

承認内容の要旨

一般名： カルシポトリオール
販売名： ドボネックス軟膏

承認取得者名： 帝国製薬株式会社

承認日： 平成12年1月18日

効能・効果：

尋常性乾癬

調査報告書

平成 11 年 10 月 12 日

新医薬品第一調査会

調 査 品 目	一般名	カルシポトリオール
	販売名	ドボネックス軟膏
輸入承認を 申請した会社名	帝國製薬（株）	

調査の概要

<調査品目の概要>

カルシポトリオールは、デンマークのレオ社が開発した、表皮細胞の角化異常を正常化させる作用が強く、全身性のカルシウム代謝に対する作用が弱いビタミン D₃ 誘導体で、化学名は (+)-(5Z,7E,22E,24S)-24-cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1 α ,3 β ,24-triol である。本薬は、ビタミンDの活性体である 1 α ,25-ジヒドロキシビタミン D₃[1 α ,25(OH)₂D₃]が、臨床的にも乾癬の治療に対して有効であるにも拘わらず、血中カルシウム値を上昇させるなどの副作用を示すために製剤化に至っていないことから、カルシウム代謝に対する作用の少ないビタミンD誘導体を求めて検討が行われた結果、見出されたものである。

今回、「尋常性乾癬」を効能・効果とする薬剤として、1g 中にカルシポトリオール 50 μ g を含有する軟膏の輸入承認申請が帝國製薬（株）からなされた。

<規格及び試験方法>

物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する調査会審議では、資料概要の規格に関する部分全般について、根拠となるデータ及びその説明が十分提示されていないので、必要なデータを示した上で十分な説明を加え、原薬の旋光性、熱異性化、吸光度、類縁物質、残留溶媒、定量法及び標準品、並びに製剤の類縁物質、定量法及び製剤設計などの項目に関して、多数の指示事項を出して回答を求めた。特に、製剤の含量規格並びに類縁物質規格に関しては、下記の安定性試験の結果が、保存条件や有効期間を見直すことなく、という幅広い含量規格を設定する方向であったので、これを再検討させるとともに、分解生成物の安全性について論証することを求めた。これらに対する回答も含めて検討した結果、本原薬及び製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で製剤の類縁物質の規格を除き適切に設定されていると判断した。製剤の類縁物質の規格に関しては設定値が緩く、その反復投与時における安全性が完全には明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することを承認条件とした。

<安定性>

安定性に関しては、原薬については、苛酷試験においてエルゴカルシフェロールなどのビタミンD類と同様に、熱及び光に対して非常に不安定であることが分かったため、長期保存試験（30 箇月）を褐色ガラス製気密容器中に入れ、低温（-20℃及び 5℃）に保存して行ったが、いずれの測定項目においても変化は認められず安定であった。一方、製剤については、苛酷試験において光に対して非常に不安定であり、熱に対しても温度依存的に変化を起こすことが分かったため、長期保存試験（39 箇月）をアルミニウムチューブに入れて 25℃に保存して行ったところ、カルシポトリオールの含量が 低下し、類縁物質の量が 増加するという結果が得られている。また、アルミニウムチューブに入れて行った 35℃、75% RH における加速試験では 8 箇月後に の、40℃、75%RH における加速試験では 6 箇

月後に の含量低下が認められている。

上記の結果から、原薬については、気密容器中で低温（-20℃又は5℃）に保存するとき、長期間その品質を保証できるものと判断された。

製剤については、「規格及び試験方法」の項で述べたように、得られた結果から直ちに規格幅を拡げる方向で使うのではなく、保存条件や有効期間を見直すことも含めて再検討するよう指示事項を出して回答を求めた。これに対して、種々の検討を行ったが、市販後の流通等の利便性と使用期間としての有益性から現行どおりの遮光した気密容器の室温保存で、製剤の使用期限を「3年」から「2年」に短縮する、また、含量規格を から に変更するとの回答が得られたので、これを了承した。

