

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 2013 に準拠して作成

尋常性乾癬治療剤

劇薬
処方箋医薬品[※]

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 - 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 薬価基準収載年月日 発売年月日	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 発売年月日：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 鳥居薬品販売開始年月日：2006年10月2日
開発・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 販売元：鳥居薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 （医療関係者の皆様へ）

本IFは2019年7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て情報を補完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ーフォームが誕生した。

昭和63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「医薬品インタビューフォーム」（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/>）^{注1)}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、薬価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が添付文書を補完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回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘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た。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行い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完し、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^{注2)}・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、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- 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「医薬品インタビューフォーム記載要領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「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」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等へのインタビューにより薬剤師等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、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2)}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て、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があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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 (独)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(命名法)	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		

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. 主な外国での発売状況 ……	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点 ……	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		

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 50 μg/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。

鳥居薬品(株)は 2006 年 10 月より本剤の販売を開始した。

また、2009 年 6 月 19 日に再審査結果が公示された。

なお、「ドボネックス軟膏」の販売名を「ドボネックス軟膏 50 μg/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。

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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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。主な副作用症状は瘙癢 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%)、瘙癢 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 (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

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

Dovonex® Ointment 50 μg/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)

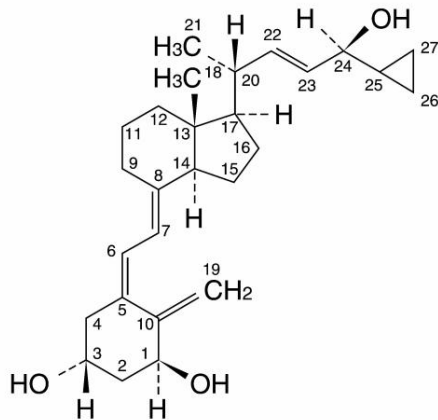
Calcipotriene (USAN)

(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 : $C_{27}H_{40}O_3$

分子量 : 412.60

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

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 $E_{1\text{cm}}^{1\%}(264\text{nm})$: 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)	(5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> ,22 <i>E</i> ,24 <i>R</i>)-24-cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1 α ,3 β ,24-triol	
MC1046 (24-ケトン体)	(5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> ,22 <i>E</i>)-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）

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°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³⁾。

(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テアリルエーテル、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→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		
試験 長期 保存	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、及び類縁物質量の増加、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、経時的に類縁物質量の増加及び約 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）、類縁物質量の増加及び約 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、経時的な類縁物質量の増加及び 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	経時的な類縁物質量の増加及び 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		
試験 相 対 比 較	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³⁾。

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

無水酢酸及び硫酸による呈色反応

(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）

硫酸のエタノール(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

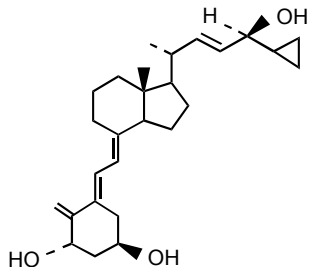
12. 力価

該当しない

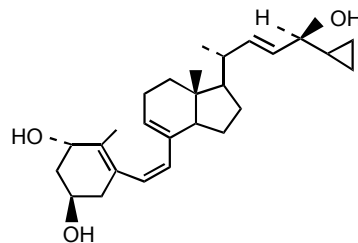
13. 混入する可能性のある夾雑物

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。

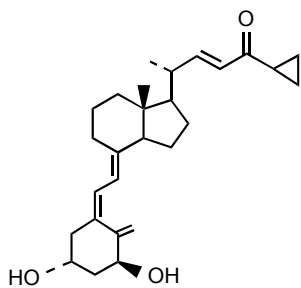
トランス異性体
(MC902)



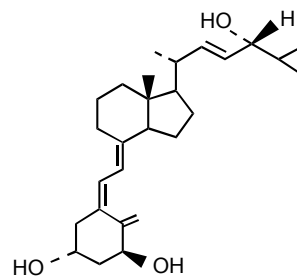
熱異性体
(EB1057)



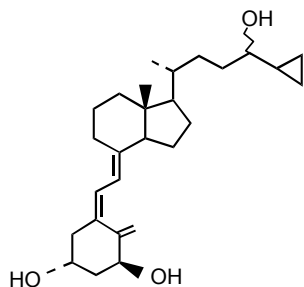
24-ケトン体
(MC1046)



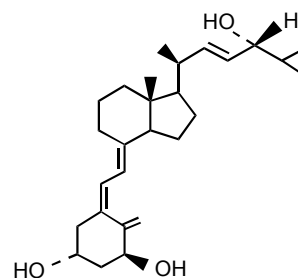
24-エピマー
(MC900)



