 6 月 19 日に再審査結果が公示された。</p> <p>なお、「ドボネックス軟膏」の販売名を「ドボネックス軟膏</p>

	<p>50μg/g」に変更し（平成 16 年 6 月 2 日付厚生労働省薬食発第 0602009 号「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づく）、2009 年 4 月 15 日製造販売承認を取得した。</p> <p>2014 年 4 月 30 日に製造販売承認が帝國製薬㈱からレオファーマ㈱に承継された。</p>
<p>治療学的・製剤学的特性¹⁾</p>	<p>(1) 非臨床試験成績からの特徴</p> <p>1) 尋常性乾癬患者の皮膚に特徴的な角化細胞の増殖亢進・分化異常を正常化する作用を有し、その作用は $1_{\alpha},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同等である。</p> <p>2) カルシウム代謝に及ぼす作用は、$1_{\alpha},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の 1/100～1/200 である。</p> <p>(2) 臨床試験成績からの特徴</p> <p>1) 尋常性乾癬患者 337 例において、「中等度改善」以上の改善率は 91.4% (308 例/337 例) であった。</p> <p>2) 尋常性乾癬の皮疹（紅斑、浸潤・肥厚）に対するベタメタゾン吉草酸エステル軟膏との比較において、本剤は、塗布開始 2 週後の早い時期より効果発現が認められ、また、優れた改善効果が認められた。</p> <p>3) 承認時までの試験における安全性評価対象例数 389 例中、24 例 (6.2%) に 37 件の副作用が認められた。主な副作用症状は癢痒 12 件 (3.1%)、紅斑・発赤 11 件 (2.8%)、刺激感・ヒリヒリ感 9 件 (2.3%) 等であった。また、臨床検査値への影響として血清 $1_{\alpha},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の低下 (5 件/66 例、7.6%)、血清リンの低下 (5 件/317 例、1.6%)、血清 $1_{\alpha},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の上昇 (1 件/66 例、1.5%) 等が認められた。(承認時：2000 年 1 月)</p> <p>市販後の調査における安全性評価対象例数 3,576 例中、174 例 (4.9%) に 226 件の臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用症状は紅斑・発赤 58 件 (1.6%)、癢痒 43 件 (1.2%)、刺激感・ヒリヒリ感 36 件 (1.0%)、接触性皮膚炎 11 件 (0.3%) 等であった。(再審査終了時)</p> <p>また、重大な副作用として高カルシウム血症 (0.1%未満)、急性腎不全 (頻度不明) が現れることがある。</p>

	<p>安全性に関する情報(添付文書より)</p>	<p><警告・禁忌> 警告内容：該当しない 禁忌内容：本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p><相互作用> 併用禁忌：該当しない 併用注意：添付文書を参照</p> <p><副作用></p> <table border="1" data-bbox="624 595 1310 801"> <thead> <tr> <th data-bbox="624 595 999 696">重大な副作用</th> <th data-bbox="999 595 1310 696">高頻度（5%以上）の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="624 696 999 745">1) 高カルシウム血症</td> <td data-bbox="999 696 1310 745">該当なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="624 745 999 801">2) 急性腎不全</td> <td data-bbox="999 745 1310 801"></td> </tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	1) 高カルシウム血症	該当なし	2) 急性腎不全	
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用							
1) 高カルシウム血症	該当なし							
2) 急性腎不全								
	<p>習慣性、依存性、耽溺性について</p>	<p>該当なし</p>						
	<p>毒薬、劇薬等への該当性について</p>	<p>該当なし</p>						
<p>推定使用者数等</p>	<p>約 43 万人</p> <p><推定方法> 久保田潔ほか：ナショナルレセプトデータベースの活用可能性を探る－乾癬の疫学研究から－，日本薬剤疫学会第 19 回, 39, 2013</p>							
<p>同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について</p>	<p>別添のとおり</p>							
<p>関連するガイドライン等</p>								
<p>その他</p>								

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国での承認状況	<input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	【欧米等6か国での承認内容】		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	英国	販売名（企業名）	Dovonex Psoriasis (LEO Laboratories Limited)
		効能・効果	過去に医師により診断された軽度又は中等度のプラーク乾癬（尋常性乾癬）
		用法・用量	大人（18歳以上）1日1回患部に塗布し、擦り込む。1週間に最大60gを上限とする。
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

・OTC とすることは否。

- ✓ 乾癬の診断は、皮膚科専門医でないと容易でないため、誤った疾患に使用されることが懸念されること。
- ✓ ビタミンD₃外用剤の重篤な副作用として、高カルシウム血症が懸念されること。

2. OTC とする際の留意事項について (薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患が等)

3. その他

5. 参考資料一覧

- 1) ドボネックス軟膏 50 μ g/g 医薬品インタビューフォーム

	候補成分を含有する医療用医薬品	医療用医薬品	一般用医薬品
販売名	ドボネックス軟膏50 μ g/g	バトネベート軟膏0.12%	バトネベートN軟膏AS
薬効群	尋常性乾癬治療剤	外用副腎皮质ホルモン剤	皮膚疾患治療薬
成分分量	(1g中) カルシポトリオール 50 μ g	(1g中) ベタメタゾン吉草酸エステル 1.2mg	(100g中) ベタメタゾン吉草酸エステル 0.12g フラジオマイシン硫酸塩 0.35g(力価)
剤形	軟膏剤	軟膏剤	軟膏剤
効能効果	尋常性乾癬	<p>湿疹・皮膚炎群(進行性指掌角皮症、女子顔面黒皮症、ピタール苔癬、放射線皮膚炎、日光皮膚炎を含む)</p> <p>皮膚癢痒症</p> <p>痒疹群(じん麻疹様苔癬、ストロフルス、固定じん麻疹を含む)</p> <p>虫さされ、乾癬、掌蹠膿疱症、扁平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色靴癬疹、シベルバラ色靴癬疹</p> <p>紅斑症(多形滲出性紅斑、結節性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑)</p> <p>紅皮症(悪性リンパ腫による紅皮症を含む)</p> <p>慢性円板状エリテマトーデス</p> <p>薬疹・中毒疹</p> <p>円形脱毛症(悪性を含む)</p> <p>熱傷(皫痕、ケロイドを含む)</p> <p>凍瘡、天疱瘡群</p> <p>ジューリング疱疹状皮膚炎(類天疱瘡を含む)</p> <p>痔核、鼓室形成手術・内耳開窓術・中耳根治手術の術創</p>	<p>化膿を伴う次の諸症:湿疹、皮膚炎、あせも、かぶれ、しもやけ、虫さされ、じんましん</p> <p>化膿性皮膚疾患(とびひ、めんぢょう、毛のう炎)</p>
用法用量	通常1日2回適量を患部に塗布する。	通常1日1~数回適量を患部に塗布する。 なお、症状により適宜増減する。	1日1~数回、適量を患部に塗布して下さい。
備考			

劇薬、
処方箋医薬品^注

ドボネックス®軟膏50 μ g/g

カルシポトリオール軟膏

Dovonex[®]Ointment 50 μ g/g

承認番号	22100AMX00631
薬価収載	2009年9月
販売開始	2000年6月
再審査結果	2009年6月
国際誕生	1990年11月

貯法：室温保存
使用期限：ケース等に表示（製造後2年）
注）注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

成分・分量	添加物
1g中 カルシポトリオール 50 μ g (0.005%)	エドト酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、トコフェロール、流動パラフィン、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリン

2. 製剤の性状

剤形	色・形状	におい
軟膏剤	白色～淡黄色半透明の軟膏	無臭

【効能又は効果】

尋常性乾癬

【用法及び用量】

通常1日2回適量を患部に塗布する。
＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞
1週間に90gを超える使用は行わないこと。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
 - 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清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕
 - 腎機能が低下している患者〔血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕
- 重要な基本的注意
 - 本剤は活性型ビタミンD₃製剤であり、血清カルシウム値が上昇する可能性がある。また、高カルシウム血症に伴い、腎機能が低下する可能性があるため、本剤の使用に際しては血清カルシウム及び腎機能（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。なおこれらの値に異常が認められた場合には正常域に戻るまで使用を中止すること。
〔高カルシウム血症の症状については「過量投与」の項参照〕
 - 本剤は、通常、投与後4～6週目までに効果が認められているので、治療にあたっては経過を十分に観察し、症状の改善がみられない場合には、漫然と使用を継続しないこと。
 - 本剤の密封療法（ODT）における安全性は確立していない。（皮膚刺激があらわれやすい。また、単純塗布に比べて皮膚からの吸収が助長され、全身性の副作用が発現しやすくなるおそれがある。）

3. 相互作用

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 アルファカルジール、カルシトリオール、 タカルシール、マキサカルシトール等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
シクロスポリン		本剤による血清カルシウム値の上昇が、シクロスポリンによる腎機能の低下によりあらわれやすくなる。

4. 副作用

承認時までの試験における安全性評価対象例数389例中、24例（6.2%）に37件の副作用が認められた。主な副作用症状は痒痒12件（3.1%）、紅斑・発赤11件（2.8%）、刺激感・ヒリヒリ感9件（2.3%）等であった。また、臨床検査値への影響として血清1 α ,25(OH)₂D₃の低下（5件/66例、7.6%）、血清リンの低下（5件/317例、1.6%）、血清1 α ,25(OH)₂D₃の上昇（1件/66例、1.5%）等が認められた。（承認時：2000年1月）
市販後の調査における安全性評価対象例数3,576例中、174例（4.9%）に226件の臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

主な副作用症状は紅斑・発赤58件（1.6%）、痒痒43件（1.2%）、刺激感・ヒリヒリ感36件（1.0%）、接触性皮膚炎11件（0.3%）等であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

- 高カルシウム血症（0.1%未満）：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（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、血清カルシウム値、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。

* * 2) 急性腎障害（頻度不明）：血清カルシウムの上昇を伴った急性腎障害があらわれることがある。血清クレアチニン上昇、BUN上昇等の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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度 〔承認時までの試験及び市販後調査の結果〕		
	1～5%未満 又は頻度不明*	0.1～1%未満	0.1%未満
皮膚 ^注	紅斑・発赤、痒痒、刺激感・ヒリヒリ感、皮膚びらん*	接触性皮膚炎、落屑、皮疹	乾癬悪化、腫脹、色素沈着、疼痛、灼熱感、毛嚢炎
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、ALP上昇	総ビリルビン上昇
腎臓		BUN上昇	血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇
血液			白血球減少、白血球増多、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、単球増多、好中球減少
その他		血清リン低下、血清1 α ,25(OH) ₂ D ₃ 低下	尿中カルシウム上昇、血清カルシウム上昇、血清リン上昇、尿中リン低下、血清1 α ,25(OH) ₂ D ₃ 上昇

注）このような症状が強い場合には、使用を中止すること。

5. 高齢者への使用

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)では胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている⁴⁾。〕

(2) 授乳婦：授乳婦への使用は避けることが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁へ移行することが認められている⁴⁾。〕

7. 小児等への使用

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

徴候と症状：高カルシウム血症の主な症状は倦怠感、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。

〔「重要な基本的注意」の(2)項参照〕

処置：直ちに使用を中止すること。

血清カルシウム、尿中カルシウム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。

〔「重要な基本的注意」の(2)項参照〕

9. 適用上の注意

(1) 使用部位：

- 1) 顔面には使用しないこと。
- 2) 眼科用として使用しないこと。
- 3) 患部以外には使用しないこと。

(2) 使用時：本剤に触れた手で、顔面、傷口等に触れないように注意すること。

(3) 使用後：本剤使用後、顔面等への付着を避けるため、よく手を洗うこと。

(4) 薬剤交付時：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存させること。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等、適切な処置を受けるよう指導すること。

〔「過量投与」の項参照〕

10. その他の注意

雌雄アルビノ無毛マウスを用いて40週間にわたり光線(キセノンランプ)照射しカルシポトリオール液剤を塗布した実験で、雄において皮膚腫瘍誘発に必要な光線照射時間の有意な短縮が認められたとの報告がある。しかし、同液剤をマウスに単独で塗布した実験では皮膚腫瘍誘発は認められていない。

【薬物動態】

健康成人男子にカルシポトリオールとして100、200及び400 μ gを単回塗布、あるいは200及び400 μ gを1日2回5日間塗布した試験において、血清中カルシポトリオール濃度はすべての測定時点で検出限界(13.3pg/mL)以下であった⁵⁾。

また、尋常性乾癬患者にカルシポトリオールとして200及び400 μ gを1日2回4週間塗布した試験において、血清中にカルシポトリオールが散発的に6.8~17.0pg/mL検出された(検出限界6.7pg/mL)⁶⁾。

参考(動物実験)

1. 吸収

健康皮膚雄性ラットに³H-カルシポトリオール軟膏を単回投与(密封塗布)したとき、血漿中放射能濃度は投与後24時間で最高濃度に達し、半減期は2.9日であり、経皮吸収率は約18%であった⁷⁾。

2. 分布

健康皮膚雄性ラットに³H-カルシポトリオール軟膏を単回投与(密封塗布)したとき、各組織内放射能濃度は徐々に上昇し、大部分の組織において投与後24~96時間に最高濃度を示した。投与後24時間の濃度が最も高いのは投与部位皮膚であり、次いで肝臓であった。また、投与部位皮膚中には未変化体が主として認められた⁷⁾。

3. 代謝

雄性ラットに³H-カルシポトリオールを皮下投与したとき、血漿中には未変化体が認められたが、速やかに代謝された。また代謝物としてカルシトロン酸が認められた⁴⁾。

4. 排泄

健康皮膚雄性ラット及びイヌに³H-カルシポトリオール軟膏を単回投与(密封塗布)したとき、それぞれ投与後168時間までに糞中には13.3%及び5.3%、尿中には2.0%及び0.6%が排泄された^{7) 8)}。

【臨床成績】

尋常性乾癬患者を対象に、承認時までに国内延べ97施設で実施された比較試験を含む臨床試験の有効性判定症例337例において、「中等度改善」以上の改善率は91.4%(308/337)であった^{9) 9-12)}。

【薬効薬理】

1. 細胞増殖抑制作用

(1) ヒト組織球性リンパ腫細胞系U937を用いた*in vitro*試験において、増殖細胞数及びDNA合成の抑制が認められた¹³⁾。

(2) ヒト正常角化細胞を用いた*in vitro*試験において、DNA中への³H-チミジンの取り込み及び細胞数増加の用量依存的な抑制が認められた^{14) 15)}。

