

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. 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】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に使用すること)

- (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。]
- (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。]

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2) 本剤の過量投与により、または、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ので、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¹⁻³⁾。
[高カルシウム血症の症状については「過量投与」の項参照]
- (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。
- (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 アルファカルシドール、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) $_2$ D₃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) $_2$ D₃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。

(1) 重大な副作用

- 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) **使用后**：本剤使用后、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】

健常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、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、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、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^{6) 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

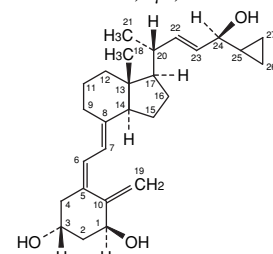
ヒト組織球性リンパ腫細胞系U937を用いた*in vitro*試験において、細胞に存在する1 α , 25(OH)₂D₃レセプターに対する親和性が認められ、その程度は1 α , 25(OH)₂D₃と同等であった¹³⁾。

【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-secocholane-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**
東京都千代田区神田神保町1-105