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）、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。

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 $\mu\text{g/g}$ 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⁴⁾。
- (2) 皮膚一次刺激性試験⁵⁾ 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に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）⁵⁾。

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^{6)~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。

(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	<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 μg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: 40px;"> <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 25 μg/g : p<0.01</td> </tr> <tr> <td>25 μg</td> <td>基剤 対 50 μg/g : p<0.01</td> </tr> <tr> <td>50 μg</td> <td>基剤 対 100 μg/g : p<0.01</td> </tr> <tr> <td>100 μg</td> <td>25 μg/g 対 100 μg/g : p<0.05</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用 100 μg/g群のみ3例（発現率6.8%、一過性の皮膚刺激）認められた。 <p>以上の試験成績より本剤の至適製剤濃度は25～50 μg/gと推定された。</p>	薬 剤	Friedeman検定	Tukeyの多重比較検定	基剤	p<0.01	基剤 対 25 μg/g : p<0.01	25 μg	基剤 対 50 μg/g : p<0.01	50 μg	基剤 対 100 μg/g : p<0.01	100 μg	25 μg/g 対 100 μg/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 μg/g : p<0.01											
25 μg		基剤 対 50 μg/g : p<0.01											
50 μg		基剤 対 100 μg/g : p<0.01											
100 μg		25 μg/g 対 100 μg/g : p<0.05											

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。

(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	<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、50 μg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	総症例 105例 最終全般改善度 25 μ g/g群及び50 μ g/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" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>薬剤 μ g/g</th> <th>治癒</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 (8.3)</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 rowspan="3">p<0.01</td> <td rowspan="3">p<0.01</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> </tr> <tr> <td>50</td> <td>11 (15.3)</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> </tr> </tbody> </table>										薬剤 μ g/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	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
薬剤 μ g/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																																								
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																																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;"> 最終全般改善度の左右優劣比較 25 μ g/g群及び50 μ g/g群は基剤群より有意に優れ（$p < 0.01$）、50 μ g/g群は25 μ g/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 25 μ g/g群と50 μ g/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50 μ g/gと決定された。 </td> </tr> </table>											最終全般改善度の左右優劣比較 25 μ g/g群及び50 μ g/g群は基剤群より有意に優れ（ $p < 0.01$ ）、50 μ g/g群は25 μ g/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 25 μ g/g群と50 μ g/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50 μ g/gと決定された。																																							
最終全般改善度の左右優劣比較 25 μ g/g群及び50 μ g/g群は基剤群より有意に優れ（ $p < 0.01$ ）、50 μ g/g群は25 μ g/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 25 μ g/g群と50 μ g/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50 μ g/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 50 μ g (0.005%) を含有する。

2) 比較試験⁹⁾

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、本剤投与群では軽度～高度の発赤、紅斑、瘙痒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。

3) 安全性試験¹⁰⁾

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、初回治療と同様の外用方法により、すべての皮疹に再治療を行う。</p>
観 察 時 期	<p>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</p> <p>経過観察期間：初期治療終了後2週間ごと</p> <p>再発・再燃時：被験部位に皮疹が再発・再燃後2週間ごと</p>
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、癢痒感等）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、癢痒、刺激感1例、中等度の紅斑、腫脹、癢痒感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 50 μg (0.005%) を含有する。

4) 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・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試験の概要

該当しない

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

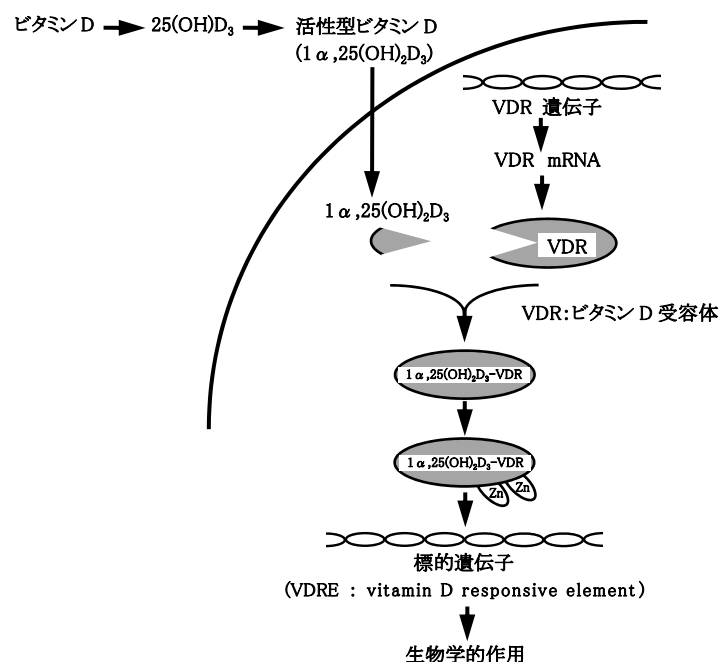
(1) 作用部位・作用機序

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¹²⁾。

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^{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*)¹⁵⁾

