

衛 研 発 第 2698 号
平成 14 年 5 月 13 日

厚生労働省医薬局長 殿

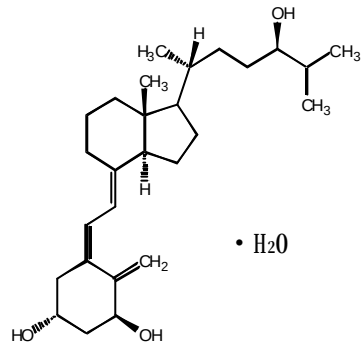
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果
を下記の通り報告する。

記

[販 売 名] ボンアルファハイ軟膏 20μg/g
 [一 般 名] タカルシトール
 [申請年月日] 平成 12 年 11 月 15 日
 [申 請 者] 帝人株式会社
 [薬効分類名] 269（その他の外皮用薬）
 [申請区分] 新用量医薬品（6）
 [化学構造式]
 分子式 $C_{27}H_{44}O_3 \cdot H_2O$
 分子量 434.66
 構造式



化学名
 (日本名) (+)-(5Z,7E,24R)-9,10-セココレスタ-5,7,10(19)-トリエン-1α,
 3β,24-トリオール 一水和物
 (英 名) (+)-(5Z,7E,24R)-9,10- secocholesta-5,7,10(19)-triene-1α,
 3β,24-triol monohydrate

[特 記 事 項]
 [審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 14 年 5 月 13 日作成

[販 売 名]	ボンアルファハイ軟膏 20 μ g/g
[一 般 名]	タカルシトール
[申請年月日]	平成 12 年 11 月 15 日
[申 請 者]	帝人株式会社

[審 査 結 果]

有効性

前期・後期第Ⅱ相試験、タカルシトール軟膏（2 μ g/g）を対照薬とした第Ⅲ相比較試験、ステロイド外用剤難治部位に対する臨床試験等から、他の外用療法で十分な効果が認められない尋常性乾癬皮疹、あるいは難治性の尋常性乾癬に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

安全性

臨床試験において認められた本剤の副作用は局所性のものがほとんどであり、臨床上問題となるような全身性の副作用は認められなかったが、血清カルシウム値上昇や intact PTH 低下等の臨床検査値異常が見られ、高カルシウム血症のおそれがあることから、特に腎機能が低下した患者に対する注意喚起を添付文書中に整備した。

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目を下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

<効能・効果>

尋常性乾癬（ただし、他の外用療法で十分な効果が認められない皮疹、あるいは難治性の皮疹）

<用法・用量>

通常 1 日 1 回適量を患部に塗布する。

審査報告 (1)

平成 14 年 1 月 21 日作成

1. 申請品目

[販売名]	ボンアルファ H 軟膏 20 μ g
[一般名]	タカルシトール
[申請年月日]	平成 12 年 11 月 15 日
[申請者]	帝人株式会社
[申請時の効能・効果]	尋常性乾癬（ただし、既存の外用療法で十分な効果が認められない皮疹、あるいは難治性の皮疹）
[申請時の用法・用量]	通常 1 日 1 回適量を患部に塗布する。
[特記事項]	

2. 提出された資料及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

乾癬は、境界が明確な紅斑上に厚い鱗屑が付着する炎症性角化症で、寛解と再燃を繰り返す慢性難治性疾患である。真皮から表皮内への好中球浸潤という炎症反応と、表皮細胞の異常増殖と分化不全という 2 つの面を有するが、その発症原因については未だ不明な部分が多い。

タカルシトール ($1\alpha,24(R)\text{-(OH)}_2\text{D}_3$) は帝人株式会社により開発されたビタミン D_3 誘導体であり、表皮細胞に対する分化誘導、増殖抑制作用を有することから、乾癬等の角化症の治療に外用剤としてタカルシトール軟膏 (2 μ g/g) (販売名：ボンアルファ軟膏) が、既に乾癬、魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色秕糠疹の効能・効果で承認されている。タカルシトール軟膏 (2 μ g/g) は販売後、主に軽症例、中等症例に使用されているが、これらの治療経験が蓄積されるに従って、タカルシトール軟膏 (2 μ g/g) では治りにくい（効果発現が緩徐で十分な効果が出ない又は難治）皮疹の存在が明らかとなってきた。申請者はこれらの既存の外用療法で十分な治療効果が認められない乾癬皮疹に対しても、既存製剤よりタカルシトールの濃度を高めることにより効果が得られると考え、高濃度製剤の開発を行った。その結果、既存製剤の 10 倍量のタカルシトールを配合した製剤において、尋常性乾癬のうち既存の外用療法で十分な効果が認められない皮疹あるいは難治性の皮疹に対する有用性を見だし、申請されたものである。

