

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
カルシポトリオール軟膏劇薬、処方箋医薬品^注**ドボネックス[®]軟膏 50 μ g/g**Dovonex[®] Ointment 50 μ g/g

（一般名：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

〈薬価基準収載〉

剤形	軟膏剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
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 薬価基準収載・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2009年9月 注：ドボネックス [®] 軟膏として2000年6月13日販売開始
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：レオファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	レオファーマ株式会社 カスタマーコールセンター TEL：0120-89-0056 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日を除く）

本IFは2023年1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	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
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	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 血中濃度の推移	23
2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24
4. 吸収	24
5. 分布	25
6. 代謝	25
7. 排泄	26
8. トランスポーターに関する情報	26
9. 透析等による除去率	27
10. 特定の背景を有する患者	27
11. その他	27
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
1. 警告内容とその理由	28
2. 禁忌内容とその理由	28

3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	28
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	28
5.	重要な基本的注意とその理由	28
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	29
7.	相互作用	30
8.	副作用	31
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	34
10.	過量投与	34
11.	適用上の注意	35
12.	その他の注意	36
IX.	非臨床試験に関する項目	37
1.	薬理試験	37
2.	毒性試験	37
X.	管理的事項に関する項目	40
1.	規制区分	40
2.	有効期間	40
3.	包装状態での貯法	40
4.	取扱い上の注意	40
5.	患者向け資材	40
6.	同一成分・同効薬	40
7.	国際誕生年月日	40
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	41
13.	各種コード	41
14.	保険給付上の注意	41
XI.	文献	42
1.	引用文献	42
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	46
XIII.	備考	48
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	48
2.	その他の関連資料	48

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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。

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¹⁾、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 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 位の炭素を閉環したカルシポトリオールを合成した。

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(株)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。

2009 年 6 月 19 日に再審査結果が公示された。

鳥居薬品(株)は 2006 年 10 月より本剤の販売を開始した。

なお、「ドボネックス®軟膏」の販売名を「ドボネックス®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。

2014 年 4 月 30 日に製造販売承認が帝國製薬(株)からレオファーマ(株)に承継された。

その後、2023 年 1 月 1 日に鳥居薬品(株)からレオファーマ(株)へ販売移管された。

2. 製品の治療学的特性

- (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.5.(7)その他」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.5.(4) 1) 有効性検証試験」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）
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）
また、重大な副作用として高カルシウム血症（頻度不明）、急性腎障害（頻度不明）が現れることがある。[「VIII.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項]参照

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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
RMP	無
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

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ドボネックス® 軟膏 50µg/g

(2) 洋名

Dovonex® Ointment 50µg/g

(3) 名称の由来

Dovonex : Vitamin D の D と V 並びに LEO Pharma A/S 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)

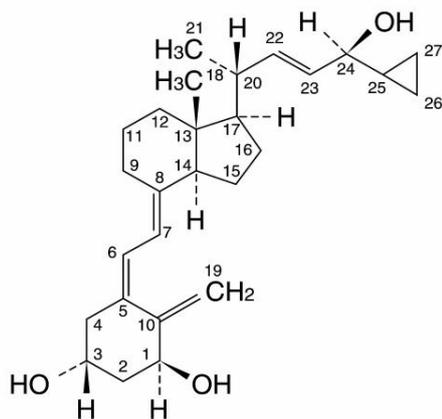
Calcipotriene (USAN)

(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 : C₂₇H₄₀O₃

分子量 : 412.60

5. 化学名（命名法）又は本質

(+)-(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

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

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。pHによる影響は受けない。

溶 媒	カルシポトリオール 1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)	溶解性の表現
<i>N,N</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

8.0×10^4 （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（外観）、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				保存期間	試験結果
	温度	湿度	光	容器		
長期保存試験	-20℃	—	暗所	褐色 ガラス製容器 (気密)	30 箇月	変化なし
	5℃	—	暗所	褐色 ガラス製容器 (気密)	30 箇月	変化なし
苛酷試験	20℃	75%RH	暗所	褐色 ガラス製容器 (気密)	6 箇月	変化なし
	20℃	75%RH	暗所	褐色 ガラス製容器 (開栓)	6 箇月	変化なし
	40℃	75%RH	暗所	褐色 ガラス製容器 (開栓)	6 箇月	外観において3箇月目より着色（黄色）、6箇月目に赤外吸収スペクトルの変化、経時的に類縁物質の増加がみられ、6箇月後に約15%の含量低下がみられた。
	15℃	—	蛍光灯 1000Lux	無色透明 シャーレ	60 万 Lux・hr	外観において着色（黄色）、赤外吸収スペクトルの変化、類縁物質の増加及び約15%の含量の低下を認めた。

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,24R)-24-cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1 α ,3 β ,24-triol	
MC1046 (24-ケトン体)	(5Z,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、定量法

確認試験法

- (1) 呈色反応
無水酢酸及び硫酸による呈色反応
- (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）

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) 剤形の区別

軟膏剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色～淡黄色半透明の軟膏で、においはない。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

粘度 (Pa·s) : 1.0～3.0 (測定温度 : 35℃)

安定的な pH 域 : アルカリ域で安定である³⁾。

(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

有効成分	添加剤
カルシポトリオール 50µg (0.005%)	1g 中 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) 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

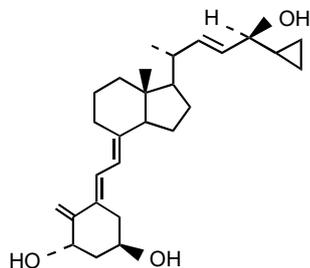
4. 力価

該当しない

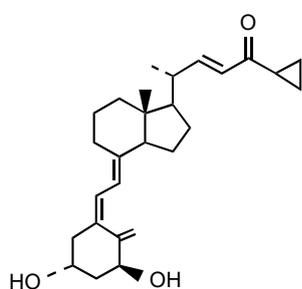
5. 混入する可能性のある夾雑物

合成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。

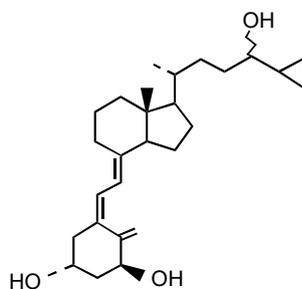
トランス異性体
(MC902)