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	細胞数計数による 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 ($1\times 10^{-5}\text{M}$)

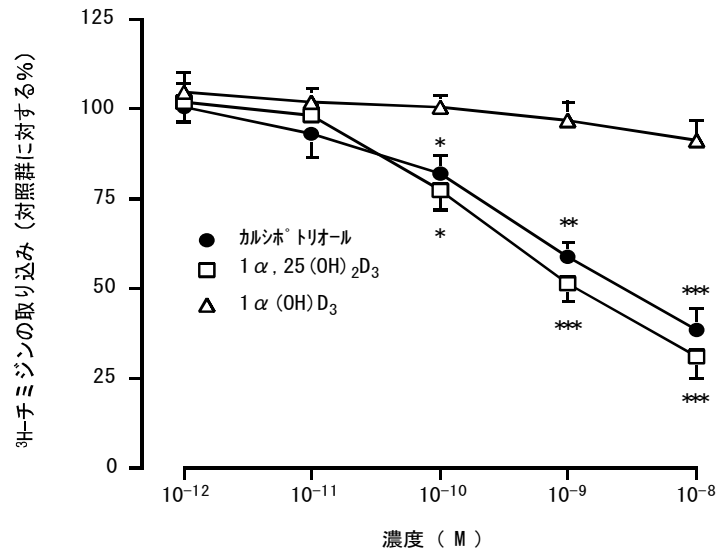
② ヒト正常角化細胞 (*in vitro*)^{16),17)}

(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

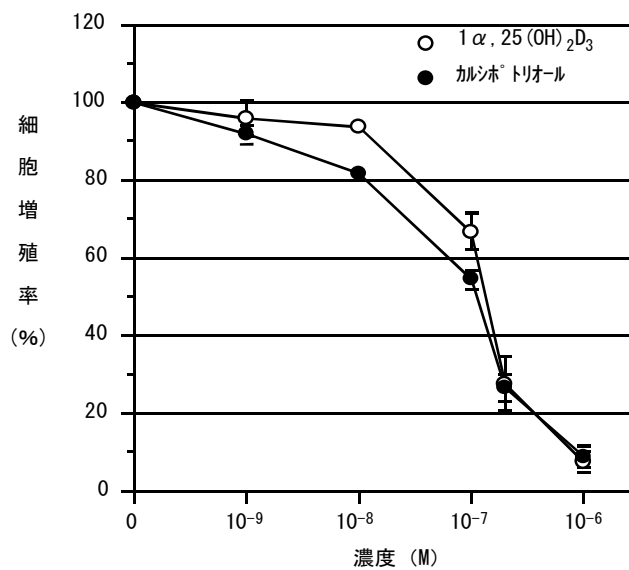
被験薬	細胞数計数による抑制率 (被験薬濃度： $1\times 10^{-8}\text{M}$)
カルシポトリオール	53±6%
$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	68±5%
$1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$	9±2%

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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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⁾。

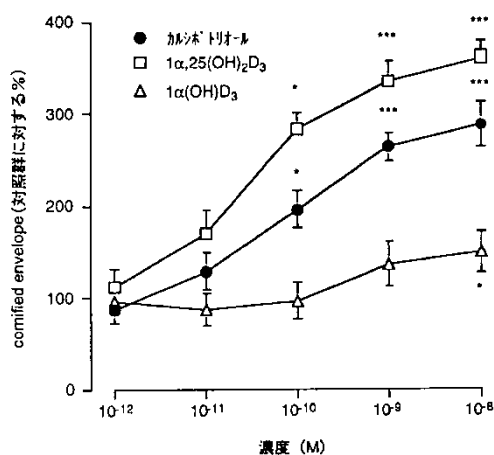


2) 細胞周期調節作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

- 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*)¹⁵⁾
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*)^{16),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¹⁶⁾。