2. 細胞周期調節作用

ヒト正常角化細胞を用いた*in vitro*試験において、細胞周期の変化が認められ、S期細胞が減少し、G₁/G₀期及びG₂+M期細胞が増加した。更に細胞周期の促進に関連する網膜芽細胞腫遺伝子産物(pRB)の活性(リン酸化)阻害が認められた¹⁵⁾。

3. 細胞分化誘導作用

(1) ヒト組織球性リンパ腫細胞系U937を用いた*in vitro*試験において、付着細胞数及びエステラーゼ活性陽性細胞数の用量依存的な増加が認められた¹³⁾。

(2) ヒト正常角化細胞を用いた*in vitro*試験において、細胞内不溶性膜(コーニファイドエンベロープ)の形成促進及び細胞内不溶性膜の前駆体であるインボルクリン陽性細胞の増加並びにトランスグルタミナーゼ活性の上昇が認められた^{14) 15)}。

4. 1 α , 25(OH)₂D₃レセプターに対する親和性

ヒト組織球性リンパ腫細胞系U937を用いた*in vitro*試験において、細胞に存在する1 α , 25(OH)₂D₃レセプターに対する親和性が認められ、その程度は1 α , 25(OH)₂D₃と同等であった¹³⁾。

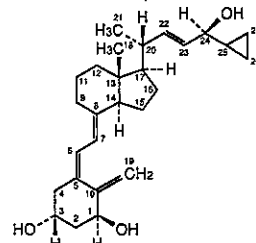
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カルシポトリオール Calcipotriol (JAN)

(WHO recommended INN: Calcipotriol)

化学名：(+)-(5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1 α ,3 β ,24-triol

構造式：



分子式：C₂₇H₄₀O₃

分子量：412.60

性状：カルシポトリオールは、白色の結晶性の粉末で、N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、クロロホルム及びプロピレングリコールにやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水及び流動パラフィンにほとんど溶けない。

【包装】


10g、30g


【主要文献】

- 1) Dwyer, C. et al. : Lancet 338 (8769) 764, 1991
- 2) Cunliffe, W. J. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 26 (5) 736, 1992
- 3) Russell, S. et al. : Br. J. Dermatol. 130 (6) 795, 1994
- 4) 富田 正俊ほか：薬物動態 11 (1) 57, 1996
- 5) 東 純一ほか：臨床医薬 11 (11) 2341, 1995
- 6) MC903軟膏研究会：臨床医薬 11 (11) 2379, 1995
- 7) 富田 正俊ほか：薬物動態 11 (1) 81, 1996
- 8) 富田 正俊ほか：薬物動態 11 (1) 106, 1996
- 9) MC903軟膏研究会：臨床医薬 11 (11) 2367, 1995
- 10) MC903軟膏研究会：臨床医薬 16 (1) 95, 2000
- 11) MC903軟膏研究会：臨床医薬 11 (12) 2573, 1995
- 12) MC903軟膏研究会：臨床医薬 11 (12) 2589, 1995
- 13) Binderup, L. et al. : Biochem. Pharmacol. 37 (5) 889, 1988
- 14) Kragballe, K. et al. : Arch. Dermatol. Res. 282 (3) 164, 1990
- 15) Kobayashi, T. et al. : J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 5 (2) 132, 1995

【文献請求先】

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-3231-6890

販売元  鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

* 製造販売元  レオファーマ株式会社
東京都千代田区岩本町3-11-6

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	日本皮膚科学会	
要望番号	H28-17	
要望内容	成分名 (一般名)	カルシポトリオール
	効能・効果	乾癬、角化症

2. スイッチOTC化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC化の 妥当性	<p>1. OTCとすることの可否について 否</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>1. 乾癬の診断が、皮膚科専門医でないと容易でないため、誤った疾患に使用されることが強く懸念される。</p> <p>2. 高カルシウム血症（特に高齢者、腎機能低下の患者、ステロイド外用や他の疾患でステロイド内服をしている患者など皮膚萎縮が見られる患者）、皮膚への刺激反応などの安全性の懸念があり、医師の管理下に使用することが極めて重要である。</p> <p>3. 一般人に角化症の正しい診断は無理である。最初は皮膚科医からの指示があったとしても、OTCにすると角化症が拡大解釈されて乾皮症などにも濫用される危険がある。特に、小児に転用されれば高カルシウム血症のリスクが高まる。</p> <p>4. 皮膚病変の重症度を見極めながら、外用すべき薬剤と思われる。自分だけで治療した場合、特に紅皮症になる一歩手前あたりであるにも拘らず、通常量の外用をしてしまうことで入院加療しなければならない状況に追い込まれてしまうことが起り得る。これでは、医療費の抑制にならず、逆効果である。高カルシウム血症にならないためにも、血中カルシウムの生化学的検査が定期的に必用である。</p>
	<p>2. OTCとする際の留意事項について</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p>

	3. その他
備考	

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	日本臨床皮膚科医会	
要望番号	H28-17	
要望内容	成分名 (一般名)	カルシポトリオール
	効能・効果	乾癬、角化症

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について OTC とすることは否と考える。</p> <p>[上記と判断した根拠]</p> <p>カルシポトリオールは尋常性乾癬に対する高濃度ビタミン D3 外用治療薬である。本剤が 2,000 年に発売されるまでは Strongest 又は very strong クラスのステロイド外用剤が中心であり、毛細血管拡張・皮膚萎縮等の副作用が頻発していたが、本剤の登場で外用治療の選択肢が広がり、皮膚における副作用を軽減できるようになった。実際の治療では、乾癬患者の身体的背景や、炎症の程度、皮疹の分布・面積等を考慮し、ステロイドやビタミン D3 外用剤を選択するが、それらの併用や単独使用の判断は、皮膚科専門医が行うべきものであり、患者本人の判断で使用されては適切な治療ができない。</p> <p>一方、ビタミン D3 外用剤の重篤な副作用として高カルシウム血症が懸念されるが、皮膚科専門医の指示のもと適量を使用していればほとんど問題は無い。しかし高齢者・腎機能低下のある乾癬患者への使用量の判断は、やはり皮膚科専門医が行うべきであり、患者任せにすると危険を伴うことのある薬剤である。(カルシポトリオールにおいては、1 週間に 90 g を超える使用は行わないこととなっている)</p> <p>以上より、OTC とすることは否と考える。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p>
-----------------------	---

	[上記と判断した根拠] 3. その他
備考	

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	日本OTC医薬品協会	
要望番号	H28-17	
要望内容	成分名 (一般名)	カルシポトリオール
	効能・効果	乾癬、角化症

2. スイッチOTC化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について</p> <p>本疾患の診断、及び症状改善・治療には皮膚科専門医師の関与が必要であり、現時点ではOTC とすることは困難と考える。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>乾癬は特徴的な臨床症状をもち、皮疹の形や分布などから比較的容易に見分けられるとされているが、皮疹の重症度の評価は種々の評価法により総合的に判断される必要がある。</p> <p>本剤使用による直接的な危険因子としては、有効成分による高カルシウム血症によるリスクが考えられる。これは広範囲への適用や絆創膏等で覆ったりすることによる不適正使用で生じるか、もしくは、1週間に90gを超える使用によるリスク増加と考えられる。これを最小化するために、使用上の注意において適正使用を十分促す等の措置を講じる必要がある。</p> <p>また、紫外線の影響を受けやすくなるリスクも存在するため、過度の日光照射（人工的な照射も含む）を避けるよう情報提供することも必要となる。</p> <p>以上のことから、本疾患の診断及び症状改善・治療については、現時点では皮膚科専門医師の関与が必要と考える。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>一方、乾癬は特徴的な臨床症状をもち、皮疹の形や分布などから比較的容易に見分けられるとされており、軽症の段階であることが何らかの形で特定出来るのであれば、薬剤師により生活者が十分に理解できるような適正使用に関する情報提供がなされることを条</p>
----------------------	---

	<p>件に、将来的には OTC 化も考慮されるべきものとする。</p> <p>実際に、海外においては、最小容量品が処方せんを必要とせず販売されているニュージーランドの事例や、処方せん医薬品 (POM) から薬局専用医薬品 (P) として認められるとされた英国医薬品庁 (MHRA) の事例など、過去に医師により軽度から中等度の乾癬と診断された成人に対して、スイッチ OTC 化が認められている事例もある。</p> <p>3. その他</p>
備考	

医薬品インタビュフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

尋常性乾癬治療剤

ドボネックス®軟膏 50 μ g/g

カルシポトリオール軟膏

Dovonex® Ointment 50 μ g/g

(注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

剤形	軟膏剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品
規格・含量	1g中 カルシポトリオール 50 μ g 含有
一般名	和名：カルシポトリオール 洋名：Calcipotriol
製造販売承認年月日	2009年4月15日
薬価基準収載年月日	2009年9月25日
発売年月日	2009年9月
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	注：ドボネックス軟膏として2009年6月13日販売開始 鳥居薬品販売開始年月日：2009年10月2日 製造販売元：レオファーマ株式会社 販売元：鳥居薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	鳥居薬品株式会社 お客様相談室 TEL：0120-316-834 FAX：03-3231-6890 医療関係者向けホームページ http://www.torii.co.jp (医薬関係者の皆様へ)
問い合わせ窓口	

本IFは2018年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

1. 医薬品インタビュ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、添付文書と略す)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る。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をしながら情報を補充して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビュフォームが誕生した。

昭和68年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビュフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp>)²⁾から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬師基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補充する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビュフォーム検討会を開催した中で指し示してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考え、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補充し、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薬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。

ただし、薬事法³⁾・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補充をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに代えるものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビュフォーラム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビュフォーラム作成の手引き」に従って作成・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等へのインタビュにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの有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ついては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いは十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法^{注1)}や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受け、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまで添付文書を補完する情報資料であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法^{注2)}上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

注1) 現 (薬) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>)

注2) 現 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

目次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
1. 開発の経緯	1	11. 製剤中の有効成分の定量法	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	12. 力価	10
II. 名称に関する項目	3	13. 混入する可能性のある夾雑物	11
1. 販売名	3	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11
2. 一般名	3	15. 刺激性	12
3. 構造式又は示性式	3	16. その他	12
4. 分子式及び分子量	3	V. 治療に関する項目	13
5. 化学名(俗名法)	4	1. 効能又は効果	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2. 用法及び用量	13
7. CAS登録番号	4	3. 臨床成績	13
III. 有効成分に関する項目	5	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 物理化学的性質	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	2. 薬理作用	18
3. 有効成分の確認試験法	7	VII. 薬物動態に関する項目	23
4. 有効成分の定量法	7	1. 血中濃度の推移・測定法	23
IV. 製剤に関する項目	8	2. 薬物速度論的/パラメータ	23
1. 剤形	8	3. 吸収	24
2. 製剤の組成	8	4. 分布	25
3. 用時溶解して使用する製剤の調整法	8	5. 代謝	25
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	6. 排泄	26
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	7. トランスポーターに関する情報	26
6. 溶解後の安定性	9	8. 透析等による除去率	26
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	27
8. 溶出性	10	1. 警告内容とその理由	27
9. 生物学的試験法	10		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トボネックス軟膏は、LEO Pharma A/S社（デンマーク）において合成されたカルシトリン（活性型ビタミンD₃誘導体）を50μg/g含有する尋常性乾癬治療剤である。

尋常性乾癬は、慢性炎症性角化症に属し肉眼的には鱗屑と浸潤、紅斑がみられ、組織病理的には表皮細胞の異常増殖、不全角化、炎症細胞の浸潤と血管拡張が認められる疾患である。

近年、ビタミンD₃の活性体である1α,25(OH)₂D₃はカルシウム代謝作用に加えて、細胞の分化誘導及び増殖抑制作用を有することが見いだされ、これらの薬理作用はビタミンD₃レセプターを介して発現されることが明らかにされている。皮膚においても1α,25(OH)₂D₃に対するレセプターが存在することが明らかにされ、また臨床的にも乾癬の治療に対する有効性が報告されている²⁾。しかし、1α,25(OH)₂D₃は強力なカルシウム代謝作用を有するため、血中カルシウム値の上昇等の副作用が問題となった。

そこでLEO Pharma A/S社では、細胞増殖・細胞分化の調節作用とカルシウム代謝に対する作用の分離を試み、ビタミンD₃骨格の24位に水酸基を付け、さらに25～27位の炭素を閉鎖したカルシトリン誘導体を合成した。

既に、トボネックス軟膏は1990年にデンマークで承認されて以来、乾癬治療の第一選択薬として使用されており、帝國製薬株式会社は、既存の外用薬剤に優る尋常性乾癬治療剤（活性型ビタミンD₃製剤）として期待されたためLEO Pharma A/S社より導入し開発を行い、その有用性が認められ本邦では2000年1月に輸入承認を得て2000年6月発売に至った。

島居薬品株式会社は2006年10月より本剤の発売を開始した。

また、2009年6月19日に再審査結果が公示された。

なお、「トボネックス軟膏」の販売名を「トボネックス軟膏50μg/g」に変更し（平成16年6月2日付厚生労働省薬食第0602009号「医薬品関連医薬品事故防止対策の強化・徹底について」に基づく）、2009年4月15日製造販売承認を取得した。

2014年4月30日に製造販売承認が帝國製薬株式会社からレオファーマー薬品株式会社に承継された。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	27	9. 国際誕生年月日.....	41
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	27	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	41
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	27	11. 薬価基準収載年月日.....	41
5. 慎重投与内容とその理由.....	27	12. 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
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	28	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	41
7. 相互作用.....	29	14. 再審査期間.....	41
8. 副作用.....	30	15. 投与期間制限医薬品に関する情報.....	42
9. 高齢者への投与.....	33	16. 各種コード.....	42
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	33	17. 保険給付上の注意.....	42
11. 小児等への投与.....	33	XI. 文献.....	43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	34	1. 引用文献.....	43
13. 過量投与.....	34	2. その他の参考文献.....	45
14. 適用上の注意.....	34	XII. 参考資料.....	46
15. その他の注意.....	36	1. 主な外国での販売状況.....	46
16. その他.....	36	2. 海外における臨床支援情報.....	46
IX. 非臨床試験に関する項目.....	37	XIII. 備考.....	49
1. 薬理試験.....	37	その他の関連資料.....	49
2. 毒性試験.....	38		
X. 管理的事項に関する項目.....	40		
1. 規制区分.....	40		
2. 有効期間又は使用期限.....	40		
3. 貯法・保存条件.....	40		
4. 薬剤取扱い上の注意.....	40		
5. 承認条件等.....	40		
6. 包装.....	40		
7. 容器の材質.....	41		
8. 同一成分・同効薬.....	41		