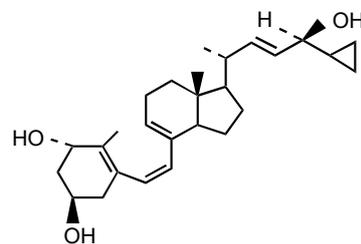
24-ケトン体
(MC1046)



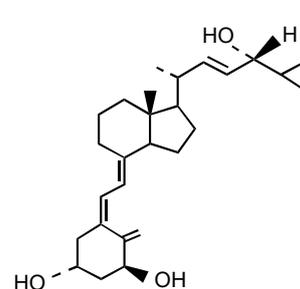
副生成物
(MC976)



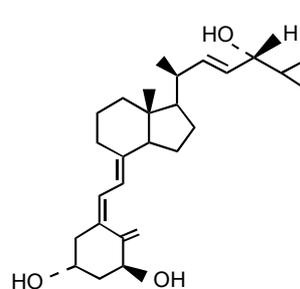
熱異性体
(EB1057)



24-エピマー
(MC900)



20-エピマー
(EB1039)



6. 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→35℃及び 5→40℃は除く）、純度試験（類縁物質）、含量

	保存条件				保存期間	試験結果
	温度	湿度	光	容器		
試 長期 保 存 験	25℃	—	—	アルミニウム チューブ	39 箇月	変化なし
苛 酷 試 験	50℃	—	—	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、及び類縁物質の増加、 2 箇月目より経時的に含量の低下を認めた、3 箇月で約 15%の含量の低下を認めた。
	60℃	—	—	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、経時的に類縁物質の増加及び約 33%の含量の低下を認めた。
	25℃	90%RH	暗所	無色透明 シャーレ (裸体)	6 箇月	変化なし
	15℃	—	蛍光灯 1000Lux	無色透明 シャーレ (裸体)	60 万 Lux・hr	外観において着色（黄色）、類縁物質の増加及び約 26%の含量の低下を認めた。
	5→35℃*1	—	—	アルミニウム チューブ	12 週間	変化なし
	5→40℃*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。
加 速 試 験	40℃	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、経時的な類縁物質の増加及び 6 箇月後に約 9%の含量の低下を認めた。
	35℃	75%RH	—	アルミニウム チューブ	8 箇月	経時的な類縁物質の増加及び 6 箇月後に約 7%の含量の低下を認めた。

*1：(5℃ 1 週間→35℃ 1 週間) の周期で温度設定

*2：(5℃ 1 週間→40℃ 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℃、75%RH)

試験項目：性状（色）、純度試験（類縁物質）、含量

	保存条件				保存期間	試験結果
	温度	湿度	光	容器		
試 相 対 比 較 験	40℃	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の増加及び含量の低下を認め、ほぼ同様な結果を示した。

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トリア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³⁾。

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

本剤の安定性試験結果によれば、光による着色（黄色）、類縁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。

(2) 包装

アルミチューブ : 10g、30g

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

	容器	キャップ
チューブ	アルミニウム	ポリエチレン

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

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 2 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

「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項を参照のこと

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1 週間に 90g を超える使用は行わないこと。

7.2 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>

7.1 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。

7.2 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

<参考>

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^{4)~8)}。

(2) 臨床薬理試験⁹⁾

健常成人男子を対象とし、カルシポトリオール 50、100 μ 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13.3pg/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、並びに臨床上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 μ g (0.005%)を含有する。

(3) 用量反応探索試験

1) オープン試験法による用量(濃度)設定予備試験⁴⁾

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	<ul style="list-style-type: none"> ・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、100 μ g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週間塗布。														
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、概括安全度、有用度														
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・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" style="margin-left: 20px;"> <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 rowspan="4" style="text-align: center;">p<0.01</td> <td>基剤 対 25μg/g : p<0.01</td> </tr> <tr> <td>25μg</td> <td>基剤 対 50μg/g : p<0.01</td> </tr> <tr> <td>50μg</td> <td>基剤 対 100μg/g : p<0.01</td> </tr> <tr> <td>100μg</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	p<0.01	基剤 対 25 μ g/g : p<0.01	25 μ g	基剤 対 50 μ g/g : p<0.01	50 μ g	基剤 対 100 μ g/g : p<0.01	100 μ g	25 μ g/g 対 100 μ g/g : p<0.05
薬剤	Friedeman検定	Tukeyの多重比較検定													
基剤	p<0.01	基剤 対 25 μ g/g : p<0.01													
25 μ g		基剤 対 50 μ g/g : p<0.01													
50 μ g		基剤 対 100 μ g/g : p<0.01													
100 μ g		25 μ g/g 対 100 μ g/g : p<0.05													

	<ul style="list-style-type: none"> 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製剤濃度は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。

2) 無作為化並行用量反応試験⁵⁾

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	<ul style="list-style-type: none"> 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	基剤及び製剤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回均一に単純塗布、治療期間は原則6週間。
観察時期	治験開始日、治験開始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、概括安全度、有用度
結果	<p>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）。</p>

最終全般改善度

薬剤 µg/g	治癒	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 (8.3)	19 (39.6)	19 (39.6)	3 (6.3)	1 (2.1)	48	52.1	p<0.01	p<0.01 p<0.01
25	8 (11.1)	33 (45.8)	22 (30.6)	5 (6.9)	2 (2.8)	2 (2.8)	72	87.5		
50	11 (15.3)	43 (59.7)	13 (18.1)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.8)	72	93.1		

*)：「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（p<0.01）、50µg/g群は25µg/g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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験⁷⁾