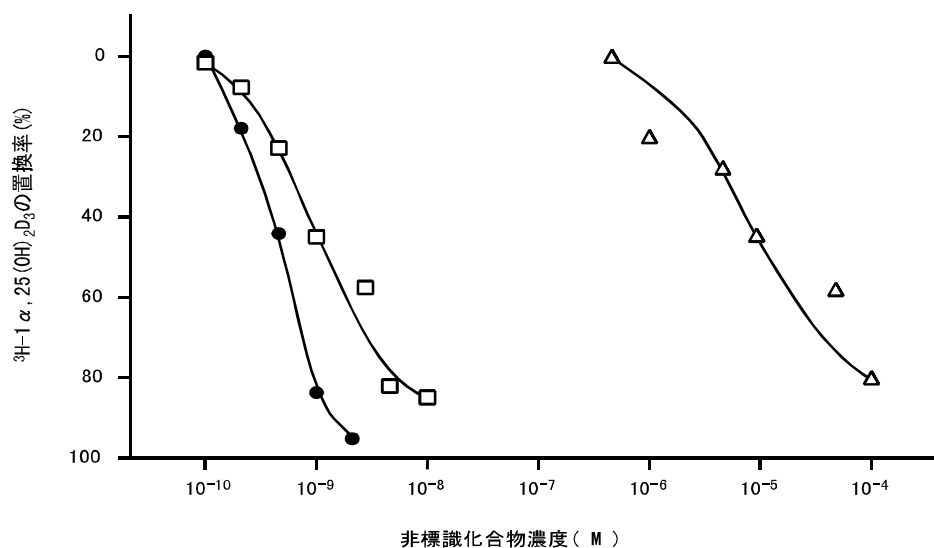
Wilcoxon の検定 : * $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

(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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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¹⁷⁾。

4) $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 受容体(VDR)に対する親和性 (*in vitro*)¹⁵⁾

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D₃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¹⁰⁾。

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

健常成人男子（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/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 単回塗布あるいは 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¹¹⁾。

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）⁸⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

〔「VIII. 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

(7) 血漿蛋白結合率

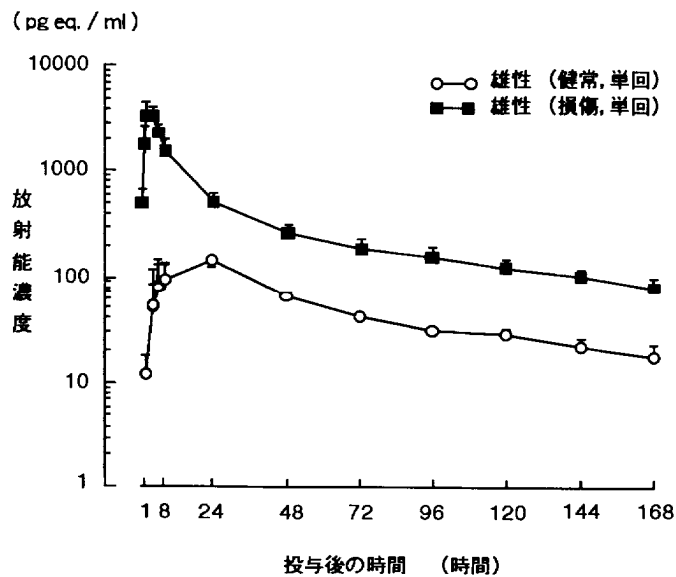
ヒト血漿における ^3H -カルシポトリオール（添加濃度； $0.4\sim 2\text{ng/mL}$ ）との蛋白結合率は、 $99.5\sim 99.7\%$ と高く、その結合は可逆的であった。またヒトの血清アルブミン、 γ -グロブリン及び α_1 -酸性糖蛋白と ^3H -カルシポトリオールの結合率はそれぞれ 99.5 、 77.3 及び 89.6% であった（*in vitro*）¹⁸⁾。

3. 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（ $5\mu\text{g/body}$ ）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（ $5\mu\text{g/body}$ ）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 時間に拭き取った軟膏中の放射能から算出

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 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 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 (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 ($2 \mu\text{g}/\text{kg}$) 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 (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²¹⁾。