II. 名称に関する項目

1. 販売名

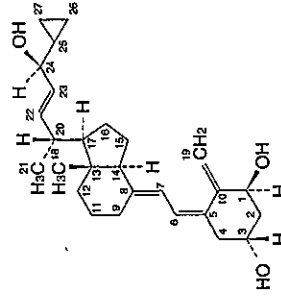
- (1) 和名
ドボネックス®軟膏 50 μg/g
- (2) 洋名
Devonex® Ointment 50 μg/g
- (3) 名称の由来
Devonex: Vitamin D の D と V 並びに LEO Pharma AIS 社で商品名に伝統的に使用している接尾語 (-nex) をかけ合わせて命名した。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)
カルシポトリオール (JAN)
- (2) 洋名 (命名法)
Calcipotriol (JAN, INN)
Calcipotriene (USAN)
- (3) ステム
ビタミンD誘導体: calci-

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{27}H_{40}O_3$
分子量: 412.60

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 非臨床試験成績からの特徴
- 1) 尋常性乾癬患者の皮膚に特徴的な角化細胞の増殖亢進・分化異常を正常化する作用を有し、その作用は $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ と同等である。[「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項]参照
- 2) カルシウム代謝に及ぼす作用は、 $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ の 1/100～1/200 である。[「IX. 1. (4) その他の薬理試験」の項]参照
- (2) 臨床試験成績からの特徴
- 1) 尋常性乾癬患者 337 例において、「中等度改善」以上の改善率は 91.4% (308 例/337 例) であった。[「V. 3. (2) 臨床効果」の項]参照
- 2) 尋常性乾癬の皮疹 (紅斑・浸潤・肥厚) に対するベタメタゾン吉草酸エステル軟膏との比較において、本剤は、塗布開始 2 週間後の早い時期より効果発現が認められ、また、優れた改善効果が認められた。[「V. 3. (5) 2) 比較試験」の項]参照
- 3) 承認時までの試験における安全性評価対象例数 389 例中、24 例 (6.2%) に 37 件の副作用が認められた。主な副作用症状は痒痒 12 件 (3.1%)、紅斑・発赤 11 件 (2.8%)、刺激感・ヒリヒリ感 9 件 (2.3%) 等であった。また、臨床検査値への影響として血清 $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ の低下 (5 件/66 例、7.6%)、血清リンの低下 (5 件/317 例、1.6%)、血清 $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ の上昇 (1 件/66 例、1.5%) 等が認められた。(承認時: 2000 年 1 月)
- 市販後の調査における安全性評価対象例数 3,576 例中、174 例 (4.9%) に 226 件の臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用症状は紅斑・発赤 58 件 (1.6%)、痒痒 43 件 (1.2%)、刺激感・ヒリヒリ感 36 件 (1.0%)、接触性皮炎 11 件 (0.3%) 等であった。(再審査終了時)
- また、重大な副作用として高カルシウム血症 (0.1%未満)、急性腎障害 (頻度不明) が現れることがある。[「VIII. 8. (1) 副作用の概要」の項]参照

5. 化学名 (命名法)

(+)-(5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1 α ,3 β ,24-triol
(IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : MC903

7. CAS 登録番号

112965-21-6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

NN-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、クロロホルム及びプロピレングリコールにやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水及び流動パラフィンにほとんど溶けない。pH による影響は受けない。

溶 媒	カルンポトリオール1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)	溶解性の表現
<i>NN</i> -ジメチルホルムアミド	0.4	極めて溶けやすい
エタノール(95)	6.9	溶けやすい
クロロホルム	12.8	やや溶けやすい
プロピレングリコール	27.0	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	227	溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない
流動パラフィン	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

温度 5℃及び 25℃、相対湿度 75%及び 100%の条件下 (保存期間 : 35 日) で、ほとんど吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 168~171℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

8.0×10⁴ (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (264nm) : 407~430 (脱水物換算, 1mg、エタノール(95)、50mL)

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +89~+97° (脱水物換算, 0.05g、エタノール(95)、10mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状（外觀）、確認試験（呈色反応、紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法）、純度試験（類縁物質）、含量、吸光度（長期保存試験のみ実施）

各種条件下における安定性

	保存条件			試験結果
	温度	湿度	光	
長期保存試験	-20℃	-	暗所	褐色 ガラス製容器 (気密)
	5℃	-	暗所	褐色 ガラス製容器 (気密)
苛酷試験	20℃	75%RH	暗所	褐色 ガラス製容器 (気密)
	20℃	75%RH	暗所	褐色 ガラス製容器 (附栓)
苛酷試験	40℃	75%RH	暗所	褐色 ガラス製容器 (附栓)
	15℃	-	蛍光灯 1000Lux	無色透明 シヤールレ

熱及び光により生成した分解物は、次の2種である。

	化学名	構造式
MC900 (24-エピマー)	(5Z,7E,22E,24E)-24-cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1 α ,3 β ,24-triol	
MC1046 (24-ケトン体)	(6Z,7E,22E)-24-cyclopropyl-24-oxo-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1 α ,3 β -diol	

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 呈色反応
無水酢酸及び硝酸による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法（最大吸収波長：262～266nm）
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（絶対検量線法）による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別、外観及び性状

1) 剤形の区別

軟膏剤

2) 規格

1g 中カルシポトリオール 50 μ g (0.005%) を含有する。

3) 性状

白色～淡黄色半透明の軟膏で、においはない。

(3) 製剤の物性

粘度 (Pa·s) : 1.0~3.0 (測定温度 : 35 $^{\circ}$ C)

(4) 識別コード

なし

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

アルカリ域で安定である^{*)}。

(6) 無菌の有無

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1g 中 カルシポトリオール 50 μ g (0.005%)

(2) 添加物

エデト酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、トコフェロール、流動パラフィン、ポリオキシエ

チレンスチアアリルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリン

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調整法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性 (30g チューブ)

試験項目 : 性状 (外観、におい)、確認試験 (呈色反応、TLC : 5 \rightarrow 35 $^{\circ}$ C 及び 5 \rightarrow 40 $^{\circ}$ C は除く)、
純度試験 (類縁物質)、含量

試験項目	保存条件			試験結果		
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25 $^{\circ}$ C	-	-	アルミニウムチューブ	39 箇月	変化なし
	60 $^{\circ}$ C	-	-	アルミニウムチューブ	3 箇月	1 箇月目より外観において基剤の相分離、及び類縁物質量の増加、2 箇月目より経時的に含量の低下を認め、3 箇月で約 15% の含量の低下を認めた。
	60 $^{\circ}$ C	-	-	アルミニウムチューブ	1 箇月	外観において基剤の相分離、経時的に類縁物質量の増加及び約 38% の含量の低下を認めた。
	25 $^{\circ}$ C	90%RH	暗所	無色透明シヤール (薬粒)	6 箇月	変化なし
	15 $^{\circ}$ C	-	蛍光灯 1000Lux	無色透明シヤール (薬粒)	60 万 Lux·hr	外観において着色 (黄色)、類縁物質量の増加及び約 25% の含量の低下を認めた。
	5 \rightarrow 35 $^{\circ}$ C ^{*1}	-	-	アルミニウムチューブ	12 週間	変化なし
	5 \rightarrow 40 $^{\circ}$ C ^{*2}	-	-	アルミニウムチューブ	12 週間	外観において 4 サイクル目より基剤の相分離を認めた。
	40 $^{\circ}$ C	75%RH	-	アルミニウムチューブ	6 箇月	外観において 3 箇月目より基剤の相分離、経時的に類縁物質量の増加及び 6 箇月後に約 9% の含量の低下を認めた。
	35 $^{\circ}$ C	75%RH	-	アルミニウムチューブ	8 箇月	経時的に類縁物質量の増加及び 6 箇月後に約 7% の含量の低下を認めた。

*1 : (6 $^{\circ}$ C 1 週間 \rightarrow 35 $^{\circ}$ C 1 週間) の周期で温度設定

*2 : (5 $^{\circ}$ C 1 週間 \rightarrow 40 $^{\circ}$ C 1 週間) の周期で温度設定

(2) 10g チューブ及び 30g チューブの相対比較 (40 $^{\circ}$ C、75%RH)

試験項目 : 性状 (色)、純度試験 (類縁物質)、含量

試験項目	保存条件			試験結果		
	温度	湿度	光			
相対比較	40 $^{\circ}$ C	75%RH	-	アルミニウムチューブ	3 箇月	両チューブとも類縁物質量の増加及び含量の低下を認め、ほぼ同様な結果を示した。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は酸性側で不安定であり、サリチル酸など酸性の物質との混合により主成分であるカルシポトリオールが分解される恐れがある。他の外用製剤との混合に関するデータはない。従って、他の薬剤との混合により失活のおそれがあるため配合してはならない。

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 呈色反応

無水酢酸及び硝酸による呈色反応

(2) 薄層クロマトグラフィー

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）

展開溶媒：ジクロロメタン/2-メチル-1-プロパノール混液（4:1）

検出法：紫外線（主波長 365nm）

硝酸のエタノール(99.5)溶液（1→5）を噴霧し、110℃で 2 分間加熱後、紫外線照射（365nm）

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（内標準法）による

12. 力価

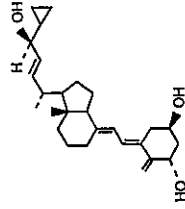
該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

合成工工程上混入する可能性のある副生成物及び分解物は次のとおりである。

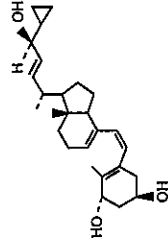
トランス異性体

(MC902)



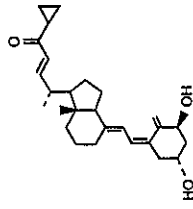
熟異性体

(EB1057)



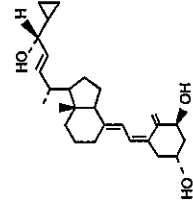
24-ケトン体

(MC1046)



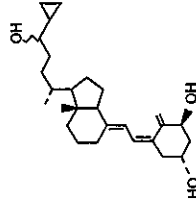
24-エピマー

(MC900)



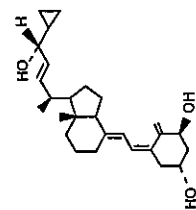
副生成物

(MC976)



20-エピマー

(EB1039)



14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

本剤の安定性試験結果によれば、光による着色（黄色）、顆粒物質量の増加及び含量の低下が認められているため、遮光した気密容器で保存すること。

15. 刺激性

- (1) カルシポトリオールを 25~100 $\mu\text{g/g}$ 含有する軟膏及び軟膏基剤について、健康成人 30 例を対象として 48 時間密封塗布試験及び光貼付試験、並びに尋常性乾癬患者及びアレルギー体質の既往を有する成人（皮膚疾患患者）22 例を対象として 48 時間密封塗布試験をそれぞれ実施し、皮膚安全性を検討した。その結果、48 時間密封塗布試験において、健康成人及び皮膚疾患患者とも濃度に応じて皮膚刺激指数が上昇し、100 $\mu\text{g/g}$ 軟膏での指数は、健康成人 23.3、皮膚疾患患者が 34.1 であった。健康成人の光貼付試験において光毒麻疹反応は認められず、また、明らかな光過敏性を示唆する変化は認められなかった。
- (2) 皮膚一次刺激性試験⁹⁾及び 6 週間累積皮膚刺激性試験において、本剤及び本剤基剤ともほぼ同程度の刺激性が認められた（ウサギ）。
- (3) 眼粘膜刺激性試験において、一過性の結膜浮腫が認められた（ウサギ）。
- (4) 光毒性試験において、光毒性反応は認められなかった（モルモット）⁹⁾。

16. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

尋常性乾癬

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常 1 日 2 回適量を患部に塗布する。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

1 週間に 90g を超える使用は行わないこと。

理由：本剤の国内臨床試験における最高投与量は 120g/週であるが、カルシウム代謝の指標となる血清カルシウム、リンと投与量との相関性は認められなかった。しかし投与量が 90g/週を超える症例は 389 例中 17 例 (4.4%) と少なく、情報量として不足していること、また、副作用（皮膚刺激）の発現率は、投与量が 90g/週を超える場合は 29.4% (5/17 例)、投与量が 90g/週以下の場合には 5.1% (19/372 例) であり、投与量が 90g/週を超えると大幅に増加していることなどを考慮に入れて最大投与量を 90g/週と設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果^{9)~10)}

尋常性乾癬患者を対象に、承認時までに国内延べ 97 施設で実施された比較試験を含む臨床試験の有効性判定症例 337 例において、「中等度改善」以上の改善率は 91.4% (308/337) であった。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験¹¹⁾

健康成人男子を対象とし、カルシポトリオール 50、100 $\mu\text{g/g}$ 軟膏及び軟膏基剤をそれぞれ 1 回 2g または 4g 単回塗布 (28 例)、また、それぞれ 1 回 4g を 1 日 2 回、5 日間塗布 (8 例) した結果、血清中カルシポトリオール濃度は全ての測定時点で検出されなかった（検出限界 13.9pg/mL）。また、自他覚所見、塗布部位の皮膚刺激所見及び全身性の副作用、並びに臨床問題となる血液学的検査及び血液生化学的検査における異常変動も認められなかった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

通常 1 日 2 回適量を患部に塗布する。

製剤：1g 中カルシポトリオール 50 μg (0.005%) を含有する。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験⁶⁾