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 週間単純塗布して、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：治験開始日、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 4.0% (6/149 例) であった。副作用の内訳は紅斑 (発赤) 4.0% (6/149 例)、そう痒 2.7% (4/149 例)、刺激感 (ヒリヒリ感) 0.7% (1/149 例)、鱗屑 (落屑) 0.7% (1/149 例) であった。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限局した症状であった。概括安全度で「安全」とされた症例の割合は本剤投与群で 95.3%、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。

2) 安全性試験⁸⁾

試験デザイン	長期投与試験
対 象	尋常性乾癬患者
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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ カルシ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 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	<p>典型的な中等度以上の皮疹が認められる部位 1 ヶ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 回単純塗布し、1 回当たりの塗布量は 2g 以上、最高 7g までとした。</p> <p>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 週間にて寛解が得られない場合は、その時点で治療を中止。</p> <p>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)。</p> <p>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</p>

	外用方法により、すべての皮疹に再治療を行う。
観 察 時 期	初期治療期間：初期治療開始日、治療開始2,4,6,8,10,12週後または寛解時 経過観察期間：初期治療終了後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	皮膚所見、治療薬剤使用量
主要評価項目	全般改善度、最終全般改善度、副作用、臨床検査、概括安全度、有用度
試 験 結 果	<p>総症例 111例</p> <p>有効性 本剤の初回治療時の最終全般改善度の改善率〔「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回単純塗布群は1回単純塗布群よりやや高い改善率を示した。</p> <p>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。</p>

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) 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

○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る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 531 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。（連続調査方式）

[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」55 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」、「皮膚剥脱(鱗屑)」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「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 -グルタミントランスフェラーゼ増加」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調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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

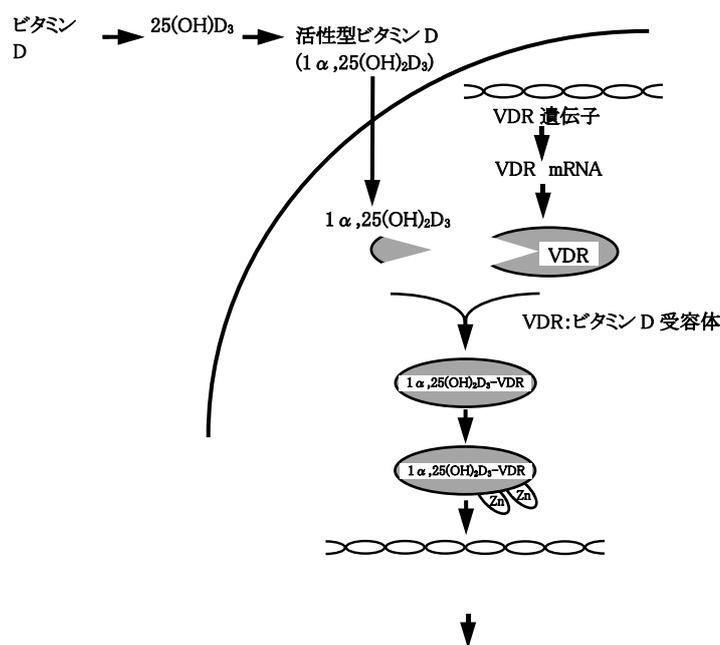
(1) 作用部位・作用機序

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）異常並びに皮膚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、遺伝子の転写を賦活することにより、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¹⁰⁾。

表皮角化細胞におけるカルシポトリオールの細胞増殖抑制作用及び細胞分化誘導作用は、活性型ビタミン 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。その作用機構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遺伝子産物（pRB）のリン酸化の抑制などにより、G1 期から S 期への移行を遅延させて細胞周期を調節し、細胞増殖抑制及び細胞分化誘導を発現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、カルシポトリオールは、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^{10)~12)}。



(2) 薬効を裏付ける試験成績 (*in vitro*)

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*)¹³⁾

カルシポトリオール、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ あるいは $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 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、カルシポトリオールは $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ とほぼ同じ濃度で細胞増殖を抑制し、その作用は $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 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、カルシポトリオール及び $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は $1\times 10^{-7}\text{M}$ 、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ は $1\times 10^{-5}\text{M}$ 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(%)
カルシポトリオール	$1.4\times 10^{-8}\text{M}$	49±11 ($1\times 10^{-7}\text{M}$)
$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	$2.8\times 10^{-8}\text{M}$	57±9 ($1\times 10^{-7}\text{M}$)
$1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$	$1\times 10^{-6}\text{M}$ 以上	53±6 ($1\times 10^{-5}\text{M}$)

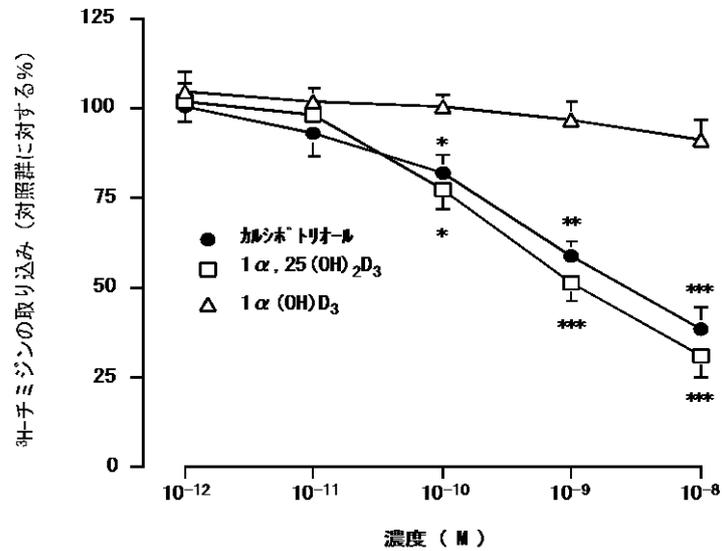
② ヒト正常角化細胞 (*in vitro*)^{14),15)}

(a)7 日間の角化細胞前培養後、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 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 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、カルシポトリオールの細胞増殖抑制作用は、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ とほぼ同等であり、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ より強かった¹⁴⁾。