<一般毒性>

急性毒性試験はラット及びイヌを用いて実施されており、LD₅₀ 値はラット皮下で約2mg/kg 及びラット経皮15mg/kg 以上、イヌ経皮で1.5mg/kg 以上であった。反復投与毒性試験はラット及びイヌの経皮投与で4及び26週間、ラットの皮下投与で26週間試験で実施された。その結果、ラットでは両投与方法ともに角膜及び腎尿管の鈣質化、尿中Ca量の増加が、また、経皮では投与部位の変化が認められた。イヌでは投与部位の変化及び尿中Ca量の増加が認められた。無毒性量は0.4~4µg/kgと判断された。

調査会ではラット4週間経皮反復投与試験の回復性試験において角膜及び腎の鈣質化が回復していないことについてヒトへの安全性評価を質した。これらの変化は高Ca血症に起因した所見であり、その回復には時間を要すると考えられるが、本変化はラットに特異的に発生しやすい所見であり、ヒトにおける経皮吸収性等を考慮すると、本所見がヒトへ発現する可能性は極めて少ないものと考えられる。なお、海外の臨床試験において大量投与による血清Ca値の上昇が報告されているので血清Ca値の変動に注意することを使用上の注意に記載しているとの回答が得られ、これを了承した。更に一般的に高Ca血症の場合、副腎髓質の過形成が生じることが知られていることから本薬との関連性について説明を求めたところ、ラット26週間投与試験の1例に過形成が認められ、血中Ca値の上昇と副腎重量の増加が認められていることから、過形成が誘発される可能性が推察されたとの回答が得られ、これを了承した。

抗原性試験、皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験は全て陰性の結果が得られた。また、変異原性試験は細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施され、いずれも陰性の結果が得られた。

局所刺激性は皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験、眼粘膜刺激性試験及び光毒性試験が実施されており、一次刺激では弱い刺激性、累積刺激ではごく軽度~中等度の刺激、眼粘膜刺激では結膜の浮腫が認められたが、光毒性では陰性の結果が得られた。

調査会では類薬の に比べ本薬の局所刺激性が強い様に思われることについて説明を求めたところ、両軟膏の間で各パラメーターの発現率に大きな差はなく、本薬に特異的な問題が生じる可能性は低いと考えられるとの回答が得られ、これを了承した。

類縁物質、代謝物及び分解物の毒性は急性毒性試験により実施され、いずれにおいても本薬と差異は認められなかった。

<生殖・発生毒性>

生殖・発生毒性試験は、ラット及びウサギ（器官形成期投与試験）を用いて皮下投与により行われた。各試験において、高用量群で、胚・胎児死亡と骨格変異の増加、出生児の発育抑制がみられたが、催奇形性は認められなかった。次世代の発生に対する無毒性量は、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験で25µg/kg、ラット及びウサギ器官形成期投与試験でそれぞれ12.5µg/kg及び0.5µg/kg、ラット周産期投与試験で12.5µg/kgであった。

<薬理>

ヒト尋常性乾癬の特徴は表皮細胞の著明な角化亢進と分化不全であることから、本疾患に対する本薬の作用を裏付けるために細胞増殖抑制作用及び細胞分化誘導作用が検討された。

その結果、本薬はヒト組織球性リンパ腫細胞系 U937 の増殖を 14nM で 50%抑制した。また、³H-チミジン取り込みを 100nM で約 50%抑制した。ヒト正常角化細胞の増殖に対しては 10nM で約 50%、ヒト正常角化細胞に対しては約 200nM で 50%程度抑制した。これらの細胞増殖抑制作用は活性型ビタミン D₃ (1 α ,25(OH)₂D₃) とほぼ同等の作用であった。一方、ヒト組織球性リンパ腫細胞系 U937 は対照とした培養液中では培養皿への付着細胞数は少なく、また、非付着細胞でエステラーゼ活性を示す細胞はわずかであったが、本薬および 1 α ,25(OH)₂D₃ は 1nM 以上で用量依存的に付着細胞数を増加させるとともに、非付着細胞中のエステラーゼ陽性細胞数を増加させた。

一方、ビタミン D₃ は高カルシウム血症を起こすことから、本薬についてもカルシウム代謝に及ぼす影響を検討したところ、尿や血清中カルシウム増加作用は 1 α ,25(OH)₂D₃ の 1/200 以下であった。骨重量や骨幹端のカルシウム含量の低下作用も 1 α ,25(OH)₂D₃ の 1/200 以下であった。ヒト組織球性リンパ腫細胞系 U937 の 1 α ,25(OH)₂D₃ 受容体への親和性は本薬と 1 α ,25(OH)₂D₃ とでほぼ同等であった。