試験デザイン	オープン試験法による用量（濃度）設定予備試験															
対象	尋常性乾癬患者															
主な登録基準	同程度の皮疹がほぼ左右に認められる患者															
主な除外基準	・ 高度の腎・肝・心疾患を有する患者 ・ カルシウム代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けている患者 ・ 最近2箇月以内にメトトレキサート、PUVA、レチノイド、ステロイド内服剤を使用した患者 ・ 最近2週間以内にvery strong以上のステロイド外用剤を使用した患者															
試験方法	基剤及び軟膏1g中にカルシポトリオールをそれぞれ25、50、100μg含有する4薬剤を用い、典型的な皮疹がほぼ左右対称に認められる試験部位4カ所に、基剤及び3濃度の試験薬剤をそれぞれ1試験部位ごとに1回1gまで1日2回、4週間投与した。															
観察時期	投与前、投与開始後2週目（±4日）、4週目（±4日）あるいは投与終了時															
観察項目	皮膚所見、総合所見（皮疹重症度）、全般改善度、試験薬剤の投与量、副作用、臨床検査															
主要評価項目	最終全般改善度、最終全般改善度の優劣比較、概括安全性、有用度															
結果	・ 解析対象 44例 ・ 皮膚所見、全般改善度 ・ 基剤群に比べカルシポトリオール各濃度群で有意に優れた改善を示した。 ・ 最終全般改善度の優劣比較															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>Friedeman検定</th> <th>Tukeyの多重比較検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>基剤</td> <td></td> <td>対 25μg/g: p<0.01</td> </tr> <tr> <td>25μg/g</td> <td></td> <td>基剤 対 50μg/g: p<0.01</td> </tr> <tr> <td>50μg/g</td> <td>p<0.01</td> <td>基剤 対 100μg/g: p<0.01</td> </tr> <tr> <td>100μg/g</td> <td></td> <td>25μg/g 対 100μg/g: p<0.05</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤	Friedeman検定	Tukeyの多重比較検定	基剤		対 25μg/g: p<0.01	25μg/g		基剤 対 50μg/g: p<0.01	50μg/g	p<0.01	基剤 対 100μg/g: p<0.01	100μg/g		25μg/g 対 100μg/g: p<0.05
薬剤	Friedeman検定	Tukeyの多重比較検定														
基剤		対 25μg/g: p<0.01														
25μg/g		基剤 対 50μg/g: p<0.01														
50μg/g	p<0.01	基剤 対 100μg/g: p<0.01														
100μg/g		25μg/g 対 100μg/g: p<0.05														
副作用	100μg/g群のみ3例（発現率6.8%、一過性の皮膚刺激）認められた。 以上の試験成績より本剤の至適薬剤濃度は25~50μg/gと推定された。															

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

通常 1日2回適量を患部に塗布する。

製剤: 1g中カルシポトリオール50μg (0.005%) を含有する。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験⁷⁾

試験デザイン	二重盲検左右比較による用量（濃度）設定試験
対象	尋常性乾癬患者
主な登録基準	同程度の典型的な皮疹がほぼ左右に認められる患者
主な除外基準	・ 高度の心・肝・腎疾患を合併する患者 ・ 高カルシウム血症を有する患者 ・ カルシウム代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けている患者 ・ 治療開始前2箇月以内にメトトレキサート、レチノイド、シクロスポリン、ステロイドの全身投与またはPUVAを含む紫外線療法を受けた患者 ・ 治療開始前2週間以内にvery strong以上のステロイド外用剤を使用した患者
試験方法	基剤及び軟膏1g中にカルシポトリオールを25、50μg含有する軟膏3薬剤を、外観上識別不可能なチューブに充填、右用、左用とラベルを貼付し、典型的な皮疹が左右対称に認められる部位に右用、左用をそれぞれ1回の最大塗布量を2gまでとし1日2回均一に単塗布、治療期間は原則6週間。

観察時期	治療開始日、治療開始2週後（8~21日）、4週後（22~35日）及び6週後（36~49日）																																												
観察項目	皮膚所見、全般改善度、全般改善度の左右優劣比較、治療薬剤使用量、副作用、臨床検査																																												
主要評価項目	最終全般改善度、最終全般改善度の優劣比較、概括安全性、有用度																																												
結果	総症例 105例 最終全般改善度 25μg/g群及び50μg/g群は基剤群より有意に優れていた (p<0.01)。																																												
	最終全般改善度																																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>治療</th> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>変化なし</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>改善率 (%)</th> <th>H検定</th> <th>Scheffeの多重比較検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>2 (4.2)</td> <td>4 (9.3)</td> <td>19 (39.6)</td> <td>19 (39.6)</td> <td>3 (6.3)</td> <td>1 (2.1)</td> <td>48</td> <td>52.1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>8 (11.1)</td> <td>33 (45.8)</td> <td>22 (30.6)</td> <td>5 (6.9)</td> <td>2 (2.8)</td> <td>2 (2.8)</td> <td>72</td> <td>87.5</td> <td>p<0.01</td> <td>p<0.01</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>11 (16.3)</td> <td>43 (59.7)</td> <td>13 (18.1)</td> <td>1 (1.4)</td> <td>2 (2.8)</td> <td>2 (2.8)</td> <td>72</td> <td>93.1</td> <td></td> <td>p<0.01</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤	治療	著明改善	中等度改善	軽度改善	変化なし	悪化	合計	改善率 (%)	H検定	Scheffeの多重比較検定	0	2 (4.2)	4 (9.3)	19 (39.6)	19 (39.6)	3 (6.3)	1 (2.1)	48	52.1			25	8 (11.1)	33 (45.8)	22 (30.6)	5 (6.9)	2 (2.8)	2 (2.8)	72	87.5	p<0.01	p<0.01	50	11 (16.3)	43 (59.7)	13 (18.1)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.8)	72	93.1		p<0.01
薬剤	治療	著明改善	中等度改善	軽度改善	変化なし	悪化	合計	改善率 (%)	H検定	Scheffeの多重比較検定																																			
0	2 (4.2)	4 (9.3)	19 (39.6)	19 (39.6)	3 (6.3)	1 (2.1)	48	52.1																																					
25	8 (11.1)	33 (45.8)	22 (30.6)	5 (6.9)	2 (2.8)	2 (2.8)	72	87.5	p<0.01	p<0.01																																			
50	11 (16.3)	43 (59.7)	13 (18.1)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.8)	72	93.1		p<0.01																																			
	*) : 「中等度改善」以上/解析症例数																																												
	最終全般改善度の左右優劣比較 25μg/g群及び50μg/g群は基剤群より有意に優れていた (p<0.01)。検定: Wilcoxonの1標本検定 安全性 25μg/g群と50μg/g群の副作用発現率はいずれも4.9%でかつ全身的副作用は認められなかった。 以上より本剤の濃度は50μg/gと決定された。																																												

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

通常 1日2回適量を患部に塗布する。

製剤: 1g中カルシポトリオール50μg (0.005%) を含有する。

2) 比較試験⁸⁾

尋常性乾癬患者 157例を対象として、吉草酸ベタメタゾン軟膏 (0.12%) と本剤を同一患者の左右対称性が認められる被験部位に、それぞれ1回の最大投与量を2gまでとし、1日2回均一に6週間単塗布して、左右の被験部位ごとの各皮膚所見の推移を比較検討した (二重盲検左右比較試験) [観察時期: 治療開始日、治療開始2週、4週、6週後]。

その結果、全般改善度は2、4、6週後いずれにおいても本剤投与群が吉草酸ベタメタゾン軟膏投与群より優位に優れており (p<0.001, U検定)、最終全般改善度は、有効性評価対象例中、「中等度改善」以上の改善率は、本剤投与群では91.0% (131例/144例)、吉草酸ベタメタゾン軟膏投与群では68.1% (98例/144例) であり、両群間に有意差が認められた (p<0.001, U検定ならびに χ^2 検定)。

また安全性において、本剤投与群では軽度~高度の発赤、紅斑、痒疹等の皮膚刺激症状が6例 (発現率4.0%)、吉草酸ベタメタゾン軟膏投与群では軽度の真菌感染が1例 (発現率0.7%) 認められ、いずれも被験部位に局限した症状であった。

概括安全性で安全とされた症例の割合は本剤投与群で95.8%、吉草酸ベタメタゾン軟膏投与群で98.7%で両群間に有意差は認められなかった。

3) 安全性試験¹⁰⁾

試験デザイン	長期投与試験
対象	異常性乾癬患者
主な登録基準	典型的かつ中等度以上の皮疹を有する患者
主な除外基準	・ 高度の心・肝・腎疾患を合併する患者 ・ 高カルシウム血症の患者 ・ カルジウム代謝に影響をおよぼす薬剤の投与を受けている患者 ・ 治療開始前2週間以内にメトトレキサート、レチノイド、シクロスポリン、ステロイドの全身投与及びPUVAを含む紫外線療法を受けた患者 ・ 治療開始前2週間以内にvery strong以上のステロイド外用剤を使用した患者
試験方法	典型的な中等度以上の皮疹が認められる部位1カ所を被験部位とした。 被験部位を含む全ての皮疹に1日1回または1日2回単塗布し、1回当たりの塗布量は2g以上、最高7gまでとした。 初回治療 初回治療開始後3箇月(12週間)までかこれ以内に、被験部位の皮疹が寛解した場合は経過観察に移行。12週間に寛解が得られない場合は、その時点で治療を中止。 経過観察 初回治療終了後、他の治療剤を用いることなく被験部位の皮疹の再発・再燃の経過を観察(期間: 初回治療開始後6箇月(24週間)以内とし、再発が認められた場合は再治療を行う)。 再治療 経過観察中、被験部位の皮疹が再発・再燃した場合は、初回治療と同様の外用方法により、すべての皮疹に再治療を行う。 観察時期 初回治療期間: 初回治療開始日、治療開始2,4,6,8,10,12週後または寛解時 経過観察期間: 初回治療終了後2週間ごと 再発・再燃時: 被験部位に皮疹が再発・再燃後2週間ごと
観察項目	皮膚所見、治療剤使用量
試験結果	全般的改善度、最終全般的改善度、副作用、臨床検査、概括安全度、有用度 総症例 111例 有効性 本剤の初回治療時の最終全般的改善度の改善率[「中等度改善」以上]は88.0%(88例/100例)であった。再治療時も初回治療時と同様に良好な治療効果が得られた。 初回治療時における各観察・評価日の「中等度改善」以上の改善率を1日塗布回数別に比較すると、1日2回単塗布群は1回単塗布群よりやや高い改善率を示した。
安全性	副作用発現率 9.1% (10例/110例) 副作用症状 塗布部位の刺激によると思われる皮膚症状(ヒリヒリ感、発赤、紅斑、腫脹、痒痒感等)で、塗布後比較的早期(開始日～18日後)に発現した。中止例は5例で、高度なヒリヒリ感1例、痒痒、刺激感1例、中等度の紅斑、腫脹、痒痒感2例、軽度なヒリヒリ感1例であった。被験部位では副作用がなく、被験部位以外で副作用が認められた部位は顔面5例及び頭部2例であり、症状は被験部位と同様の一過性の皮膚刺激症状であった。 臨床検査値の異常変動は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。
通常 1日2回適量を患部に塗布する。
製剤: 1g中カルシポトリオール50μg(0.005%)を含有する。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

○使用成績調査

[目的]: 未知の副作用、医薬品の使用実態下における副作用発生状況、安全性、有効性等に影響を与えらるゝと考えられる要因を把握すると共に、特別調査、市販後臨床試験の必要性の有無を検討する。

[実施時期等]: 平成12年6月から平成15年5月まで実施され、全国631施設から安全性解析対象症例として3,425例、有効性解析対象症例として3,370例が収集された。

[安全性]: 安全性解析対象症例 3,425例中、副作用は162例(211件)、4.73%に認められた。

主な副作用は「投与部位紅斑」65件(1.61%)、「投与部位そう痒感」41件(1.20%)、「投与部位刺激感(投与部位灼熱感1件を含む)」34件(0.99%)、重大な副作用として「肝機能異常(肝機能低下)」1件(0.03%)であった。

[有効性]: 有効性解析対象症例 3,370例の改善症例は2,384例(判定不能症例を除いて算出した改善率: 71.04%)であった。

○長期使用に関する特別調査

[目的]: 長期使用例での安全性及び有効性を確認する

[実施時期等]: 平成12年9月から平成16年4月までの期間に実施され、26施設から安全性解析対象症例として151例、有効性解析対象症例として146例が収集された。

(中央登録方式)

[安全性]: 安全性解析対象症例として151例中、副作用は12例(15件)、7.95%に認められた。

副作用の内訳は、「投与部位紅斑」3件(1.99%)、「投与部位そう痒感」及び「投与部位刺激感」が各2件(1.32%)、「高カルシウム血症」、「接触性皮膚炎」、「皮膚刺激(腫脹)」、「アラニン・アミノトランスアミナーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ増加」、「血中カルシウム減少」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「γ-グルタミルトランスアミナーゼ増加」が各1件(0.66%)であった。

[有効性]: 有効性解析対象症例146例の改善症例は81例(判定不能症例を除いて算出した改善率: 63.78%)であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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D₃類
(アルファカルシドール、カルシトリオール、タカルシトール、マキサカルシトール等)

2. 薬理作用

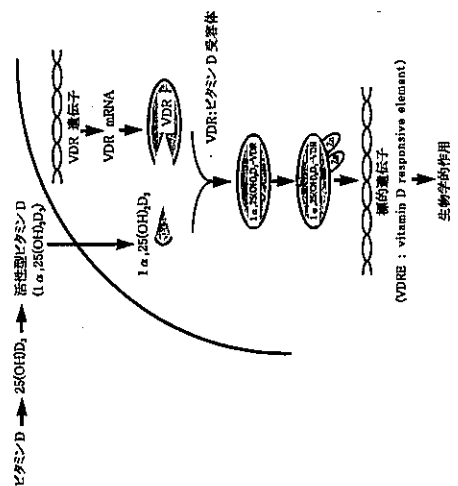
(1) 作用部位・作用機序

作用部位：表皮

作用機序：尋常性乾癬に代表される乾癬は、表皮細胞の増殖亢進及び分化(角化)異常並びに免疫系細胞の異常などを特徴とする慢性再発性疾患である。近年、乾癬の治療には活性化型ビタミンD₃が有効であることが認められ、その作用はビタミンD受容体(VDR)への特異的結合を介していることが明らかにされている。すなわち、ビタミンD₃は、表皮基底細胞の細胞質もしくは核内に存在する特異的受容体(VDR)と結合しVDR-複合体を形成する。その後、VDR-複合体は遺伝子DNA上の特異的結合部位と結合し、遺伝子の転写を駆逐することにより、細胞増殖及び細胞分化の調節、さらに、皮膚免疫系細胞の調節を行っていると考えられている¹²⁾。