ヒト正常角化細胞における細胞増殖抑制作用

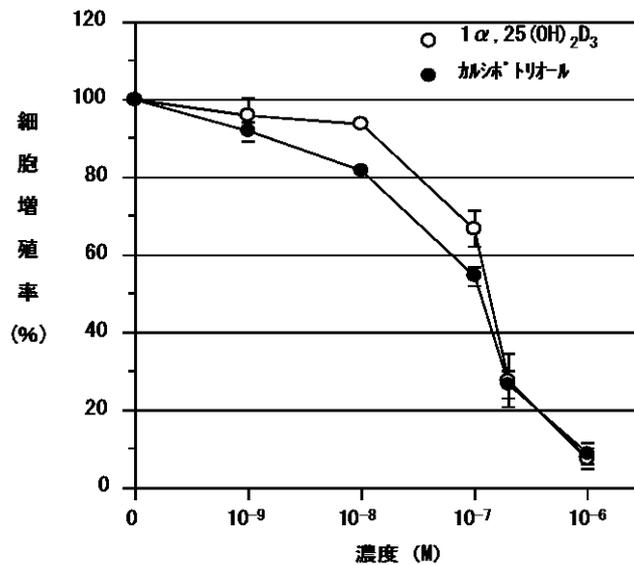
被験薬	細胞数計測による抑制率 (被験薬濃度: $1\times 10^{-8}\text{M}$)
カルシポトリオール	53±6%
$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	68±5%
$1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$	9±2%

また、14日間培養後の同細胞に³H-チミジンを処置した後、DNAを抽出して、³H-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³H-チミジンの取り込みを抑制し、その作用は1 α ,25(OH)₂D₃とほぼ同等であり、1 α (OH)D₃より強かった¹⁴⁾。



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 α ,25(OH)₂D₃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 α ,25(OH)₂D₃とほぼ同等の細胞増殖抑制率を示した¹⁵⁾。



2) 細胞周期調節作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

- 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 添加培地で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 $1\times 10^{-6}\text{M}$ 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ で同様に処理した後、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ンシト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 $1\times 10^{-6}\text{M}$ 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。

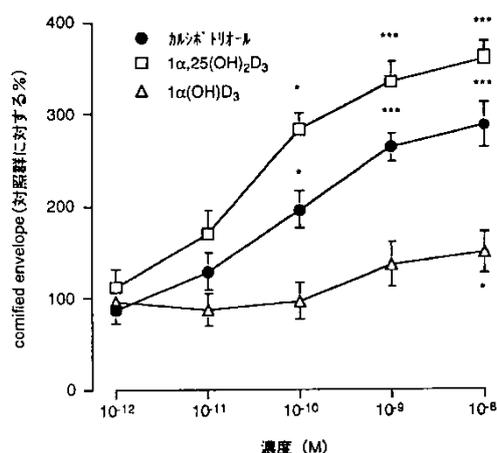
3) 細胞分化誘導作用

① ヒト組織球性リンパ腫細胞系 U937 細胞 (*in vitro*)¹³⁾

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*)^{14),15)}

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ファイドエンベロープ(CE)数及びCEの架橋に関連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 $1\times 10^{-8}\text{M}$ 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¹⁴⁾。



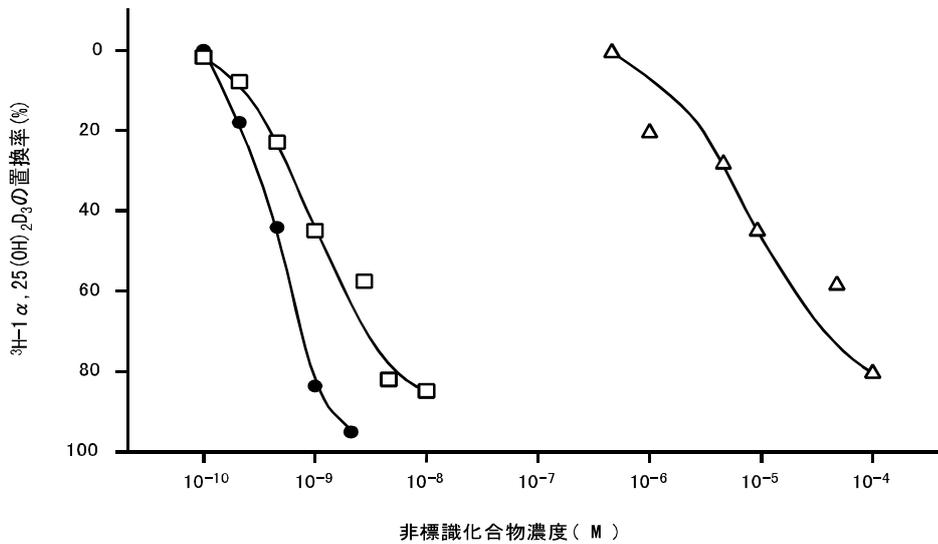
Wilcoxon の検定 : * $p < 0.05$, *** $p < 0.01$
(対照群に対する有意差)

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(marker)として検討した。細胞をカルシポトリオールあるいは $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 添加培地で培養(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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は $1\times 10^{-6}\text{M}$ 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 $27.8 \pm 1.6\%$ 、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ で $24.5 \pm 1.2\%$ であった¹⁵⁾。

4) $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 受容体 (VDR) に対する親和性 (*in vitro*)¹³⁾

ヒト組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 $^3\text{H}-1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を添加しインキュベート (37°C、60 分間) した後、カルシポトリオール、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ あるいは $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ を添加し、更に 37°C、60 分間インキュベートした。その後、細胞画分の放射能を測定し、VDR に結合した $^3\text{H}-1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 $0.5 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ で $1.2 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ で $1.7 \times 10^{-5}\text{M}$ であり、カルシポトリオールの受容体に対する親和性は、活性型ビタミン D_3 である $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同程度であった。