代謝物、混在物及び分解物の内には本薬と同じ様な作用を有するものが存在することが示されたが、その作用強度は本薬より弱く、また、尿や血中カルシウム濃度上昇作用は本薬と同程度、あるいはそれ以下であり、1 α ,25(OH)₂D₃ と比較すると弱かった。

一般薬理作用では 10 μ M で摘出回腸のアゴニスト収縮を抑制した。また、200 μ g/kg 皮下でカルシウム代謝に影響したが 20 μ g/kg では影響せず、特に問題となる作用は認められなかった。

調査会では、ヒト組織球性リンパ腫細胞(U937)におけるチミジン取り込みの抑制作用に関して、細胞増殖抑制の IC₅₀ 値とチミジン取り込みの抑制濃度との間に 7 倍程度の差があることについて考察を求めたところ、本薬の IC₅₀ 値と ³H-チミジン取り込み抑制の抑制濃度の差については、IC₅₀ 値は細胞数のカウント結果から得られたものであり、最も正確に本薬の細胞増殖抑制効果を示している。しかし、³H-チミジン取り込み作用は細胞の成長ステージや細胞内チミジンプールにより影響を受け、更に、後者は本薬の添加後 92 時間後から 96 時間までの 4 時間の ³H-チミジンの添加から求めていることから両者の間では差が生じたものと思われること、陽性対照として用いた 1 α ,25(OH)₂D₃ も同様の結果となっているとの回答を得て、これを了承した。また、その他の誤記等が訂正された。また、本薬と 1 α ,25(OH)₂D₃ とでは in vitro での 1 α ,25(OH)₂D₃ 受容体への親和性がほぼ同等であるのにカルシウム代謝に大きな差がある理由について考察を求めたところ、代謝が本薬では早く、同用量を投与した場合の AUC に 100 倍以上の大きな差があるとの回答を得て、これを了承した。また、本薬の有効性を示すために用いられた in vitro 試験での作用発現濃度が高いものがあったことに関し、in vivo での状況を反映しているかについて聞いたところ、投与部位での皮膚内濃度は約 1 μ M に達するものと思われるとの回答を得た。この濃度は今回使用された in vitro 試験系での作用発現濃度を超えていたことから、了承した。

<吸収、分布、代謝、排泄>

本薬の ADME はラットおよびイヌを用いて検討されている。雄性ラットを用いて、³H 標識ドボネックス軟膏を健常皮膚背部に単回経皮投与 (5 μ g/body) すると、血漿中放射能濃度は投与 24 時間後に C_{max} (146pg eq./mL) を示し、その後半減期 2.9 日で消失した。その時 AUC_{0-∞} は 10.61ng eq. × hr/mL であり、吸収率は 18%であった。一方、損傷皮膚ラットに ³H 標識ドボネックス軟膏を投与すると、吸収率は約 4 倍に増加した。健常皮膚雄性ラットでは 7 回反復経皮投与すると血漿中放射能濃度は 5 回目から定常状態に達した。マイクロオートグラフィーを用いた検討より、本薬は角質層から吸収されると推定された。

³H 標識ドボネックス軟膏を健常皮膚ラットに単回経皮投与した時の各組織中放射能濃度は 24 時間から 96 時間後に最高濃度を示した。最も放射能濃度が高い組織は投与部位皮膚であり、次いで肝臓、投与部位直下筋肉、ハーダー腺、大腸、褐色脂肪、副腎、腎臓が高く、眼球は最も低かった。本薬はラット、イヌ、及びヒト血漿タンパクと高い結合性を示した。

雄性ラットに ³H 標識カルシポトリオールを単回皮下投与すると、投与 15 分後の血漿中未

変化体量は血漿中全放射能の 50.5%であった。血漿中代謝物として本薬の 24 位カルボニル体、その 22-23 位二重結合還元体、更にはその 23-24 位の酸化的開裂により生成したアルコール体およびカルボン酸体および 9 種の未知代謝物が認められた。また 21 回反復皮下投与しても、最終投与時の血漿中未変化体および代謝物濃度投与は単回投与の場合とほぼ同様であった。雄性ラットに本薬を反復皮下投与すると、薬物代謝活性の一部に変動は認められたが、その変動は小さく、また可逆的であったことから、肝薬物代謝酵素に対する影響は少ないものと推定された。