表皮角化細胞におけるカルシトリオール(CT)の細胞増殖抑制作用及び細胞分化誘発作用は、活性化型ビタミンD₃と同様にビタミンD受容体を介した作用であることが認められている。その作用機序の詳細については不明な点が多いが、細胞周期における細胞分布の調節及び細胞周期の促進に関連する網膜芽生遺伝子産物(pRB)のリン酸化の抑制及び細胞分化誘導を促進していると考えられる。

また、乾癬病巣では炎症性サイトカイン(IL-1、IL-6、IL-8)の調節異常が認められており、カルシトリオールは、これらサイトカインを正常に回復させる作用を有することが報告されている¹²⁾⁻¹⁴⁾。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 細胞増殖抑制作用

① ヒト組織球性リンパ腫細胞系 U937 細胞 (in vitro)¹⁶⁾

カルシトリオール、1,α,25(OH)₂D₃ あるいは 1,α(OH)D₃ 添加培地で U937 細胞を培養 (37°C, 96 時間) し、細胞数計測により細胞増殖を 50% 抑制する濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。その結果、カルシトリオールは 1,α,25(OH)₂D₃ とほぼ同じ濃度で細胞増殖を抑制し、その作用は 1,α(OH)D₃ より強かった。さらに、同細胞において ³H-チミジンの DNA への取り込みを測定して DNA 合成に及ぼす影響を検討した。その結果、カルシトリオール及び 1,α,25(OH)₂D₃ は 1×10⁻⁶M、1,α(OH)D₃ は 1×10⁻⁵M で ³H-チミジンの DNA への取り込みを抑制した。

ヒト組織球性リンパ腫細胞系 U937 細胞における細胞増殖抑制作用

被験薬	細胞数計測による IC ₅₀	³ H-チミジンの取り込み抑制(%)
カルシトリオール	1.4×10 ⁻⁶ M	49±11 (1×10 ⁻⁷ M)
1,α,25(OH) ₂ D ₃	2.8×10 ⁻⁶ M	57±9 (1×10 ⁻⁷ M)
1,α(OH)D ₃	1×10 ⁻⁵ M 以上	53±6 (1×10 ⁻⁵ M)

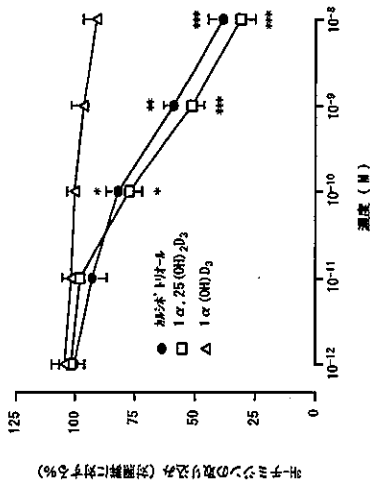
② ヒト正常角化細胞 (in vitro)^{16),17)}

(a) 7 日間の角化細胞前培養後、細胞をカルシトリオール、1,α,25(OH)₂D₃ あるいは 1,α(OH)D₃ 添加培地で培養 (37°C, 14 日間) し、細胞数計測により対照群 (溶媒のみ添加) に対する細胞増殖抑制率 (%) を算出した。その結果、カルシトリオールの細胞増殖抑制作用は、1,α,25(OH)₂D₃ とほぼ同等であり、1,α(OH)D₃ より強かった¹⁶⁾。

ヒト正常角化細胞における細胞増殖抑制作用

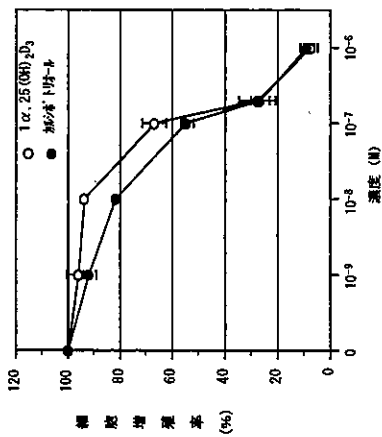
被験薬	細胞数計測による抑制率 (被験薬濃度: 1×10 ⁻⁶ M)
カルシトリオール	53±6%
1,α,25(OH) ₂ D ₃	68±5%
1,α(OH)D ₃	9±2%

また、14日間培養後の同細胞に β H-チミジンを加えて、DNAを抽出して、 β H-チミジンのDNAへの取り込みを測定した。その結果、カルシポトリオールは濃度依存的に β H-チミジンの取り込みを抑制し、その作用は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ とほぼ同等であり、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ より強かった¹⁶⁾。



Wilcoxonの検定: * $p<0.05$, ** $p<0.02$, *** $p<0.01$
(対照群に対する有意差)

(b) 2代継代培養角化細胞を用いた試験では、カルシポトリオールあるいは $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 添加後7日間培養し、細胞数計測により対照群(溶媒のみ添加)に対する細胞増殖抑制率(%)を算出した。その結果、カルシポトリオールは $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ とほぼ同等の細胞増殖抑制率を示した¹⁷⁾。



2) 細胞周期調節作用 (in vitro)¹⁸⁾

① ヒト正常角化細胞の2代継代培養細胞を用い、カルシポトリオールあるいは $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 添加培養で48時間培養し、Dolbeareらの2色細胞周期分析法により細胞周期の分布をフローサイトメトリーで分析した。その結果、対照群(溶媒)に比べ、カルシポトリオールは $1\times 10^{-9}\text{M}$ でS期の細胞を減少させ、G1/G0期及びG2+M期の細胞をそれぞれ増加させた。 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ も同様の成績であった。
② 同細胞を用い、カルシポトリオールあるいは $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同様に処理した後、細胞周期に関連していると考えられている網膜芽細胞腫遺伝子産物(pRB)のリン酸化状態をデリンターメータを用いて測定した。その結果、対照群に比べ、カルシポトリオールは $1\times 10^{-9}\text{M}$ で低リン酸化状態のpRBを22%(対照群)から84%まで増加させ、高リン酸化状態のpRBを減少させた。

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ も同様の成績であった。

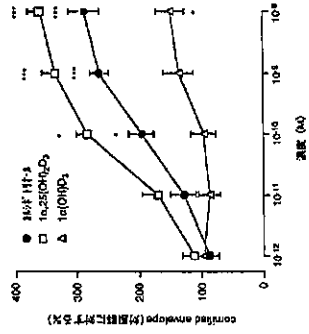
3) 細胞分化誘導作用

① ヒト組織培養性リンパ腫細胞系U937細胞 (in vitro)¹⁹⁾

カルシポトリオール、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ あるいは $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 含有培地でU937細胞を培養(37°C、96時間)し、細胞分化の過程で出現するエステラーゼ陽性細胞数及び培養フラスコへの付着細胞数を計測した。その結果、対照群(溶媒のみ添加)に比べ、カルシポトリオール及び $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は $1\times 10^{-9}\text{M}$ より濃度依存的にエステラーゼ陽性細胞数を増加させ、また、付着細胞数を増加させた。一方、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ はエステラーゼ陽性細胞数の増加では $1\times 10^{-7}\text{M}$ 以上、付着細胞数の増加では $1\times 10^{-6}\text{M}$ 以上であった。

② ヒト正常角化細胞 (in vitro)^{18),17)}

7日間の前培養後、細胞をカルシポトリオール、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ あるいは $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 含有培地で培養(37°C、14日間)し、角化細胞の分化の過程で出現する不溶性蛋白コーニンフィアロイドエンベロープ(CE)数及びCEの架橋に因するトランスグルタミナーゼ(TR)活性を測定した。その結果、カルシポトリオール及び $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は $1\times 10^{-10}\text{M}$ より濃度依存的にCEを有する角化細胞の割合を増加させたが、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ は $1\times 10^{-9}\text{M}$ でのみ増加させた。また、カルシポトリオール及び $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は $1\times 10^{-9}\text{M}$ より濃度依存的にTR活性を増加させ、 $1\times 10^{-8}\text{M}$ におけるTR活性の増加率はカルシポトリオールで388%、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ で328%であった¹⁸⁾。



Wilcoxonの検定: * $p<0.05$, ** $p<0.01$
(対照群に対する有意差)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子（単回塗布24例（延べ数）、反復塗布6例）にカルシポトリオール50 μ g、100 μ g、400 μ g、1000 μ g、2000 μ g単回塗布ありは200及び400 μ g1日2回5日間塗布し、血清中のカルシポトリオール濃度をラジオセプターアッセイ（RRA）法により測定した結果、全測定時点において検出限界（13.9pg/mL）以下であった¹⁷⁾。

また、尋常性乾癬患者9例にカルシポトリオール50 μ g軟膏をカルシポトリオールとして200及び400 μ g1日2回4週間塗布し、血清中のカルシポトリオールをRRA法により測定した結果、7例で散発的に、6.8~17.0pg/mL検出された（検出限界：6.7pg/mL）¹⁸⁾。

(4) 中毒域
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

〔「VII. 7. 相互作用」の項〕参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
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) バイオアベイラビリティ
該当資料なし

(4) 消失速度定数
該当資料なし

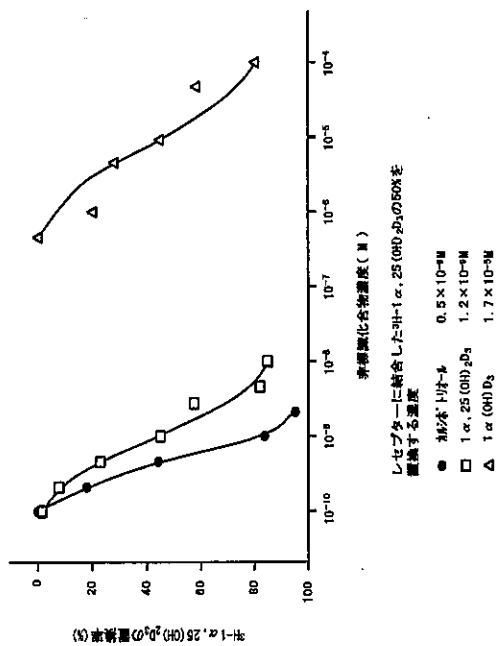
(5) クリアランス
該当資料なし

(6) 分布容積
該当資料なし

また、2代継代培養細胞を用いた試験では、CEの前駆体であるインボルクリンをマーカーとして検討した。細胞をカルシポトリオールあるいは1 α ,25(OH)₂D₃添加培養地（48時間）後、フローサイトメトリーにより、総細胞中のインボルクリン陽性細胞の割合（%）を算出した。その結果、カルシポトリオール及び1 α ,25(OH)₂D₃は1 \times 10⁻⁹Mでインボルクリン陽性細胞を有意に増加させ、その割合はカルシポトリオールで27.8 \pm 1.6%、1 α ,25(OH)₂D₃で24.5 \pm 1.2%であった¹⁷⁾。

4) 1 α ,25(OH)₂D₃受容体（VDR）に対する親和性（*in vitro*）¹⁹⁾

ヒト相織球性リンパ腫細胞系U937細胞に存在するVDRに対する結合能を検討した。培養細胞に³H-1 α ,25(OH)₂D₃を添加しインキュベーター（37 $^{\circ}$ C、60分間）した後、カルシポトリオール、1 α ,25(OH)₂D₃あるいは1 α (OH)D₃を添加し、更に37 $^{\circ}$ C、60分間インキュベーターした。その後、細胞画分の放射能を測定し、VDRに結合した³H-1 α ,25(OH)₂D₃の50%を置換するに要する濃度（50%置換濃度）を算出した。その結果、50%置換濃度はカルシポトリオールで0.5 \times 10⁻⁹M、1 α ,25(OH)₂D₃で1.2 \times 10⁻⁹M、1 α (OH)D₃で1.7 \times 10⁻⁹Mであり、カルシポトリオール受容体に対する親和性は、活性型ビタミンD₃である1 α ,25(OH)₂D₃と同程度であった。



(3) 作用発現時間・持続時間

通常、治療開始後4~6週で治療効果が認められると考えられ、10~12週でプラトーになる¹⁰⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

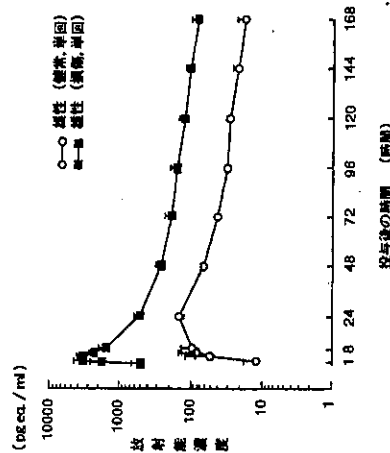
ヒト血漿における³H-カルシポトリオール (添加濃度; 0.4~2ng/mL) との蛋白結合率は、99.5~99.7%と高く、その結合は可逆的であった。またヒトの血清アルブミン、γ-グロブリン及びα₁酸性糖蛋白と³H-カルシポトリオールの結合率はそれぞれ99.5、77.3及び89.6%であった (in vitro)¹⁹⁾。

3. 吸収

<参考>

健康皮膚雄性ラットに³H-カルシポトリオール軟膏 (5μg/body) を単回投与 (密封塗布) したとき、血漿中放射能濃度は徐々に上昇し、投与後24時間に最高濃度 (146pg eq./mL) を示した。48から168時間まで半減期2.9日で消失し、経皮吸収率は約18%であった¹⁹⁾。

損傷皮膚雄性ラットに³H-カルシポトリオール軟膏 (5μg/body) を単回投与 (密封塗布) したとき、投与後4時間に最高濃度 (3430pg eq./mL) を示した後、6から24時間まで半減期9.1時間、48から168時間まで半減期3.0日で消失し、経皮吸収率は健康皮膚の約4倍であった¹⁹⁾。



単回密封塗布後の血漿中濃度

ラットに³H-カルシポトリオール軟膏を密封塗布 (ODT法) 後の推定吸収率

投与経路 (皮膚状態)	処置方法	累積排泄率 (%) ^a	累積総排泄率 (%) ^a	投与部位皮膚内残存率 (%)	軟膏中残存率 (%) ^b	推定吸収率 (%) ^c
単回経皮 (健康)	ODT法	15.9±4.9	4.6±4.2	1.9±0.6	78.2±4.1	17.8
単回経皮 (損傷)	ODT法	65.3±7.0	1.1±0.4	10.5±2.4	21.5±10.7	75.8

a: 累積尿中排泄率+累積糞中排泄率+累積呼吸中排泄率

b: 投与後24時間に採り取った軟膏中の放射能量から算出

c: 累積総排泄率+体内残存率

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

妊娠18日目及び18日目のラットに³H-カルシポトリオール (2及び10μg/kg) を皮下投与したとき、胎児あるいは胎児組織への放射能の分布が認められたが、母体血液より低く、特定組織への局在性は認められなかった²⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