レセプターに結合した $^3\text{H}-1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の50%を置換する濃度

- カルシポトリオール $0.5 \times 10^{-9}\text{M}$
- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ $1.2 \times 10^{-9}\text{M}$
- △ $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ $1.7 \times 10^{-5}\text{M}$

(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⁸⁾。

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

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健常成人男子（単回塗布 24 例（延べ数））にカルシポトリオール 50 μ g/g、100 μ g/g 軟膏をカルシポトリオールとして 100、200 及び 400 μ g 単回塗布し、血清中のカルシポトリオール濃度をラジオレセプターアッセイ（RRA）法により測定した結果、全測定時点において検出限界（13.3pg/mL）以下であった⁹⁾。

2) 反復投与

健常成人男子（反復塗布 6 例）にカルシポトリオール 50 μ g/g、100 μ g/g 軟膏をカルシポトリオールとして 200 及び 400 μ g 1 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レセプターアッセイ（RRA）法により測定した結果、全測定時点において検出限界（13.3pg/mL）以下であった⁹⁾。

また、尋常性乾癬患者 9 例にカルシポトリオール 50 μ g/g 軟膏をカルシポトリオールとして 200 及び 400 μ g 1 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）⁶⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

[「VIII. 7. 相互作用」の項]参照

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

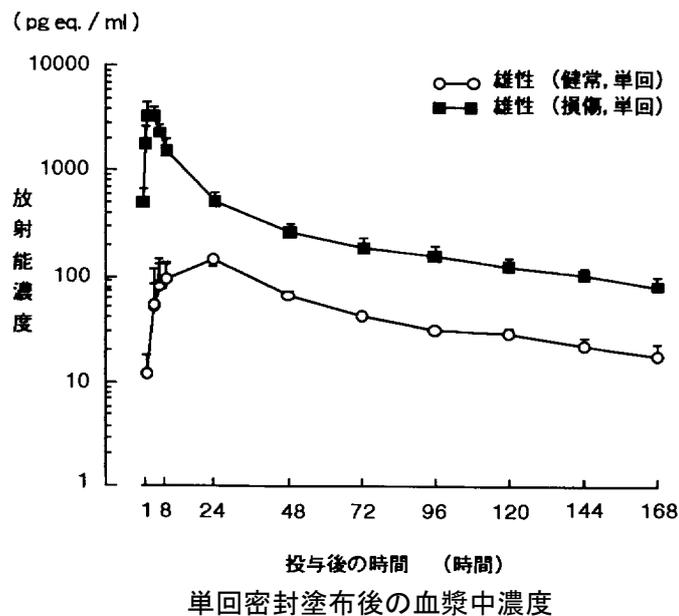
(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

<参考>

健常皮膚雄性ラットに ^3H -カルシポトリオール軟膏（ $5\mu\text{g}/\text{body}$ ）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 ）を示した後、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（ $5\mu\text{g}/\text{body}$ ）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、経皮吸収率は健常皮膚の約 4 倍であった¹⁶⁾。



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	累積総排泄率 (%) ^a	投与部位皮膚 残存率 (%)	体内残存率 (%)	軟膏中残存率 (%) ^b	推定吸収率 (%) ^c
単回経皮 (健常)	ODT 法	15.9±4.9	4.6±4.2	1.9±0.5	73.2± 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 + 累積呼気中排泄率

b : 投与後 24 時間に拭い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

5. 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 13 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 $10\mu\text{g}/\text{kg}$) 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¹⁷⁾。

(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 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ($1072\text{pg eq.}/\text{mL}$) 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¹⁷⁾。

(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>

健常皮膚雄性ラットに ^3H -カルシポトリオール軟膏 ($5\mu\text{g}/\text{body}$) 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¹⁶⁾。

(6) 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 ; $0.4\sim 2\text{ng}/\text{mL}$) との蛋白結合率は、 $99.5\sim 99.7\%$ 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 $\alpha 1$ -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*)¹⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁷⁾

<参考>

雄性ラットに ^3H -カルシポトリオール ($2\mu\text{g}/\text{kg}$) 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 位が酸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) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

主要代謝物 MC1046 と MC1080 の活性は極めて低い¹⁹⁾。

7. 排泄

①排泄部位及び経路

<参考>

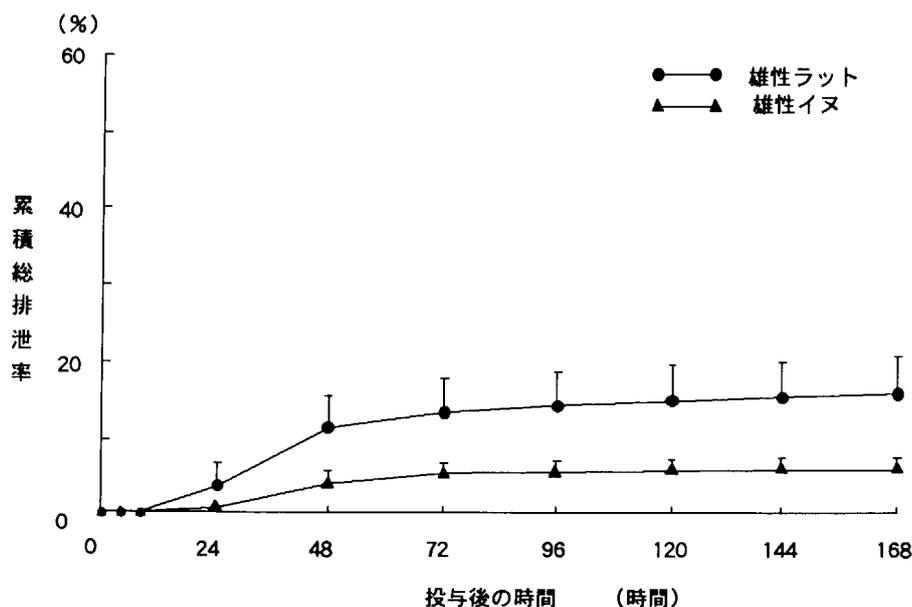
健常皮膚雄性ラット及びイヌに ³H-カルシポトリオール軟膏を単回投与（密封塗布）したとき未変化体及び代謝物は主として胆汁を介して糞中へ排泄された^{16),18)}。