健常皮膚雄性ラットに ^3H 標識ドボネックス軟膏を単回経皮投与したときの投与後 168 時間までの尿、糞および呼気中排泄率は 2.0、13.3 および 0.6%であり、主要排泄経路は糞中排泄であった。哺乳中ラットに対する皮下投与試験の結果、本薬は特異的には乳汁中排泄されないと考えられた。

健常人に本薬 (50 または 100 $\mu\text{g/g}$ 軟膏) をそれぞれ 1 回 2 または 4g で単回あるいは 1 日 2 回 5 日間反復投与しても、全ての測定時間において血清中には未変化体は検出されなかった。また、尋常性乾癬患者に本薬 (50 $\mu\text{g/g}$ 軟膏) を 1 回 4 または 8g で 1 日 2 回 4 週間反復投与したときにも、血清中には未変化体および代謝物は殆ど検出されず、数点の測定時点で観測されたのみであった。ヒトでは実験動物と表皮角質層の厚さを含め皮膚表面構造が異なるため、経皮吸収が少ないものと考察されている。

調査会では動物を用いた吸収試験において損傷皮膚ラットに投与した場合の血漿中放射能濃度推移のデータを概要中に整理して記載するように求め、適切な記載がなされたので了承した。

<臨床>

第 I 相試験は、健常成人男子において 50、100 $\mu\text{g/g}$ 軟膏の単回塗布試験が各 6 例と軟膏基剤が 2 例で行われた。100 $\mu\text{g/g}$ 軟膏の 4g/日までの安全性が確認され、更に健常成人男子 8 例で反復投与試験が行われた。100 $\mu\text{g/g}$ 軟膏を 4g、1 日 2 回、5 日間の反復投与した場合にも全身的局所的な影響は認められなかった。健常成人 30 例、皮膚疾患患者 22 例で行われた皮膚安全性試験では、100 $\mu\text{g/g}$ 軟膏で皮膚刺激症状が多かった。

前期第 II 相試験は、尋常性乾癬患者 48 例で、軟膏基剤、本薬 25、50、100 $\mu\text{g/g}$ 軟膏を 1 回 1g までを 1 日 2 回、同一患者の同程度の左右対称の皮疹へ塗布することにより行われた。44 例で解析された皮疹重症度は本薬で改善し、4 週後の全般改善度は、軟膏基剤、本薬 25、50、100 $\mu\text{g/g}$ 軟膏で、それぞれ 55.3%、86.8%、92.1%、92.1%であった。100 $\mu\text{g/g}$ 軟膏の 3 例でのみ皮膚刺激症状などの副作用が認められた。

後期第 II 相試験は、尋常性乾癬患者 105 例で、軟膏基剤、本薬 25、50 $\mu\text{g/g}$ 軟膏を 1 回 2g までを 1 日 2 回、同一患者の皮疹の左右へ 6 週間塗布する左右比較により行われた。102 例で解析された最終全般改善度は、軟膏基剤、本薬 25、50 $\mu\text{g/g}$ 軟膏で、それぞれ 52.1%、87.5%、93.1%であり、優劣比較では、本薬 25、50 $\mu\text{g/g}$ 軟膏が基剤に対して優れ、50 $\mu\text{g/g}$ 軟膏が 25 $\mu\text{g/g}$ 軟膏に対して優れていた。5 例(4.9%)で軽度～中等度の皮膚刺激症状が認められた。

臨床薬理試験は、尋常性乾癬患者 10 例で、本薬 50 $\mu\text{g/g}$ 軟膏を 1 回 4 あるいは 8g を 1 日 2 回 4 週間塗布することにより行われた。類縁物質である 25(OH) D_3 、24R,25(OH) $_2\text{D}_3$ の血中濃度に異常変動は観察されなかった。1 α ,25(OH) $_2\text{D}_3$ 濃度は 2 例に低下傾向が認められたが、これらの症例で、血清および尿中カルシウム、リン、血清 intact-PTH 値に異常変動は認められなかった。