分娩後9日目の哺育中ラットに³H-カルシポトリオール2μg/kgを皮下投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後1時間に最高値 (1072pg eq./mL) を示した後、4から24時間まで半減期7.6時間、24時間から72時間まで半減期24時間で消失した²⁰⁾。

(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

<参考>

健康皮膚雄性ラットに³H-カルシポトリオール軟膏 (5μg/body) を単回投与 (密封塗布) したとき、各組織内放射能濃度は徐々に上昇し、大部分の組織において投与後24~96時間に最高濃度を示した。投与後24時間の濃度が最も高いのは投与部位皮膚であり、次いで肝臓であった。また、投与部位皮膚中には主として未変化体が認められた¹⁹⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁰⁾

<参考>

雄性ラットに³H-カルシポトリオール (2μg/kg) を皮下投与したとき、血漿中代謝物としてカルシポトリオールの24位の水酸基がカルボニル基へと酸化されたMC1046、続いて22-23位の二重結合が還元されて単結合となったMC1080、さらに23-24位が環化的に開裂されて生成したアルコール体MC1204及びカルシトロン酸並びに熱異性体であるEB1057、その他未知代謝物が認められた。

投与後1時間の肝臓及び腎臓には未変化体の他に主代謝物としてMC1080及び1種の未知代謝物が認められた。投与後24時間までに排泄された尿、糞及び胆汁中に未変化体はほとんど認められなかった。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主要代謝物MC1046とMC1080の活性は極めて低い²⁰⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

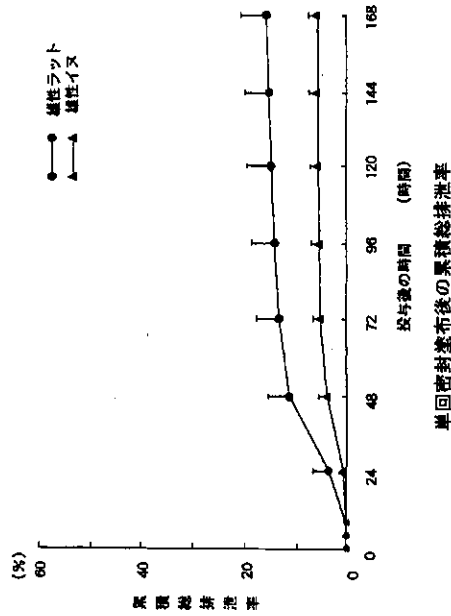
<参考>

健康皮膚雄性ラット及びヒメスに³H-カルシポトリオール軟膏を単回投与（密封塗布）したとき未変化体及び代謝物は主として胆汁を介して糞中へ排泄された¹⁹⁾。

(2) 排泄率

<参考>

健康皮膚雄性ラットに³H-カルシポトリオール軟膏を単回投与（密封塗布）したとき、投与後168時間まで尿、糞及び呼吸中排泄率はそれぞれ投与量の2.0、13.3及び0.6%であった¹⁹⁾。また、健康皮膚雄性ヒメスに³H-カルシポトリオール軟膏を単回投与（密封塗布）したとき、投与後168時間まで尿及び糞中排泄率はそれぞれ投与量の0.6及び5.3%であった¹⁹⁾。



(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤投与により過敏症を呈した患者では、再投与により過敏症状が再発するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〔「V. 2. (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項 参照〕

5. 慎重投与内容とその理由

(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清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕

(解説)

本剤投与により血清カルシウム値異常（上昇）を示した症例のうち、過量投与以外にも皮疹が広範囲にある場合や皮膚バリア機能が低下していると思われる場合など、高カルシウム血症の発現要因となる患者背景が認められたため、この項を設定した。

(2) 腎機能が低下している患者〔血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕

(解説)

本剤は活性型ビタミンD₃製剤であり、全身性のカルシウム代謝に対する作用は、1 α ,25(OH)₂D₃に比べると1/100～1/200と弱い¹⁹⁾ものの、血清カルシウム値を上昇させる作用がある。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することから、血清カルシウム値が上昇する可能性がある。また、腎機能障害を合併している患者に本剤を使用後、高カルシウム血症を発現した症例が国内及び海外^{20),21)}で報告されている。これらのことからこの項を設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤は活性型ビタミンD₃製剤であり、血清カルシウム値が上昇する可能性がある。また、高カルシウム血症に伴い、腎機能が低下する可能性があるため、本剤の使用に際しては血清カルシウム値及び腎機能（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。なおこれらの値に異常が認められた場合には正常域に戻るまで使用を中止すること。

(解説)

本剤の使用により重篤な高カルシウム血症に伴う腎機能低下（急性腎障害を含む）の症例が集積されたことから、その予防には血清カルシウム並びに腎機能検査の定期的な実施が必要である旨を記載した。

(2) 本剤の過量投与により、または、皮膚が広範囲にある患者及び皮膚バリア機能が低下し本剤の経皮吸収が増加する可能性がある患者では、高カルシウム血症があらわれることがあるため、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査による観察を行うこと。[高カルシウム血症の症状については「過量投与」の項参照]

(解説)

本剤は活性型ビタミンD₃製剤であるため、皮膚局所の副作用の他に、ビタミンD₃製剤としての全身性の副作用（高カルシウム血症）が発現する可能性があり、海外では大量投与（投与量：100g以上週）において、数例の高カルシウム血症が発現したという報告がある^{20)~21)}。また承認時までの国内の臨床試験の結果では、高カルシウム血症は認められなかったが、市販後の調査において血清カルシウム値異常（上昇）を示した症例が集積された。その背景を精査したところ、過量投与以外にも、皮膚が広範囲にある場合や皮膚バリア機能が低下していると思われる場合など、高カルシウム血症の発現要因となる患者背景が認められたため、これらの患者背景を記載し、かつ、血清カルシウム、尿中カルシウムの測定を行う等により十分に注意を払う必要があるため設定した。尿中カルシウムについては、食事中的カルシウム量、日内変動等の影響や測定方法の煩雑さ等の問題点が含まれているもの、血清カルシウムの変動に先駆けて変動するとの報告もあり、カルシウム代謝の指標として記載した。

(3) 本剤は、通常、投与後4〜6週目までに効果が認められているので、治療にあたっては経過を十分に観察し、症状の改善がみられない場合には、漫然と使用を継続しないこと。

(解説)

本剤は活性型ビタミンD₃製剤であり、カルシウム代謝に対する影響があることを考慮すると、症状の改善が認められない場合には漫然と治療を継続せず、他の治療法に切り替える必要があると思われるため、設定した。

(4) 本剤の密封療法(ODT)における安全性は確立していない。(皮膚刺激症状があらわれやすい。また、単純塗布に比べて皮膚からの吸収が助長され、全身性の副作用が発現しやすくなるおそれがある。)

(解説)

国内の臨床試験は単純塗布法により実施し、密封療法については十分な使用経験がない。一般的に密封療法により薬剤の皮膚からの吸収量が増加することが知られているため、この項を設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 タカルシトール マキサカルシトール等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
シクロスポリン		本剤による血清カルシウム値の上昇が、シクロスポリンによる腎機能の低下によりあらわれやすくなる。

(解説)

ビタミンD及びその誘導体：カルシウム代謝に対する相加作用により、高カルシウム血症があらわれる可能性がある。

シクロスポリン：シクロスポリンは腎機能の低下を引き起こすことが知られており、腎機能の低下によりカルシウムの排泄は減少する。したがって本剤との併用により、高カルシウム血症があらわれやすくなる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの試験における安全性評価対象例数 389 例中、24 例 (6.2%) に 37 件の副作用が認められた。
 主な副作用症状は発熱 12 件 (3.1%)、紅斑・発赤 11 件 (2.8%)、刺激感・ヒリヒリ感 9 件 (2.3%) 等であった。また、臨床検査値への影響として血清 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ の低下 (5 件/66 例、7.6%)、血清リンの低下 (5 件/317 例、1.6%)、血清 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ の上昇 (1 件/66 例、1.5%) 等が認められた。(承認時：2000 年 1 月)
 市販後の調査における安全性評価対象例数 3,576 例中、174 例 (4.9%) に 226 件の臨床検査値異常を含む副作用が認められた。
 主な副作用症状は紅斑・発赤 58 件 (1.6%)、発熱 43 件 (1.2%)、刺激感・ヒリヒリ感 36 件 (1.0%)、接触性皮膚炎 11 件 (0.3%) 等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 高カルシウム血症 (0.1%未満)
 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 (倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等) があらわれたことがある。異常が認められた場合には、使用を中止し、血清カルシウム値、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)

承認時に記載済みの副作用であったが、再審査期間中の集積情報 (高カルシウム血症 5 例) 等から、平成 18 年 3 月に使用上の注意に「重大な副作用」の項を新設し、「高カルシウム血症」を記載した。

2) 急性腎障害 (頻度不明)

血清カルシウムの上昇を伴った急性腎障害があらわれたことがある。血清クレアチニン上昇、BUN 上昇等の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。

(解説)

再審査期間終了時における使用上の注意から予想できない重篤な副作用として「高カルシウム血症」発現時に腎機能が低下した症例として、「腎機能障害 (腎機能悪化)」2 例及び「急性腎不全」1 例が集積された。患者背景 (高齢、合併症)、併用薬の影響等も考えられることから、このカルシウム血症下では血清中のカルシウムが腎や他の組織に沈着することも考えられることから、このカルシウムの沈着が腎障害を来した可能性も否定できないため、平成 18 年 3 月に使用上の注意に「重要な基本的注意」の項に「高カルシウム血症に伴い、腎機能が低下する可能性がある」旨を記載し、「重大な副作用」の項を新設し、「急性腎不全」を記載した。なお、平成 29 年 3 月 14 日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課事務連絡「使用上の注意における「急性腎障害」の用語変更について」、及び医薬品医療機器等安全性情報 No.341 参考資料に基づき、「急性腎不全」を「急性腎障害」へ変更する記載整備を行った。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じた適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度		[承認時までの試験及び市販後調査の結果]
	1~5%未満 又は頻度不明*	0.1~1%未満	
皮膚	紅斑・発赤、痒疹、刺激感・ヒリヒリ感、皮膚びらん*	接触性皮膚炎、発疹、皮膚疹	乾癬悪化、腫脹、色素沈着、疼痛、灼熱感、毛嚢炎 総ビリルビン上昇
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇 BUN 上昇	血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇
腎臓			血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇
血液			白血球減少、白血球増多、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、単球増多、好中球減少
その他		血清リン低下、血清 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ 低下	尿中カルシウム上昇、血清カルシウム上昇、血清リン上昇、尿中リン低下、血清 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ 上昇、

注) このような症状が強い場合には、使用を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧*

※ [再審査申請時に、副作用名を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 Ver8.1 の器官別大分類 (SOC) 及び、基本語で集計しております。併せて、承認時には加算していません。] 臨床検査値異常を副作用として集計しており、「Ⅷ. 8. (1) 副作用の概要」の項 (p30) に記載された承認時の副作用発現症例数等の記載内容とは一致していません。]

副作用発現頻度

時 期	承認時	使用成績調査	特別調査
調査施設数	34	528	25
安全性評価対象例数	389	3,425	151
副作用等の発現症例数	44	162	12
副作用等の発現症例率	62	211	15
副作用等の種類	11.31	4.73	7.95
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
代謝および栄養障害		2 (0.06)	1 (0.66)
高カルシウム血症		1 (0.03)	1 (0.66)
* 高血糖		1 (0.03)	—
肝胆道系障害		3 (0.09)	—
* 肝機能異常		3 (0.09)	—
皮膚および皮下組織障害	3 (0.77)	25 (0.73)	2 (1.32)
* 脱毛症		1 (0.03)	—
* 水疱		1 (0.03)	—
接触性皮膚炎		10 (0.29)	1 (0.66)
毛包炎	1 (0.26)	—	—
* 爪の障害		—	—
乾燥		2 (0.06)	—
発疹	1 (0.26)	—	—
丘疹		3 (0.09)	—
* 皮膚萎縮		2 (0.06)	—
皮膚剥脱		1 (0.03)	—
皮膚潰瘍	1 (0.26)	—	1 (0.66)
色素沈着障害		3 (0.09)	—

全身障害および投与部位所見	23 (5.91)	111 (3.24)	6 (3.97)
投与部位紅腫	11 (2.83)	55 (1.61)	3 (1.99)
投与部位刺激感	9 (2.31)	34 (0.99) (a)	2 (1.32)
投与部位そう痒感	12 (3.08)	41 (1.20)	2 (1.32)
*投与部位乾燥	1 (0.26)	1 (0.03)	—
*投与部位腫脹	1 (0.26)	1 (0.03)	—
*ほてり	—	1 (0.03)	—
投与部位皮膚剥脱	1 (0.26)	8 (0.09)	—

*使用上の注意から予測できない副作用・感染症
 注1) 肝機能異常・肝機能障害(アラニン・アミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)2件、
 肝機能低下(使用上の注意に記載なし)1件
 注2) 爪の障害: 爪非薄化
 注3) 乾癬: 乾癬増悪
 注4) 皮膚萎縮: 皮膚萎縮1件、皮膚非薄化1件
 注5) 皮膚アレルギー: 投与部位灼傷31件、投与部位灼傷1件
 注6) 皮膚アレルギー: 投与部位灼傷31件、投与部位灼傷1件