なお、既承認のボンアルファ軟膏は、平成 13 年 7 月 17 日にボンアルファ軟膏 2 μ g の販売名に変更されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は、既に承認されているタカルシトール軟膏 (2 μ g/g) の有効成分を高濃度化 (20 μ g/g

含有)したものであり、タカルシトール軟膏(2 μ g/g)と 溶剤()及び賦形剤()を で用いたものである。製剤の放出性について、種々のタカルシトール濃度(μ g)の製剤を用い放出試験を実施した結果、

、本剤の放出特性は既存のタカルシトール軟膏(2 μ g/g)と変わらないと考えられている。なお、製剤の規格及び試験方法として、性状(外観、におい)、確認試験(HPLC法)、純度試験(類縁物質)、含量(定量法)が設定されている。

医薬品医療機器審査センター(以下 審査センター)は、本剤3ロットの含量の平均値が %であることから、 増し仕込みを行っているのか尋ねた。これに対し、申請者は、実測値測定用の3ロットはタカルシトール軟膏(2 μ g/g)に準じた増し仕込みを行い、標準的仕込み量を %としたと回答したことから、審査センターは増し仕込みの妥当性を説明したうえで規格値を見直すよう求めた。申請者は、タカルシトールは

(~ %)、増し仕込みが必要であり、標準仕込み量としての % から妥当なものであると考えられると回答した。また、含量規格が ~ %から ~ %に変更され、審査センターはこれらを了承した。

また、審査センターは、放出試験を規格設定するよう求めたところ、申請者は、安定性試験の際に放出試験についても検討を行ったが、本剤が半固形製剤であるために測定のパラッキが大きく、一定の増加傾向又は減少傾向の有無を評価する安定性試験の試験法としては問題はないが、品質評価の手段として用いるには精度が不十分であり規格の設定は困難であると回答した。また、本剤におけるタカルシトールの放出性は、

ことが確認されており、苛酷試験(光)においてタカルシトール含量の低下に起因する見かけ上の放出性低下が観察されたことから、本剤の放出性については放出試験でなく含量規格で規定する方が妥当であるとの説明がなされた。

さらに、審査センターは、純度試験でプレ体以外の類縁物質の規格の設定根拠が不明であることから、実測値を示したうえで設定根拠を説明するよう求めた。これに対し、申請者は、長期保存試験及び加速試験において、プレ体以外の類縁物質としてI-5ピークのみが検出されていることから、I-5についての設定根拠について説明がなされた。また、審査センターは、定量法、類縁物質及び放出試験(規格に設定されていない)における併行精度及び室内再現精度について、実測値及び分散だけでなく相対標準偏差を示し試験法の精度の妥当性を説明するよう求めた。さらに、実験誤差と測定誤差についても具体的に説明するよう求めたところ、いずれについても適切な回答がなされたことから、審査センターはこれらの回答を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