②排泄率

<参考>

健常皮膚雄性ラットに 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、糞及び呼気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¹⁶⁾。

また、健常皮膚雄性イヌに 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、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¹⁸⁾。



単回密封塗布後の累積総排泄率

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

（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。[11.1.1、11.1.2参照]
- 8.2 皮疹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。[11.1.1参照]
- 8.3 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。）

（解説）

- 8.1 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。
- 8.2 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)~22)}。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。

- 8.3 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。

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
血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。

(解説)

- 9.1.1 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) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。

(解説)

- 9.2 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¹³⁾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。

(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、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。カルシポトリオールは動物試験（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。

(解説)

- 9.5 ラットを用いた薬物動態試験の結果¹⁷⁾に基づき記載した。[「VII. 5. 分布」の項] 参照

(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。カルシポトリオールは動物試験（ラット）で乳汁へ移行することが認められている。

(解説)

9.6 ラットを用いた薬物動態試験の結果¹⁷⁾に基づき記載した。[「VII. 5. 分布」の項] 参照

(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)

9.7 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。

(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。一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 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、真皮ともに菲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。

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、 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

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投与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（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。[8.1、8.2、13.1、13.2、14.1 参照]

(解説)

11.1.1 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。

11.1.2 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。[8.1 参照]

(解説)

11.1.2 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ものの、高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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
種類 \ 頻度	5～10%未満	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
皮膚		そう痒、紅斑・ 発赤、刺激感・ ヒリヒリ感	落屑、皮疹、腫脹、毛 囊炎	接触性皮膚炎、皮膚びらん、乾癬悪化、色素沈着、疼痛、灼熱感
肝臓			総ビリルビン、AST、 ALTの上昇	γ-GTP、LDH、ALPの上昇
腎臓			尿中クレアチニン上昇	BUN、血清クレアチニンの上昇
血液			白血球減少・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 1α,25(OH) ₂ D ₃ 低下	血清リン低下、血清 1α,25(OH) ₂ D ₃ 上昇	尿中カルシウム上昇、血清リン上昇、尿中リン低下	血清カルシウム上昇

◆副作用頻度一覧表等

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、基本語で集計しなしております。併せて、承認時には加算していなかった、臨床検査値異常を副作用として集計しており、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
副作用等の発現件数	62	211	15
副作用等の発現症例率	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) ^{注1)}	—
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	—	1 (0.03) ^{注2)}	—
乾癬	—	2 (0.06) ^{注3)}	—
発疹	1 (0.26)	2 (0.06)	—
丘疹	—	3 (0.09)	—
* 皮膚萎縮	—	2 (0.06) ^{注4)}	—
皮膚剥脱	1 (0.26)	1 (0.03)	1 (0.66)
皮膚潰瘍	—	3 (0.09)	—
色素沈着障害	—	1 (0.03)	—
全身障害および投与局所様態	23 (5.91)	111 (3.24)	6 (3.97)
投与部位紅斑	11 (2.83)	55 (1.61)	3 (1.99)
投与部位刺激感	9 (2.31)	34 (0.99) ^{注5)}	2 (1.32)
投与部位疼痛	—	1 (0.03)	—
投与部位そう痒感	12 (3.08)	41 (1.20)	2 (1.32)
* 投与部位乾燥	—	1 (0.03)	—
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)	3 (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：爪菲薄化

注3) 乾癬：乾癬増悪

注4) 皮膚萎縮：皮膚萎縮1件、皮膚菲薄化1件

注5) 投与部位刺激感：投与部位刺激感33件、投与部位灼熱感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)
血中カルシウム増加	—	2 (0.06)	—
*血中コレステロール増加	—	2 (0.06)	—
*血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	—	1 (0.66)
血中クレアチニン増加	—	2 (0.06)	—
血中乳酸脱水素酵素増加	—	5 (0.15)	—
血中尿素増加	—	5 (0.15)	—
*C-反応性蛋白増加	—	1 (0.03)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	5 (0.15)	1 (0.66)
ヘモグロビン減少	1 (0.26)	—	—
リンパ球数減少	1 (0.26)	—	—
単球数増加	1 (0.26)	—	—
好中球数減少	1 (0.26)	—	—
白血球数減少	1 (0.26)	1 (0.03)	—
白血球数増加	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)	—	—
尿中リン酸塩減少	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)	—
肝酵素上昇	—	1 (0.03) ^{注6)}	—

*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

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。[11.1.1 参照]

13.2 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。[11.1.1 参照]

(解説)

13.1、13.2

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)~22)}。

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、多彩であり、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。また必要に応じて、輸液、利尿（フロセミドの静脈注射）等の処置を行うこと^{23)~25)}。

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。[11.1.1 参照]

14.2 薬剤使用時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

(解説)

14.1 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。[「VIII. 10. 過量投与」の項] 参照

14.2.1

- (1) 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²⁶⁾、顔面に使用しないこととした。
- (2) 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) 損傷皮膚ラットにおける本剤の吸収率は健常皮膚ラットの約 4 倍であることが認められており¹⁶⁾、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。

14.2.2 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常皮膚ラットの約 4 倍であるとの結果が得られていることから、設定した。

14.2.3 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（軟膏塗布後）手を十分に洗うこととした。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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)

15.2 米国において、カルシポトリオールのクリーム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 年間皮膚光癌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 年間皮膚光癌原性試験 [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。