臨床検査値異常

時 期	承 認 時	使用成績調査	特 別 調 査
臨床検査	22 (5.66)	27 (0.79)	4 (2.65)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.26)	4 (0.12)	1 (0.66)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.26)	5 (0.15)	1 (0.66)
血中ビリルビン増加	2 (0.51)	—	—
*血中カルシウム減少	—	1 (0.03)	1 (0.66)
血中カルシウム減少	—	2 (0.06)	—
血中コレステロール増加	—	5 (0.15)	—
*血中コレステロール増加	—	5 (0.15)	—
*血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	—	2 (0.06)	1 (0.66)
血中クレアチニン増加	—	—	—
血中尿酸脱水素増悪増加	—	2 (0.06)	—
血中尿酸増加	—	5 (0.15)	—
*C-反応性蛋白増加	—	5 (0.15)	—
γ-グロブリン増加	—	5 (0.15)	1 (0.66)
ヘモグロビン減少	1 (0.26)	—	—
リンパ球減少	1 (0.26)	—	—
単球増加	1 (0.26)	—	—
好中球減少	1 (0.26)	—	—
白血球減少	1 (0.26)	1 (0.03)	—
白血球増加	1 (0.26)	1 (0.03)	—
血中リン減少	5 (1.29)	—	—
血中リン増加	1 (0.26)	—	—
尿中カルシウム増加	1 (0.26)	2 (0.06)	—
尿中クレアチニン増加	1 (0.26)	—	—
尿中リン酸減少	1 (0.26)	—	—
血中1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	1 (0.26)	—	—
血中1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール減少	5 (1.29)	—	—
*血中アルカリホスファターゼ減少	—	1 (0.03)	—
血中アルカリホスファターゼ増加	—	4 (0.12) (a)	—
肝酵素上昇	—	1 (0.03)	—

*使用上の注意から予測できない副作用・感染症
 注6) 肝酵素上昇: アラニン・アミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には使用しないこと。

9. 高齢者への投与

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

(解説)

高齢者では一般的に肝機能、腎機能などの生理機能が低下していることが多く、その皮膚は成人の皮膚に比べると、表皮、真皮ともに非薄化する傾向にあるため弾力性を失った皮膚になることが知られており、皮膚刺激を受けやすい状態にあることから設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等
 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回るかと判断される場合にのみ使用すること。[妊婦中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)では胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。]

(2) 授乳婦
 授乳婦への使用は避けることが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁へ移行することが認められている。]

(解説)
 ラットを用いた薬物動態試験の結果²⁰⁾に基づき記載した。[VII. 4. 分布]の項 参照

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

(解説)
 これまでに実施された国内の臨床試験では、小児、幼児、乳児、新生児、低出生体重児を対象とした試験は実施されていない。
 なお、使用成績調査において小児の使用例は2例であったが副作用は認められていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

(1) 徴候と症状

高カルシウム血症の主な症状は倦怠感、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。

【重要な基本的注意】の(2)項参照

(2) 処置

直ちに使用を中止すること。
血清カルシウム、尿中カルシウム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。

【重要な基本的注意】の(2)項参照

(解説)

本剤の国内臨床試験において、使用量が1週間に90gを超えた症例数は17例(最高使用量:120g/週)あったが、高カルシウム血症は認められていない。しかし海外においては、数例の高カルシウム血症の発現が報告されている(投与量は100g以上/週)²⁰⁻²⁴⁾。

高カルシウム血症の症状は倦怠感、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、多形であり、重症になると精神症状、意識障害があらわれることがある。問診や身体所見のみによって高カルシウム血症を診断することは難しく、不定愁訴等、高カルシウム血症が疑われる症状が見出された場合には、直ちに本剤の使用を中止し、血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学検査を行うこと²⁰⁻²⁴⁾。また必要に応じて、輸液(フロセミドの静脈注射)等の処置を行うこと²⁰⁻²⁴⁾。

14. 適用上の注意

(1) 使用部位

顔面には使用しないこと。

(解説)

海外の臨床試験で本剤を使用した50例中5例に、口の周囲あるいは鼻唇に灼熱感を伴った紅斑、鱗屑の発症が認められたため²⁰⁾、顔面に使用しないこととした。

(2) 使用部位

眼科用として使用しないこと。

(解説)

本剤のウサギ眼粘膜刺激性試験の結果、一過性の結膜浮腫が認められたため、眼科用として使用しないこととした。

(3) 使用部位

患部以外には使用しないこと。

(解説)

損傷皮膚ラットにおける本剤の吸収率は健康皮膚ラットの約4倍であることが認められており¹⁹⁾、傷口には使用しない方がよいことから、顔面、眼に対する注意に加えて、さらに安全性を考慮して設定した。

(4) 使用時

本剤に触れた手で、顔面、傷口等に触れないように注意すること。

(解説)

海外における臨床試験で、本剤使用により顔面紅斑の発現した例が報告されており、また、損傷皮膚ラットにおける本剤の吸収率は健康皮膚ラットの約4倍であるとの結果が得られていることから、設定した。

(5) 使用後

本剤使用後、顔面等への付着を避けるため、よく手を洗うこと。

(解説)

手指から顔面等への薬剤の付着を防止(顔面紅斑の発現を防止)するために、本剤使用後(飲用後)手を十分に洗うこととした。

(6) 薬剤交付時

服用(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、小児の手とどかない所に保存させること。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等、適切な処置を受けるよう指導すること。
【過量投与】の項参照

(解説)

本剤を誤って内服した場合には高カルシウム血症等の発現が予想される。特に小児においては毒性が強くあらわれる可能性があり、本剤の内服(内服等)による副作用の発現を未然に回避するために、設定した。

15. その他の注意

雌雄アルビノ無毛マウスを用いて40週間にわたり光線(キセノンランプ)照射しカルシポトリオール液剤を塗布した実験で、雄において皮膚腫瘍誘発に必要な光線照射時間の有意な短縮が認められたとの報告がある。
しかし、同液剤をマウスに単独で塗布した実験では皮膚腫瘍誘発は認められていない。

(解説)

米国において、カルシポトリオール剤及び頭皮用液剤が追加申請された際、FDAの要請により、アルビノ無毛マウスでの1年間皮膚光線原性試験及びマウスでの2年間皮膚癌原性試験が実施された。

アルビノ無毛マウスを用いた1年間皮膚光線原性試験(試験薬剤;カルシポトリオール液剤(3、10、30 μ g/kg/日)及び基剤溶液等)の結果、対照群に比べて雄で3 μ g/kg/日群及び30 μ g/kg/日群において皮膚腫瘍(1mm以上)が発現する期間の短縮が認められた。但し雌においては、各群間に有意差は認められなかった。

一方、マウスでの2年間皮膚癌原性試験では、皮膚腫瘍誘発は認められなかった。これらの結果等に基づき本項を設定した。

16. その他

なし

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) 参照)

(2) 副次的薬理試験

該当しない

(3) 安全性薬理試験²⁹⁾

カルシポトリオール剤の一般薬理作用について、マウス、ラット、モルモット、イスを用い、一般症状・中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、並びに水及び電解質代謝について検討した。その結果、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系に対して明らかな作用は認められなかった。しかし、ラットの一般症状観察において皮下投与の最高用量200 μ g/kgで体重減少及び異常歩行が認められ、モルモット抽出回腸を用いた *in vitro* の試験では最高濃度の1 \times 10⁻⁹Mでアゴニスト作用に対して収縮抑制が認められた。また、ラットの水及び電解質代謝に及ぼす影響をみた試験では、尿量、尿中電解質及び血中電解質に対して、投与後6時間までは明瞭な作用は認められなかった。しかし、投与18~24時間後の尿及び24時間後の血清において、皮下投与の最高用量200 μ g/kgで尿中カルシウム排泄量及び血清中カルシウム濃度の増加、さらに尿中リン排泄量の増加が認められた。

(4) その他の薬理試験

カルシウム代謝に対する作用³⁰⁾

正常ラットにカルシポトリオールを7日間経口又は腹腔内反復投与し、尿中カルシウム排出量及び血中カルシウム濃度を測定した。その結果、いずれの投与経路においても1 α ,25(OH)₂D₃は0.5 μ g/kg/日の投与で、カルシポトリオールは100 μ g/kg/日の投与で尿中カルシウム排泄量及び血中カルシウム濃度を上昇させた。

正常ラットにカルシポトリオールを腹腔内に反復投与し、骨重量及び骨カルシウム含量を測定した結果、1 α ,25(OH)₂D₃は0.5 μ g/kg/日の投与で骨重量及び骨カルシウム含量の両方とも有意に低下させたが、カルシポトリオールは100 μ g/kg/日の投与で骨重量のみを有意に低下させた。くる病ラットを用い、くる病の治療効果を指標としてカルシウム代謝に対する作用を検討した結果、7日間腹腔内反復投与で1 α ,25(OH)₂D₃は0.5 μ g/kg/日で治療効果が認められたが、カルシポトリオールは100 μ g/kg/日の投与においてもくる病治療効果は認められなかった。

以上のことより、カルシポトリオールのカルシウム代謝に対する作用は、活性型ビタミンD₃である1 α ,25(OH)₂D₃の約1/100~1/200以下の活性であった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁰⁾

カルシポトリオールの急性毒性 LD₅₀ (mg/kg)

投与経路	ラット		イス
	雄	雌	雄
経皮	>15	>16	>1.5
皮下	2.19	2.51	—

(2) 反復投与毒性試験^{30)~35)}

カルシポトリオールのラット及びイスを用いた反復投与毒性並びに休薬による回復性を検討した。各試験の無毒性量は下表のとおりである。

カルシポトリオールの無毒性量 (μg/kg/日)

投与経路 (投与方法)	ラット	イス
経皮 (4週間+4週間回復)	4	0.4
経皮 (26週間)	0.8	0.4
皮下 (26週間+5週間回復)	0.4	—

ラット皮下及び経皮に共通して角膜及び腎尿管の軟質化、尿中カルシウム量の増加などが、また、これらに加えて、経皮では投与部皮膚の変化が認められた。回復性試験において、角膜及び腎尿管の軟質化は回復しなかったが、その他の変化は認められなかった。

イス経皮では、高用量において投与部皮膚の病理組織学的変化が認められた。回復性試験において、この変化は認められず、可逆性の変化であった。また、投与部皮膚の変化は投与期間にかかわらず、同程度のものではなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊婦前及び妊婦初期投与試験

ラット (1~25 μg/kg、皮下投与) では、25 μg/kg で親動物に体重増加抑制~減少、眼球表面の白濁などが見られたが、繁殖能、胚・胎児に対する影響は認められなかった。親動物の一般毒性学的、繁殖能力及び胎児に対する無毒性量はそれぞれ 5、25 及び 25 μg/kg/日であった³⁰⁾。

2) 胎児の器官形成期投与試験

ラット (6.25~25 μg/kg、皮下投与) では、25 μg/kg で母動物に体重増加抑制傾向を伴った摂餌量の減少が、胎児に発育抑制作用が認められ、また 12.5 μg/kg 以上で出生児に骨格変異が認められた。母動物の一般毒性学的、生殖能力、胎児及び出生児に対する無毒性量はそれぞれ 12.5、25、12.5 及び 6.25 μg/kg/日であった³⁰⁾。

ウサギ (0.1~5 μg/kg、皮下投与) では、1 μg/kg 以上で母動物に体重・摂餌量の減少、剖検での異常所見が、5 μg/kg で自発運動の減少が認められた。また、胎児において 1 μg/kg 以上で胚・胎児死亡率が有意に増加した。母動物及び胎児に対する無毒性量はともに 0.5 μg/kg/日であった³⁰⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラット (6.25~25 μg/kg、皮下投与) では、25 μg/kg で母動物に体重増加抑制傾向を伴った摂餌量の減少が、出生児に体重増加抑制が認められた。母動物及び出生児に対する無毒性量はともに 12.5 μg/kg/日であった³⁰⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットにおけるカルシポトリオールの受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応及び能動性全身アナフィラキシー反応、並びにマウスにおけるカルシポトリオールの PCA 反応において抗原性は認められなかった⁴⁰⁾。

2) 皮膚感作性

ドボネックス軟膏の皮膚感作性を Maximization Test 法に準じて実施した結果、モルモットに対して皮膚感作性はほとんど示さないと判断された⁴¹⁾。

3) 皮膚光感作性

ドボネックス軟膏の皮膚光感作性を Adjuvant and Strip 法に準じて実施した結果、モルモットに対して皮膚光感作性は認められなかった⁴¹⁾。

4) 変異原性

カルシポトリオールのサルモネラ菌及び大腸菌に対する復帰突然変異誘発性、CHL 細胞に対する染色体異常誘発性、マウスに対する小核誘発性は認められなかった⁴¹⁾。

5) 局所刺激性

ドボネックス軟膏のウサギ皮膚に対する皮膚一次刺激指数は 0.5~0.8 であり、弱い刺激物に区分 (Draize の評価基準) された⁴¹⁾。ウサギにおける 6 週間反復塗布試験において、ごく程度~中等度の皮膚刺激が認められた。病理組織学的に皮膚肥厚、角化異常などが認められたが、その程度は軟膏基剤とほぼ同等であった。ウサギ眼粘膜に適用した結果、一過性の結膜浮腫が認められた。また、モルモット皮膚に対して、光毒性は認められなかった⁴¹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：トボネックス軟膏 50 μ g/g 劇薬、処方箋医薬品等

有効成分：カルシポトリオール (注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ケース等に表示 (製造後 2 年)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱以上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

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、小児の手とどかない所に保存させること。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等、適切な処置を受けるよう指導すること。

【Ⅷ. 13. 過量投与】の項] 参照

5. 承認条件等

該当しない

<参考>

承認時においては、カルシポトリオールの主な類縁物質 (EB1130) の反復投与時における安全性が明らかでないとの指摘を受け、承認条件として『製剤中に含まれる類縁物質について、反復投与時における安全性が完全に明らかでないことから市販後に反復投与時における安全性を確認し、速やかに報告すること』が付記されていた。

そこで、類縁物質 (EB1130) の毒性試験 (ラット、4 週間及び 26 週間、反復皮下投与) を実施した。再審査において、その結果が審議され、特に安全性には問題がないことが認められたため【承認条件】が削除された。(2009 年 6 月)

6. 包装

アルミチューブ : 10g、30g

7. 容器の材質

チューブ	アルミニウム	キャップ	ポリエチレン
------	--------	------	--------

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：タカルシトール、マキサカルシトール

9. 国際誕生年月日

1990 年 11 月 30 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日

2009 年 4 月 15 日

承認番号

22100AMX00631

(旧販売名)

トボネックス軟膏

承認年月日：2000 年 1 月 18 日

承認番号：21200AMY00009

11. 薬価基準収載年月日

2009 年 9 月 25 日

(旧販売名)

トボネックス軟膏

2000 年 4 月 14 日

該当しない

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2009 年 6 月 19 日

内容：薬事法第 14 条第 2 項の各号の承認拒否事由のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

6 年：2000 年 1 月 18 日～2006 年 1 月 17 日

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 コード	HOT 番号
ドボネックス軟膏 50 µg/g	269170LM1031	621297701	112977904