製剤については、長期保存試験(アルミニウム製チューブあるいは

製ボト

ル/25℃/60%RH/遮光/18 カ月)、加速試験(アルミニウム製チューブあるいは製ボトル/40℃/75%RH/遮光/6 カ月)及び苛酷試験(温度:無色ガラス瓶(開栓)/50℃あるいは60℃あるいは70℃/遮光/3 カ月、湿度:無色ガラス瓶(開栓)/25℃/22%RH あるいは90%RH/遮光/3 カ月、光(D65の光源):無色ガラスシャーレあるいは製ボトルあるいは製ボトル入り製品を紙箱に入れたもの(市販包装品)/25℃/累積曝光量 120 万 lux・hr/総近紫外放射エネルギー373W・h/m² あるいは無色ガラスシャーレ/25℃/約 1000lux/24 時間)が実施された。測定は、性状、確認試験、含量、稠度、溶状及び不溶性異物試験、類縁物質について実施された。タカルシトールは加温により可逆的熱変異体であるプレ体に移行し、冷却によってプレ体はタカルシトールへ移行すること及び℃で日間加温後、℃で約 週間放置するとタカルシトールの含量が一定となることから、苛酷試験(温度)及び加速試験においては、取り出し直後に加え℃で 週間放置した後の含量が測定され、実質的な含量としては後者の値が採用されている。苛酷試験において、温度の影響により、 週間放置後の含量が60℃で約 5%、70℃で約 10%低下し、類縁物質として I-4 及び I-5 が認められたが、その他の試験項目に明らかな経時変化は認められていない。湿度による影響は認められなかった。光に対しては、無色ガラス入りシャーレ及び

製ボトルでは、含量の低下、それに伴う放出量の低下、類縁物質に変化が認められたが、市販包装品では光の影響は認められなかった。長期保存試験及び加速試験は、本剤の直接の容器がアルミニウム製チューブ(5g、10g、30g)及び製ボトル(100g、300g、500g)であり、材料及び蓋のタイプが同一であることから、ブラケットティング法を用いて安定性が評価されている。長期保存試験では、6 カ月目の 1 試料において類縁物質 I-5 が規格値を越えたが、妨害ピークによる見かけの増加であり、その他の試料では試験期間中すべての試験項目について品質に影響する変動は認められなかった。加速試験においても実質的な含量低下は 5%未満であり、その他の試験項目について品質に影響する変動は認められなかった。申請者は製剤の貯蔵方法及び有効期間を、遮光した気密容器で 1 年 6 カ月とし、審査センターはこれを了承した。なお、長期保存試験は、現在継続中である。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

タカルシトールの毒性に関してはタカルシトール軟膏(2µg/g)の申請時にすでに検討されているが、今回、タカルシトールの濃度が 10 倍(20µg/g)に変更されたため、新たに安全性確認のための試験が実施されている。

皮膚一次刺激性試験はウサギを用いて実施されており、タカルシトール軟膏(24µg/g)に皮膚刺激性は認められていない。

光毒性試験はモルモットを用いて実施されており、タカルシトール軟膏(24µg/g)に光毒性は認められていない。

累積皮膚刺激性試験はウサギを用いて 28 日間投与で実施されており、タカルシトール軟

膏 (24µg/g) 及び基剤に軽度の刺激性が認められており、この刺激性は基剤に起因するものと判断されている。刺激性は投与 20 日頃より軽減し、7 日間の回復期間で回復が認められている。

比較累積皮膚刺激試験はウサギを用い、カルシボトリオール軟膏を対照製剤として実施されている。1 日 1 回 7 日間連続塗布し、Draize の判定基準によると、カルシボトリオール軟膏 (50µg/g) では「中等度の刺激性」と判定されたのに対し、タカルシトール軟膏 (20µg/g) は「軽度の刺激性」と判定され、刺激性は軽微なものと判断される。

皮膚感作性試験はモルモットを用いて Adjuvant and Patch 法で実施されており、タカルシトール軟膏 (20µg/g) に皮膚感作性は認められていない。

皮膚光感作性試験はモルモットを用いて Adjuvant and Strip 法で実施されており、タカルシトール軟膏 (20µg/g) 及び基剤に軽度の皮膚反応が認められており、この皮膚反応は基剤に起因するものと判断されている。基剤中の各成分はすでに医薬品及び化粧品等に広く用いられているものであり、実際の使用上の問題となっていない。このことから本剤の臨床使用で皮膚反応が発現する可能性は少ないものと判断されている。