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²⁷⁾

カルシポトリオール的一般薬理作用について、マウス、ラット、モルモット、イヌを用い、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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で体重減少及び異常歩行が認められ、モルモット摘出回腸を用いた *in vitro* の試験では最高濃度の $1 \times 10^{-5}\text{M}$ でアゴニスト収縮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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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。

(3) その他の薬理試験

カルシウム代謝に対する作用¹³⁾

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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与で、カルシポトリオールは 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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、くる病の治癒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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で治癒効果が認められたが、カルシポトリオールは 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与においてもくる病治癒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 D_3 である $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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²⁸⁾

カルシポトリオールの急性毒性 $\text{LD}_{50}(\text{mg}/\text{kg})$

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

(2) 反復投与毒性試験^{29)~33)}

カルシポトリオール[®]のラット及びイヌ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	イヌ
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細管の鈣質化、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、角膜及び腎尿細管の鈣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。

イヌ経皮では、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、同程度のものであった。

(3) 遺伝毒性試験

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³⁴⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラット (1~25µg/kg、皮下投与) では、25µg/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 25µg/kg/日であった³⁵⁾。

2) 胎児の器官形成期投与試験

ラット (6.25~25µg/kg、皮下投与) では、25µg/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 12.5µg/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 6.25µg/kg/日であった³⁶⁾。

ウサギ (0.1~5µg/kg、皮下投与) では、1µg/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、5µg/kg で自発運動の減少が認められた。また、胎児において 1µg/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 0.5µg/kg/日であった³⁷⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラット (6.25~25µg/kg、皮下投与) では、25µg/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 12.5µg/kg/日であった³⁸⁾。

(6) 局所刺激性試験

カルシポトリオール[®]を 25~100µg/g 含有する軟膏及び軟膏基剤について、健常成人 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、健常成人及び皮膚

疾患患者とも濃度に応じて皮膚刺激指数が上昇し、100 μ g/g 軟膏での指数は、健常成人 23.3、皮膚疾患患者が 34.1 であった。健常成人の光貼付試験において光蕁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³⁹⁾。

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⁴⁰⁾。ウサギにおける 6 週間反復塗布試験において、ごく軽度~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⁴⁰⁾。

(7) 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を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⁴¹⁾。

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³⁹⁾。

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³⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ドボネックス®軟膏 50µg/g 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：カルシポトリオール 毒薬

2. 有効期間

有効期間：(2年)

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（日本語、英語）
その他の患者向け資材：なし

6. 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

7. 国際誕生年月日

1990年11月30日

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

販売名	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
ドボネックス [®] 軟膏 50µg/g	2009年4月15日	22100AMX00631	2009年9月25日	2009年9月
(旧販売名) ドボネックス [®] 軟膏	2000年1月18日	21200AMY00009	2000年4月14日	2000年6月

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

再審査結果公示年月日：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。

11. 再審査期間

6年：2000年1月18日～2006年1月17日

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 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 50µg/g	2691701M1031	621297701	112977905

14. 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. 1986; 86(6): 709 - 714 (PMID : 2423618)
- 2) Kragballe, K et al. : Improvement of psoriasis by a topical vitamin D₃ analogue (MC903) in a double - blind study
Br. J. Dermatol. 1988; 119(2): 223 - 230 (PMID : 3048369)
- 3) Patel, B. et al. : Compatibility of calcipotriene with other topical medications
J. Am. Acad. Dermatol. 1998; 38(6): Pt.1 1010 - 1011
(PMID : 9632021)
- 4) 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 1995; 11 (11): 2367 - 2378
- 5) 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 2000; 16(1): 95 - 114
- 6) 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 1995; 11(11): 2379 - 2389
- 7) 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 1995; 11(12): 2573 - 2587
- 8) 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 1995; 11(12): 2589 - 2607
- 9) 東 純一 他 : 健常人における MC903 軟膏の安全性および薬物動態学的検討
臨床医薬 1995; 11(11): 2341 - 2366
- 10) Kragballe, K. : Calcipotriol : A New Drug for Topical Psoriasis Treatment
Pharmacol. Toxicol. 1995; 77(4): 241 - 246 (PMID : 8577633)
- 11) 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. 1994; 7(1): 24 - 31 (PMID : 8193081)
- 12) 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) 1989; 69(5): 385 - 390
(PMID : 2572101)
- 13) 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. 1988; 37(5): 889 - 895 (PMID : 2830885)
- 14) Kragballe, K. et al. : Calcipotriol (MC903), a novel vitamin D₃ analogue stimulates terminal differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes
Arch. Dermatol. Res. 1990; 282(3): 164 - 167 (PMID : 2164359)
- 15) Kobayashi, T. et al. : Growth inhibition of human keratinocytes by MC903 (calcipotriol) is linked to dephosphorylation of retinoblastoma gene product

- J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 1995; 5(2): 132 - 138
- 16) 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 1996; 11(1): 81 - 92
- 17) 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 1996; 11(1): 57 - 80
- 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 1996; 11(1): 106 - 118
- 19) Kissmeyer, A. M. et al. : Calcipotriol (MC903): Pharmacokinetics in Rats and Biological Activities of Metabolites
Biochem. Pharmacol. 1991; 41(11): 1601 - 1606 (PMID : 2043150)
- 20) Dwyer, C. et al. : Calcipotriol and hypercalcaemia
Lancet, 1991; 338 (8769): 764 - 765 (PMID : 1679904)
- 21) Russell, S. et al. : Hypercalcaemia during treatment of psoriasis with calcipotriol
Br. J. Dermatol. 1994; 130(6): 795 - 796 (PMID : 8011511)
- 22) 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. 1992; 26(5): 736 - 743 (PMID : 1583173)
- 23) 佐藤幹二 : 高カルシウム血症
カルシウム代謝異常 -新しい診断法と治療法- p.31~50 (中外医学社)
- 24) 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 1997; 86(10): 844 - 1850 (PMID : 9445868)
- 25) 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 1998; 39(4): 693 - 702
- 26) Kragballe, K : Treatment of Psoriasis by the Topical Application of the Novel Cholecalciferol Analogue Calcipotriol (MC903)
Arch. Dermatol. 1989; 125(12): 1647 - 1652 (PMID : 2531570)
- 27) 西森司雄 他 : Calcipotriol (MC903) の一般薬理作用
応用薬理 1995; 50(5) : 555 - 565
- 28) 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. 1996; 21 (Suppl II): 277 - 285 (PMID : 8741415)
- 29) 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. 1996; 21 (Suppl II): 287 - 307 (PMID : 8741416)
- 30) 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. 1996; 21 (Suppl II): 309 - 323 (PMID : 8741417)
- 31) 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. 1996; 21 (Suppl II): 345 - 363 (PMID : 8741419)
- 32) 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. 1996; 21 (Suppl II): 365 - 387 (PMID : 8741420)
- 33) 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. 1996; 21 (Suppl II): 325 - 343 (PMID : 8741418)
- 34) 北垣忠温 他 : Calcipotriol (MC903) の変異原性試験
J.Toxicol. Sci. 1996; 21 (Suppl II): 465 - 474 (PMID : 8741426)