(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

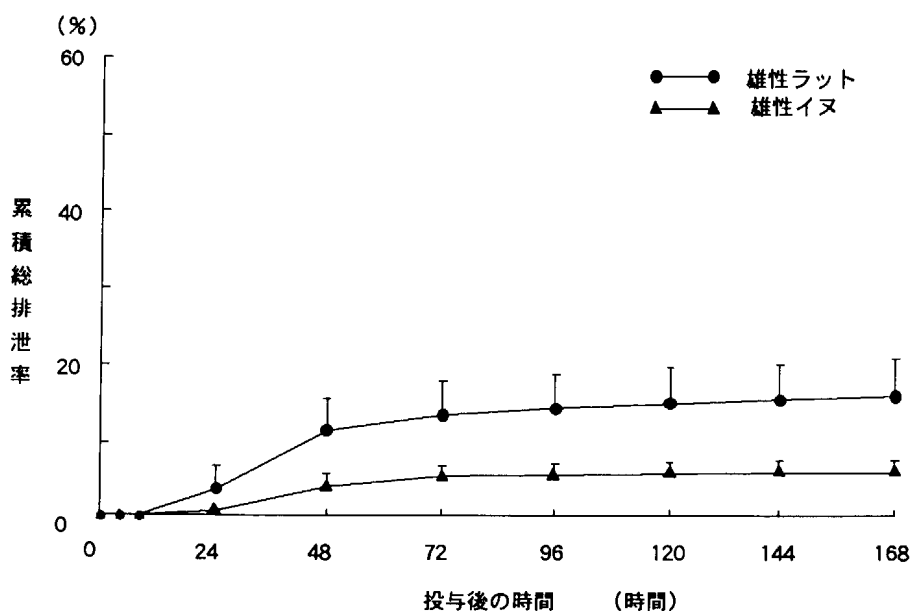
<参考>

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^{18),19)}。

(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¹⁹⁾。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

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¹⁵⁾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^{22),23)}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。[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^{22)~24)}。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。

- (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）

(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。

（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。

（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。

(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、毛囊炎
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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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、基本語で集計しなおしております。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、「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おりません。]

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

(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。

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。]

(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)^{22)~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^{25)~27)}。

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²⁸⁾、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常皮膚ラットの約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。

(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（軟膏塗布後）手を十分に洗うこととした。

(6) 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]

(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、本剤の誤用（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。

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 $200 \mu\text{g/kg}$ 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 $200 \mu\text{g/kg}$ 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¹⁵⁾

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 $0.5 \mu\text{g/kg/日}$ の投与で、カルシポトリオールは $100 \mu\text{g/kg/日}$ 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、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は $0.5 \mu\text{g/kg/日}$ 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 $100 \mu\text{g/kg/日}$ 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 $0.5 \mu\text{g/kg/日}$ で治癒効果が認められたが、カルシポトリオールは $100 \mu\text{g/kg/日}$ 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³⁰⁾

カルシポトリオール³⁰⁾の急性毒性 LD₅₀ (mg/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^{31)~35)}

カルシポトリオール³⁰⁾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³⁰⁾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) 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 (1~25 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³⁶⁾。

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³⁷⁾。

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³⁸⁾。

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³⁹⁾。

(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⁵⁾。

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⁵⁾。

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⁵⁾。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⁵⁾。

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 50 μ g/g 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
有効成分 : カルシポトリオール 毒薬
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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. 薬剤取扱い上の注意点

(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. 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にされてい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にされてい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

	容 器	キャップ
チューブ	アルミニウム	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) ドボネックス軟膏

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) ドボネックス軟膏

2000年4月14日

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

該当しない

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。

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 μ g/g	2691701M1031	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 $1\alpha,25$ -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、皮膚感作性試験、光毒性試験および皮膚光感作性試験 -
J.Toxicol. Sci. 21(Suppl II)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 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. Venereol. 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 -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) 693 - 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) 西森司雄 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官形成期投与試験 -
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官形成期投与試験 -
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 μ g/g	尋常性乾癬	1日1~2回 最高投与量： <u>100g/週</u>
イギリス	Dovonex [®]	1991年	軟膏	50 μ g/g	尋常性乾癬	1日1~2回 最高投与量： <u>100g/週</u>
米国	Dovonex [®]	1996年	クリーム	50 μ g/g	尋常性乾癬	1日2回
フランス	Daivonex [®]	1993年	軟膏	50 μ g/g	尋常性乾癬	1日1~2回 最高投与量： <u>100g/週</u>
ドイツ	Daivonex [®]	1992年	軟膏	50 μ g/g	尋常性乾癬	1日1~2回 最高投与量： <u>100g/週</u>
	Psorcutan [®]					1日1~2回 最高投与量： <u>100g/週</u>

注：___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。]

	分 類
FDA : Pregnancy Category	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)	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 (2015年3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

	<p>receive more than 1.4 g of Ointment per kg body weight per week.</p> <p>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.</p> <p>There is no experience with the use of Daivonex[®] ointment or ointment in combination with other therapies in children.</p> <p>The duration of treatment on children and adolescents can be up to 8 weeks.</p>
--	--

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 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10.0 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)の結果を参考にして設定した。