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Smith, E.L. et al. : Effect of 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ on the Morphologic and Biochemical Differentiation of Cultured Human Epidermal Keratinocytes Grown in Serum-Free Conditions
J. Invest. Dermatol. 86(6):709 - 714, 1986
- 2) Kragballe, K et al. : Improvement of psoriasis by a topical vitamin D₃ analogue (MC903) in a double - blind study
Br. J. Dermatol. 119, 223 - 230, 1988
- 3) Patel, B. et al. : Compatibility of calcipotriene with other topical medications
J. Am. Acad. Dermatol. 38(6)Pt.1 1010 - 1011, 1998
- 4) 早川律子 他 : 活性ビタミンD₃誘導体配合MC-903軟膏の皮膚安全性試験結果
皮膚 35(1)109 - 116, 1993
- 5) 鈴木登志郎 他 : Calcipotriol (MC903) 軟膏の皮膚毒性試験
- 皮膚一次刺激性試験、皮膚感受性試験、光毒性試験および皮膚光感受性試験 -
J.Toxicol. Sci. 21(SupplII)475 - 484, 1996
- 6) MC903軟膏研究会 : MC903軟膏の尋常性乾癬に対する有効性および安全性の検討
- オープン試験法による用量（濃度）設定予備試験 -
臨床医薬 11(11)2367 - 2378, 1995
- 7) MC903軟膏研究会 : 尋常性乾癬に対するMC903軟膏の後期第II相臨床試験
- 二重盲検左右比較による用量（濃度）設定試験 -
臨床医薬 16(1)95 - 114, 2000
- 8) MC903軟膏研究会 : MC903軟膏の臨床薬理試験
- 尋常性乾癬患者における薬物動態試験 -
臨床医薬 11(11)2379 - 2389, 1995
- 9) MC903軟膏研究会 : MC903軟膏の尋常性乾癬に対する有用性の検討
- 吉草酸ベタメタゾン軟膏を対照薬とした左右比較試験（第III相臨床試験） -
臨床医薬 11(12)2573 - 2587, 1995
- 10) MC903軟膏研究会 : MC903軟膏の尋常性乾癬に対する長期投与試験
臨床医薬 11(12)2589 - 2607, 1995
- 11) 東 純一 他 : 健康人におけるMC903軟膏の安全性および薬物動態学的検討
臨床医薬 11(11)2341 - 2366, 1995
- 12) Kragballe, K. : Calcipotriol : A New Drug for Topical Psoriasis Treatment
Pharmacol. Toxicol. 77(4)241 - 246, 1995
- 13) Zhang, J. Z. et al. : Regulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and a novel vitamin D₃ analogue MC903 on secretion of interleukin-1 alpha (IL-1 α) and IL-8 by normal human keratinocytes and a human squamous cell carcinoma cell line (HSC-1)
J. Dermatol. Sci. 7(1)24 - 31, 1994
- 14) Oxholm, A. et al. : Expression of Interleukin-6-like Molecules and Tumour Necrosis Factor after Topical Treatment of Psoriasis with a New Vitamin D Analogue (MC903)
Acta. Derm. Venereol (Stockh) 69, 385 - 390, 1989

- 15) Binderup, L. et al. : Effects of a Novel Vitamin D Analogue MC903 on Cell Proliferation and Differentiation *in Vitro* and on Calcium Metabolism *in Vivo*
Biochem. Pharmacol. 37(5)889 - 895, 1988
- 16) Kragballe, K. et al. : Calcipotriol (MC903), a novel vitamin D₃ analogue stimulates terminal differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes
Arch. Dermatol. Res. 282(3)164 - 167, 1990
- 17) Kobayashi, T. et al. : Growth inhibition of human keratinocytes by MC903 (calcipotriol) is linked to dephosphorylation of retinoblastoma gene product
J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 5(2)132 - 138, 1995
- 18) 富田正俊 他 : MC903の体内動態 (第4報) : イヌにおける単回経皮および皮下投与時の吸収、代謝および排泄
薬物動態 11(1)106 - 118, 1996
- 19) 富田正俊 他 : MC903の体内動態 (第2報) : ラットにおける単回経皮投与時の吸収、分布、代謝および排泄
薬物動態 11(1)81 - 92, 1996
- 20) 富田正俊 他 : MC903の体内動態 (第1報) : ラットにおける単回皮下投与時の吸収、分布、代謝、排泄、胎盤通過性および乳汁移行
薬物動態 11(1)57 - 80, 1996
- 21) Kissmeyer, A. M. et al. : Calcipotriol (MC903): Pharmacokinetics in Rats and Biological Activities of Metabolites
Biochem. Pharmacol. 41(11)1601 - 1606, 1991
- 22) Dwyer, C. et al. : Calcipotriol and hypercalcaemia
Lancet. 338 (8769) 764 - 765, 1991
- 23) Russell, S. et al. : Hypercalcaemia during treatment of psoriasis with calcipotriol
Br. J. Dermatol. 130(6)795 - 796, 1994
- 24) Cunliffe, W. J. et al. : Comparative study of calcipotriol (MC903) ointment and betamethasone 17-valerate ointment in patients with psoriasis vulgaris
J. Am. Acad. Dermatol. 26(5)736 - 743, 1992
- 25) 佐藤幹二 : 高カルシウム血症
カルシウム代謝異常 一新しい診断法と治療法 - p.31~50 (中外医学社)
- 26) 三木隆己 他 : 高カルシウム血症と低カルシウム血症
日本内科学会雑誌 86(10)1844 - 1850, 1997
- 27) 山上啓子 他 : 高カルシウム血症、低カルシウム血症
医学と薬学 39(4) 698 - 702, 1998
- 28) Kragballe, K. : Treatment of Psoriasis by the Topical Application of the Novel Cholecalciferol Analogue Calcipotriol (MC903)
Arch. Dermatol. 125(12)1647 - 1652, 1989
- 29) 西森司権 他 : Calcipotriol (MC903) の一般薬理作用
応用薬理 50(5)555 - 565, 1995
- 30) 今泉尚志 他 : Calcipotriol (MC903) のラットおよびイヌを用いた単回投与毒性試験
J. Toxicol. Sci. 21 (Suppl II) 277 - 285, 1996
- 31) 北垣忠温 他 : Calcipotriol (MC903) のラットを用いた経皮投与による4週間反復投与毒性試験および4週間回復試験
J. Toxicol. Sci. 21 (Suppl II) 287 - 307, 1996
- 32) 今泉尚志 他 : Calcipotriol (MC903) のイヌを用いた経皮投与による4週間反復投与毒性試験および4週間回復試験
J. Toxicol. Sci. 21 (Suppl II) 309 - 323, 1996
- 33) 北垣忠温 他 : Calcipotriol (MC903) のラットを用いた経皮投与による26週間反復投与毒性試験
J. Toxicol. Sci. 21 (Suppl II) 345 - 363, 1996
- 34) 今泉尚志 他 : Calcipotriol (MC903) のイヌを用いた経皮投与による26週間反復投与毒性試験
J. Toxicol. Sci. 21 (Suppl II) 365 - 387, 1996
- 35) 北垣忠温 他 : Calcipotriol (MC903) のラットを用いた皮下投与による26週間反復投与毒性試験および5週間回復試験
J. Toxicol. Sci. 21 (Suppl II) 325 - 343, 1996
- 36) 鈴木登志郎 他 : Calcipotriol (MC903) の生殖・発生毒性試験 (第1報) - ラット皮下投与による妊娠前および妊娠初期投与試験 -
J. Toxicol. Sci. 21 (Suppl II) 389 - 401, 1996
- 37) 内山長久 他 : Calcipotriol (MC903) の生殖・発生毒性試験 (第2報) - ラット皮下投与による器管形成期投与試験 -
J. Toxicol. Sci. 21 (Suppl II) 403 - 424, 1996
- 38) 内山長久 他 : Calcipotriol (MC903) の生殖・発生毒性試験 (第3報) - ウサギ皮下投与による器管形成期投与試験 -
J. Toxicol. Sci. 21 (Suppl II) 425 - 438, 1996
- 39) 内山長久 他 : Calcipotriol (MC903) の生殖・発生毒性試験 (第4報) - ラット皮下投与による周産期および授乳期投与試験 -
J. Toxicol. Sci. 21 (Suppl II) 439 - 455, 1996
- 40) 鈴木登志郎 他 : Calcipotriol (MC903) の抗原性試験
J. Toxicol. Sci. 21 (Suppl II) 457 - 463, 1996
- 41) 北垣忠温 他 : Calcipotriol (MC903) の変異原性試験
J. Toxicol. Sci. 21 (Suppl II) 465 - 474, 1996

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

外国における発売状況 (2018年1月現在)

国名	販売名	発売年	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
デンマーク	Daivonex®	1991年	軟膏	50 µg/g	尋常性乾癬	1日1~2回 最高投与量: 100g/週
イギリス	Dovonex®	1991年	軟膏	50 µg/g	尋常性乾癬	1日1~2回 最高投与量: 100g/週
米国	Dovonex®	1996年	クリーム	50 µg/g	尋常性乾癬	1日2回
フランス	Daivonex®	1993年	軟膏	50 µg/g	尋常性乾癬	1日1~2回 最高投与量: 100g/週
ドイツ	Daivonex®	1992年	軟膏	50 µg/g	尋常性乾癬	1日1~2回 最高投与量: 100g/週
	Psorcutan®					1日1~2回 最高投与量: 100g/週

注: 一部の用法・用量については本邦の承認事項と異なる。

【用法・用量】

- 通常1日2回適量を患部に塗布する。
 <用法・用量に関連する使用上の注意>
 1週間に90gを超える使用は行わないこと。

2. 海外における臨床支援情報

- (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA)
 本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国FDA分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」

- (1) 妊婦等: 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)では胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。]
 (2) 授乳婦: 授乳婦への使用は避けることが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁へ移行することが認められている。]

FDA: Pregnancy Category	分類
	C (2015年3月)

参考: 分類の概要

FDA Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

- (2) 小児等に関する海外情報
 本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国、ドイツの添付文書及び英国のSPCとは異なる。

【使用上の注意】「小児等への使用」
 小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2015年3月)	<p>Pediatric Use: Safety and effectiveness of Dovonex® in pediatric patients have not been established. Because of a higher ratio of skin surface area to body mass, pediatric patients are at greater risk than adults of systemic adverse effects when they are treated with topical medication.</p> <p>Children over 12 years: Dovonex® Ointment should be applied to the affected area twice daily. Maximum weekly dose should not exceed 75g.</p> <p>Children aged 6 to 12 years: Dovonex® Ointment should be applied to the affected area twice daily. Maximum weekly dose should not exceed 50g.</p> <p>Children under 6 years: There is limited experience of the use of Dovonex® Ointment in this age group. A maximum safe dose has not been established.</p> <p>These dose recommendations are based on extensive experience in adults. In respect of children, clinical experience in children has shown Dovonex® to be safe and effective over eight weeks at a mean dose of 15g per week but with wide variability in dose among patients. Individual dose requirement depends on the extent of psoriasis but should not exceed the above recommendations. There is no experience of use of Dovonex® in combination with other therapies in children.</p>
英国のSPC (2015年3月)	<p>Kinder und Jugendliche: Daivonex® Salbe sollte 2-mal täglich auf die erkrankten Hautbezirke aufgetragen werden. Die wöchentlich verbrauchte Menge Daivonex® Salbe sollte bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren (mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) 50 g nicht und bei Kindern über 12 Jahren (mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg) 75 g nicht überschreiten.</p> <p>Bei Kindern in diesen Altersgruppen mit einem geringeren Körpergewicht sollte maximal 1.4 g Salbe pro kg Körpergewicht angewendet werden.</p>
ドイツの添付文書 (2015年1月)	

Diese Dosierungsempfehlungen für Kinder stützen sich auf umfangreiche Erfahrungen bei Erwachsenen. Bei Kindern zeigen klinische Untersuchungen über 8 Wochen, dass Daivonex® Salbe bei einer mildereren Dosierung von 15 g pro Woche sicher und wirksam ist. Die notwendige individuelle Dosierung ist abhängig vom Ausmaß der Psoriasis, sollte aber die oben genannten Empfehlungen nicht überschreiten. Die Dauer der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen beträgt bis zu 8 Wochen.

XIII. 備考

その他の関連資料

EB1130*のラットを用いた皮下投与による4週間反復投与毒性試験及び4週間回復試験
 [(承認条件)の解除に関する根拠試験]

*承認条件の対象となった類縁物質 (EB1130) 成分について

EB1130は、ドボネックス軟膏 50 μ g/gの製剤化の際に用いる溶剤(プロピレングリコール)との反応によって製剤中に認められるものであり、カルシポトリオール体のエーテル体である。

カルシポトリオール及び類縁物質の急性毒性試験結果 (ラット σ)

成分	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
カルシポトリオール	経口	19
EB1130	経口	17

試験目的：EB1130を雌雄のSD系ラットに4週間反復皮下投与し、その毒性を検査するとともに4週間の回復期間を設け、投与期間に認められた毒性症状の回復性を検討する。

適合省令：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
 (平成9年3月26日 厚生省令第21号)

試験方法：雌雄のSD系ラットを用い、EB1130の0(媒体*)、0.4、2.0及び10.0 μ g/kgをラット頸背部皮下に1日1回、4週間反復皮下投与し、投与期間終了後4週間の回復期間を設け、投与期間中に認められた毒性症状の回復性を検討した。
 *0.2w/v% Triton X-100 溶液

観察及び検査項目：一般状態観察、体重測定、摂餌・摂水量測定、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査(光学・電子顕微鏡的検査)

試験結果：1)尿検査では、尿量及び尿比重に特記するべき変化は認めなかったが、カルシウム濃度及び総排泄量の増加が2.0 μ g/kg/day群の雌及び10.0 μ g/kg/day群の雌雄で認められた。ただし、この変化は4週間の休業により消失する可逆性の変化であった。

2)一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査に被験物質投与に起因すると考えられる変化は認めなかった。

3)以上の結果より、本試験条件下におけるEB1130の無毒性量は雌雄ともに10.0 μ g/kg/dayであると考えられた。

†用量設定の根拠：EB1130の投与量はカルシポトリオールのラットを用いた皮下投与による4週間(10.0、1.0、0.1、0.01 μ g/kg/day)並びに26週間反復投与毒性試験(10.0、2.0、4.0 μ g/kg/day)の結果を参考に設定した。

DOY DB001F