審査センターは、今回の申請剤型における臨床最大投与量 (200µg/body) はヒトの体重を 50kg と仮定すると、4µg/kg となるが、タカルシトール軟膏 (2µg/g) の申請時に実施されたラット 13 週間経皮投与毒性試験においては 0.04µg/kg/日より本薬投与に関連した所見が認められ、0.2µg/kg/日以上以上の投与群では血中カルシウムの上昇及びカルシウムの組織沈着が認められていることより、今回の臨床投与量における安全性について申請者に質した。申請者より、本薬における毒性発現は高カルシウム血症に起因する変化が主であり、ヒトにおける本薬の安全性を評価する因子としては血中カルシウムの変動がもっとも鋭敏であると考えられた。しかしながら、ヒトでは本薬の経皮吸収率は 0.6%以下と見積もられており、ラットの経皮吸収率 (30%) とは大きな差が認められている。このように皮膚からの吸収性が異なる動物を用いた非臨床試験からはヒトで高カルシウム血症が認められる投与量を推定するのは困難であると考えたため、ヒトで放射標識体を塗布した試験の結果等から、高カルシウム血症が認められない最大投与量を 230µg/日と推定し、慎重に増量を行いながら試験を実施した。その結果、200µg/日以内の塗布量において、腎機能低下患者及びサイアザイド系利尿剤やカルシウム配合剤など併用注意とされる薬剤が併用されていた少数例を除いて血清カルシウム値の異常変動は観察されなかった。また、長期投与試験においても、カルシウム動態の調節因子である血清中の $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 及び intact PTH の変動が認められたものの、血清カルシウム値は正常範囲内で恒常性が維持されていたことから、今回の 1 日最大投与量は妥当であると考えたとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承した (ト項を参照のこと)。

審査センターは、局所刺激性試験に用いた本薬の適用量 (単位面積あたりの塗布量) と臨床適用量との関係について質した。申請者より、非臨床試験における適用量は、皮膚一

次刺激性試験で $0.08\text{g}/\text{cm}^2$ 、光毒性試験で $0.0125\text{g}/\text{cm}^2$ 、累積皮膚刺激性試験で $0.0083\text{g}/\text{cm}^2$ 、であるが、一般的な外用剤の塗布量として第Ⅰ相試験で用いた適用量は $0.0025\text{g}/\text{cm}^2$ である。このことより、前臨床試験では一般的な臨床で使用される塗布量を超える量で、局所刺激性に関する検討は行われていると考えるとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

審査センターは、今回申請時の追加試験データに眼粘膜刺激性試験が含まれないことから、実施の必要性について申請者に質した。申請者より眼粘膜刺激性試験はタカルシトール軟膏 ($2\mu\text{g}/\text{g}$) の申請時にすでに $20\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度で実施済みであり、眼粘膜に対する刺激性は認められなかったため、今回新たに試験は実施しなかったとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承すると共に、眼粘膜刺激性試験の結果を参考資料とした。

以上、審査センターでは本薬の毒性に関する申請資料について毒性学的に大きな問題はないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

タカルシトール軟膏 ($2\mu\text{g}/\text{g}$) 承認時の資料によると、本薬はヒト及びマウス表皮細胞中のビタミン D 受容体にカルシトリオールと同程度の結合親和性を有することが確認され、表皮細胞に対して分化誘導作用及び増殖抑制作用を有することが示されている。

本剤の表皮細胞分化誘導作用を評価する目的で、ヘアレスマウスにおいて、角化に必要な細胞内不溶性膜の形成に必須の酵素であるトランスグルタミナーゼ (TGase) 活性誘導作用を検討した結果、軟膏基剤では作用は認められなかったが、タカルシトール $0.2\mu\text{g}/\text{g}$ 含有製剤から含量依存的に TGase 活性が増加し、タカルシトール軟膏 ($2\mu\text{g}/\text{g}$) 及び本剤により TGase 活性は、無処置群と比較し、それぞれ約 1.5 倍及び約 2 倍増加した。一方、カルシポトリオール軟膏 ($50\mu\text{g}/\text{g}$) においても同様な作用が認められ TGase 活性を約 2.3 倍増加させたが、吉草酸ベタメタゾン軟膏 ($1.2\text{mg}/\text{g}$) にはこの作用は認められなかった。また、本剤の表皮細胞増殖抑制作用を評価する目的で、ヘアレスマウスの背部皮膚に TPA 10nmol を塗布し、表皮細胞増殖のパラメータであるオルニチンデカルボキシラーゼ (ODC) 活性への影響を検討した結果、TPA を塗布した表皮では溶媒対照と比較し ODC 活性は約 22 倍増加したが、タカルシトール軟膏 ($2\mu\text{g}/\text{g}$) 及び本剤は ODC 活性増加をそれぞれ約 31%及び約 24%まで抑制した。同じ試験系で他剤と作用を比較した結果、ODC 活性増加を本剤が約 36%まで抑制するのに対し、カルシポトリオール軟膏 ($50\mu\text{g}/\text{g}$) において約 30%まで抑制が認められたが、吉草酸ベタメタゾン軟膏 ($1.2\text{mg}/\text{g}$) では抑制傾向はあるものの作用は明らかではなかった。