第 III 相比較試験は、尋常性乾癬患者 157 例で、吉草酸ベタメサゾンに対照薬として、本薬 50 $\mu\text{g/g}$ 軟膏を 1 回 2g を 1 日 2 回 6 週間塗布することにより行われた。144 例で解析が行われ、紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑などの症状は本薬群でより改善し、最終全般改善度は本薬群で 91%と、対照薬群での 68.1%に比べて有意に優れていた。副作用発現例は本薬群で皮膚刺激症状などが 6 例、対照薬群で 1 例であった。

長期投与試験は、尋常性乾癬患者 111 例で、本薬 50 $\mu\text{g/g}$ 軟膏を 1 回 2～7g を 1 日 1～2 回 12 週間塗布し、最長 6 ヶ月間投与することにより行われた。12 週後の初回治療時の全般

改善度は 84.6%であり、1日1回投与あるいは2回での差はなかった。再治療時の8週後の全般改善度は 87.5%であった。副作用は 10例(9.1%)に認められ、皮膚刺激症状であった。血清カルシウム・リン濃度に変化はなかったが、臨床検査値異常は 8例に認められた。1 $\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度低下が 5例と上昇 1例、血清リン濃度の低下が 2例であった。

健常成人では本薬が血中に認められなかったのに反し、尋常性乾癬患者で 6.8~17.0 pg/mLの濃度で散発的に認められたため、皮膚疾患患者では本薬が経皮的に吸収される可能性が考えられ、調査会では、投与量との関係やその安全性について尋ねた。申請者から今回の臨床試験での最高投与量は 1週間に 120gであり、90gを越えた症例は 17例であったこと、1週間に 56g投与した 5例中 3例、112g投与した 4例中 4例で血中で本薬の未変化体が検出されたこと、海外で 1週間に 200g以上投与した症例で高カルシウム血症が認められていることが明らかにされた。これらの成績に基づき、本薬の最高投与量は 1週間に 90gまでとすることとし、使用上の注意に症状の改善が認められない時には投与を中止すること、血清カルシウム濃度の変動に注意すること、高カルシウム血症が認められたら直ちに投与を中止することを盛り込ませた。

更に全試験における有効性の判定がどのような客観的根拠によっているかを質した。申請者からは、今回の判定基準は主治医が紅斑や鱗屑、浸潤・肥厚などの皮膚所見を重視しているとの事後解析を行ない、調査会ではこの回答を一応了承したが、今後の臨床試験では事前により客観的な評価基準を定めるよう指導した。また、前期および後期第Ⅱ相試験や第Ⅲ相比較試験で、同一患者に複数の処置（左右比較法や 4剤比較）を行っていることに関し申請者に注意を促し、今後このようなデザインで行わないよう指導した。

<結論>

以上のような審議の結果、以下の条件を付した上で、承認して差し支えないという結論に達し、特別部会に上程することとした。

<承認条件>

製剤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は明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。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
ドボネックス軟膏	帝國製薬(株)	<p>(+)-(5Z, 7E, 22E, 24S)-24-シクロプロピル-9, 10-トリオール</p> <p>(+)-(5Z, 7E, 22E, 24S)-24-cyclopropyl-9, 10-secochola-5, 7, 10(19), 22-tetraene-1α, 3β, 24-triol</p> <p>(一般的名称：カルシポトリオール calcipotriol)</p> <p>1g中、カルポトリオールを50μg含有する軟膏剤</p> <p>効能・効果は「尋常性乾癬」</p> <p>(その他の外用薬：269)</p>	<p>6年</p> <p>規制区分 劇薬 (但し、 原体は毒薬) 指定医薬品</p>	<p>(注2)</p> <p>承認条件は「製剤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は明らかでないことから市販後に反復投与時における安全性を確認し、速やかに報告すること。」である</p>

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示 (又は指定) する期間。

(注2) 薬事法施行令 (昭和36年政令第11号) 第14条第1項第3号イ (1) ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則 (昭和36年厚生省令第1号) 第64条の1第1号の () 内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。