- 35) 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. 1996; 21 (Suppl II): 389 - 401 (PMID : 8741421)
- 36) 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官形成期投与試験 -
J.Toxicol. Sci. 1996; 21 (Suppl II): 403 - 424 (PMID : 8741422)
- 37) 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官形成期投与試験 -
J.Toxicol. Sci. 1996; 21 (Suppl II): 425 - 438 (PMID : 8741423)
- 38) 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. 1996; 21 (Suppl II): 439 - 455 (PMID : 8741424)
- 39) 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 1993; 35(1): 109 - 116
- 40) 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、皮膚感作性試験、光毒性試験および皮膚光感
作性試験 -
J.Toxicol. Sci. 1996; 21(Suppl II): 475 - 484 (PMID : 8741427)
- 41) 鈴木登志郎 他 : Calcipotriol (MC903) の抗原性試験
J.Toxicol. Sci. 1996; 21 (Suppl II): 457 - 463 (PMID : 8741425)

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	50µg/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	50µg/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	50µg/g	尋常性乾癬	1日2回
フランス	Daivonex [®]	1993年	軟膏	50µg/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	50µg/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

【用法及び用量】

通常1日2回適量を患部に塗布する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1週間に90gを超える使用は行わないこと。

7.2 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。カルシポトリオールは動物試験（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。

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。カルシポトリオールは動物試験（ラット）で乳汁へ移行することが認められている。

<参考>

	記載内容
米国の添付文書 (2020年1月)	<p>Pregnancy <i>Teratogenic Effects</i> Studies of teratogenicity were done by the oral route where bioavailability is expected to be approximately 40-60% of the administered dose. Increased rabbit maternal and fetal toxicity was noted at 12 µg/kg/day (132 µg/m /day). Rabbits administered 36 µg/kg/day (396 µg/m /day) resulted in fetuses with a significant increase in the incidences of pubic bones, forelimb phalanges, and incomplete bone ossification. In a rat study, oral doses of 54 µg/kg/day (318 µg/m /day) resulted in a significantly higher incidence of skeletal abnormalities consisting primarily of enlarged fontanelles and extra ribs. The enlarged fontanelles are most likely due to calcipotriene's effect upon calcium metabolism. The maternal and fetal calculated no-effect exposures in the rat (43.2 µg/m /day) and rabbit(17.6 µg/m /day) studies are approximately equal to the expected human systemic exposure level (18.5 µg/m /day) from dermal application. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Therefore, Dovonex Cream should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>Nursing Mothers There is evidence that maternal 1,25-dihydroxy vitamin D₃ (calcitriol) may enter the fetal circulation, but it is not known whether it is excreted in human milk. The systemic disposition of calcipotriene is expected to be similar to that of the naturally occurring vitamin. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Dovonex Cream is administered to a nursing woman.</p>

(2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の製品概要及び米国の添付文書と異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

<参考>

	記載内容
米国の添付文書 (2020年1月)	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.
英国の SPC (2019年12月)	Children over 12 years: Dovonex [®] Ointment should be applied to the affected area twice daily. Maximum weekly dose should not exceed 75g. Children aged 6 to 12 years: Dovonex [®] Ointment should be applied to the affected area twice daily. Maximum weekly dose should not exceed 50g. 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. 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.
ドイツの添付文書 (2017年10月)	Daivonex [®] ointment is not recommended for use in children below 6 years of age as no experience is available. Daivonex [®] ointment has specific posology in children aged 6-18 years. Daivonex [®] ointment is not recommended for use in children below 6 years of age as no experience is available. Daivonex [®] Ointment should be applied to affected area twice daily. In children aged between 6 and 12 years (with a body weight of not less than 35 kg), the quantity of Daivonex [®] Ointment applied each week should not exceed 50 g; in children aged over 12 years (with a body weight of not less than 50 kg), it should not exceed 75 g. Children in these age groups with lower body weights should not receive more than 1.4 g of Ointment per kg body weight per week. The dosage recommendations for children are also based on wide experience in adults. Clinical studies in children over a period of 8 weeks have shown that Daivonex [®] Ointment at a mean dosage of 15 g per week is safe and effective. The individual dosage required depends on the extent of the psoriasis, but should not exceed the recommendations shown above. There is no experience with the use of Daivonex [®] ointment or ointment in combination with other therapies in children. The duration of treatment on children and adolescents can be up to 8 weeks.

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) 粉碎

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

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 50µg/g の製剤化の際に用いる溶解剤（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 ㊦）

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10.0µg/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2.0µg/kg/day群の雌及び10.0µg/kg/day群の雌雄で認められた。ただし、この変化は4週間の休薬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10.0µg/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を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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ）並びに26週間反復投与毒性試験（10.0、2.0、4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ）の結果を参考にして設定した。

製造販売元

レオファーマ株式会社

東京都千代田区神田神保町1-105

MAT-61703

2023年1月改訂