本薬の皮膚炎症に及ぼす影響を評価する目的で、正常ヒト培養表皮細胞に $\text{TNF-}\alpha$ ($5\text{ng}/\text{mL}$) 及び $\text{IFN-}\gamma$ ($2\text{ng}/\text{mL}$) を添加し、培養液中に産生される IL-8 量に対する影響を検討した結果、本薬は $10^{-11}\sim 10^{-7}\text{mol}/\text{L}$ で濃度依存的に IL-8 産生を抑制し、 $10^{-7}\text{mol}/\text{L}$ では約 42%まで抑制した。同じ試験系において、本薬、カルシポトリオール及び吉草酸ベタ

メタゾンは 10^{-8} mol/L の濃度で、IL-8 産生をそれぞれ 68.6%、78.9%及び 65.3%まで抑制した。また TPA 10nmol を塗布したヘアレスマウスにおいて、好中球組織浸潤のパラメータである皮膚 MPO 活性に対する影響を検討した結果、TPA 塗布により皮膚 MPO 活性は約 200 倍上昇したのに対し、本薬 1~100ng は用量依存性に MPO 活性上昇を抑制した。本薬(100ng)、カルシポトリオール (100ng)、カルシトリオール (100ng)、プレドニゾロン (50 μ g) はこの MPO 活性上昇をそれぞれ約 31%、約 34%、約 36%及び約 29%まで抑制した。一方、同じ試験系において軟膏製剤での作用を検討した結果、本剤の軟膏基剤、タカルシトール軟膏 (2 μ g/g)、本剤、カルシポトリオール軟膏 (50 μ g/g)、吉草酸ベタメタゾン軟膏 (1.2mg/g)、及びプレドニゾロン軟膏 (5mg/g) は MPO 活性上昇をそれぞれ約 63%、約 57%、約 53%、約 58%、約 19%及び約 56%まで抑制した。

本剤の皮膚炎症における病理組織学的な変化に対する影響を評価する目的で、TPA 10nmol を塗布したヘアレスマウスを用いて検討した結果、TPA 塗布の 24 時間後、表皮萎縮、表皮肥厚、表皮細胞浮腫、棘融解の惹起が観察され、皮下組織から表皮にかけて炎症性細胞の浸潤が認められたのに対し、タカルシトール軟膏 (2 μ g/g) 及び本剤は、これらの炎症性変化のうち、表皮萎縮、表皮細胞浮腫、棘融解、炎症性細胞浸潤を抑制した。タカルシトール軟膏 (2 μ g/g) の作用は軟膏基剤と同程度であったが、本剤の作用は、タカルシトール軟膏 (2 μ g/g) よりも有意に病理学的スコアを改善した。一方、カルシポトリオール軟膏 (50 μ g/g) 及び吉草酸ベタメタゾン軟膏 (1.2mg/g) も本剤と同様な作用を示した。また、同時に血中カルシウムレベルに対する影響を検討した結果、タカルシトール軟膏 (2 μ g/g) 及びカルシポトリオール軟膏 (50 μ g/g) では影響は明らかではなかったのに対し、本剤では増加 (約 7%) する傾向が認められた。

審査センターは本剤における本薬の含量 (20 μ g/g) をさらに増加させた場合の薬理作用について照会した。これに対し、TPA 塗布ヘアレスマウスにおける ODC 活性を指標とした表皮細胞増殖抑制作用について μ g/g の含量で検討した結果、 μ g/g まで含量依存性に抑制作用が認められたが、
ことが申請者より示された。

審査センターは今回の資料のうち本薬原体を用いた試験において、用いた濃度又は用量が、軟膏製剤含量としてはどのくらいに該当するのか考察を求めた。これに対し、申請者は、正常ヒト培養表皮細胞での *in vitro* 試験結果に関しては、乾癬患者の表皮組織中の本薬濃度は、タカルシトール軟膏 (2 μ g/g) を塗布した場合では約 10^{-9} mol/L、本剤では約 10^{-8} mol/L と算出されたことが示され、TPA 塗布ヘアレスマウスでの *in vivo* 試験結果に関しては、本薬の皮膚吸収がラットと同じく 30%であると仮定すると、本薬投与量はタカルシトール軟膏 (2 μ g/g) では約 18ng、本剤では約 180ng に該当することが算出できる旨の回答がなされた。

審査センターは本剤における本薬の含量がタカルシトール軟膏 (2 μ g/g) の 10 倍であることから既承認資料の一般薬理試験結果について再考察を求めた。これに対し、申請者は本剤を 50kg のヒトに 10g 塗布した場合、経皮吸収率を 100%として計算すると推定最大曝露

量は 4µg/kg となり、*in vivo* 試験で影響の認められなかった用量はこの推定最大曝露量よりも 20 倍高いと説明した。また、血液量を 4L とし、薬物が 100% 血中に維持されると仮定しても推定最大曝露量 4µg/kg は約 10^{-7} mol/L と算出でき、*in vitro* 試験で影響が認められなかった濃度はこれよりも 10 倍以上高いと説明した。

以上の回答を審査センターは了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

有効成分であるタカルシトール自体の吸収、分布、代謝及び排泄に関しては、タカルシトール軟膏 (2µg/g) の承認申請の際に検討されている。申請者は、本剤の承認申請にあたり、まず、タカルシトールを高濃度含有する軟膏製剤を用いて動物における吸収に関する試験を追加実施し、製剤中タカルシトール濃度に依存的な血中動態を確認した。その結果、タカルシトール軟膏 (20µg/g) の吸収過程以降における体内動態は、タカルシトール軟膏 (2µg/g) の承認申請時の成績を用いて説明できると考えられたことから、今回、健常人での第 I 相試験及び尋常性乾癬患者での臨床薬理試験を実施し、前回申請時の資料も参考にしながら、ヒトにおけるタカルシトール軟膏 (20µg/g) の動態を考察している。

動物における吸収に関する成績 (添付資料へー1)

ラットに ^3H -タカルシトール軟膏 (2、20、40µg/g) をタカルシトールとして一定の塗布面積に 0.2、2、4µg/匹の用量で単回経皮投与したとき、血漿中放射能及び血漿中未変化体濃度の $C_{\max}$ 及び AUC はいずれも製剤中タカルシトール濃度依存的に増加した。また、いずれの投与製剤においても血漿中代謝物として $1\alpha, 24(\text{R}), 25\text{-(OH)}_3\text{D}_3$ が認められ、その生成量は製剤中タカルシトール濃度依存的に増加した。

これらの結果から、申請者は、タカルシトール (製剤中濃度として 2~40µg/g の軟膏) を 0.2~4µg/匹の範囲でラットに投与したときの血中動態は、製剤中タカルシトール濃度に依存的な推移を示すと判断した。

ヒトにおける成績

1) 健常人における検討 (添付資料トー2、3)

単回投与試験において、健常人にタカルシトール軟膏 (8、16、24µg/g) をタカルシトールとして 120、160、200µg/ヒトの投与量で単回経皮投与したとき、全例 (18 例) で血清中タカルシトール濃度は定量限界 (pg/mL) 未満であった。また、尿中タカルシトール濃度も全て定量限界未満であった。

反復投与試験において、健常人にタカルシトール軟膏 (16、24µg/g) をタカルシトールとして 200µg/ヒト/日の投与量で 1 日 1 回、5 日間反復経皮投与したとき、全例 (6 例) で血清中タカルシトール濃度は定量限界未満であった。また、尿中タカルシトール濃度も全て定量限界未満であった。

2) 尋常性乾癬患者における検討（添付資料トー6、8）

臨床薬理試験において、尋常性乾癬患者にタカルシトール軟膏（20 μ g/g）をタカルシトールとして 140、200 μ g/ヒト/日の投与量で 1 日 1 回、28 日間反復経皮投与したとき、投与期間中塗布後 4 時間で 140 μ g/ヒト/日投与群（7 例）の 5 例及び 200 μ g/ヒト/日投与群（7 例）の 4 例について血清中にタカルシトールが検出されたが、いずれも塗布後 24 時間にはタカルシトール濃度は定量限界値又は定量限界未満であった。また尿中タカルシトール濃度は全例で定量限界未満であった。

第Ⅲ相長期投与試験において、尋常性乾癬患者にタカルシトール軟膏（20 μ g/g）を 1 日最大タカルシトール量として 200 μ g/ヒト/日の投与量を 26 週間反復経皮投与したとき、試験期間中、血清中にタカルシトールが 1 点以上血中に検出された症例は 154 例中 47 例であった。

これらヒトにおける結果から、申請者は、健常人にタカルシトールとして 200 μ g/ヒト/日の投与量で 1 日 1 回、5 日間反復経皮投与したとき、タカルシトールが体内にほとんど吸収されないと判断した。また、尋常性乾癬患者にタカルシトール軟膏（20 μ g/g）を 1 日 10g、28 日間反復経皮投与したとき、塗布後 4 時間でタカルシトールが体内に吸収される例が認められたが、ほとんどの症例において 24 時間後に血清中タカルシトールは消失し、蓄積性はほとんどないと判断した。

審査センターは、タカルシトール軟膏（20 μ g/g）の経皮投与により、全ての健常人で血清中にタカルシトールが検出されなかったのに対し、尋常性乾癬患者では検出された症例と検出されなかった症例が認められたことについて、考察を求めた。

申請者は、タカルシトールの吸収に寄与する背景因子を検討するため、第Ⅲ相長期投与試験において、血清中にタカルシトールが検出された症例群（47 例）と検出されなかった症例群（104 例）について、患者背景要因項目別の集計・解析を行った。その結果、年齢、性別、尋常性乾癬部位、尋常性乾癬治療の併用薬、合併症及びその治療薬の各項目に関して群間差は認められなかった。これに対し、試験開始時における PASI スコア（尋常性乾癬皮疹面積及び重症度指標；Psoriasis Area and Severity Index）は、非検出群（21.35 $\pm$ 9.71）よりも検出群（24.35 $\pm$ 11.56）で大きく、PASI スコア 20 以上（中等症以上に該当）の占める割合は非検出群（46.3%）よりも検出群（57.4%）で高い傾向を示した。また、総薬剤使用量は、非検出群（844.3 $\pm$ 610.7g）よりも検出群（1189.0 $\pm$ 563.7g）で有意に多く、1500g 以上の占める割合は非検出群（21.5%）よりも検出群（42.6%）が高かった。このように、タカルシトール検出症例では、非検出症例に比べて皮疹重症度が高度で皮疹面積、総薬剤使用量が大きかったが、一般に尋常性乾癬皮疹では薬剤の吸収バリアとなる角質層の形成が不十分であり、重症度が高度な時期に皮膚のバリア機能が低下し、タカルシトールの吸収が増加した可能性がある。同様に創傷部位に対しタカルシトール軟膏（20 μ g/g）を塗布す

れば、血清中タカルシトール濃度が上昇することが予想されるため、本剤に触れた手で創傷部位に触れない旨の注意を添付文書中に追記すると回答した。審査センターは、本回答を了承した。

ト．臨床試験の成績に関する資料

トー1 提出された臨床試験結果の概略

本剤の臨床試験は、本邦において健常成人での第Ⅰ相試験実施後、難治性の尋常性乾癬の患者を対象に、計 9 試験が実施され評価資料として提出された。

第Ⅰ相

(1) 皮膚刺激性試験（パッチテスト）（添付資料トー1）

健常成人 30 名を対象として、タカルシトール軟膏（4、8、16、24 μ g/g）、タカルシトール軟膏基剤、日局白色ワセリン並びに日局親水軟膏、計 12 種類を使用し、以下の 3 試験によりタカルシトール軟膏（4、8、16、24 μ g/g）の正常皮膚に対する刺激性が検討された。

20 分 closed patch test（20 分閉鎖貼付試験）では治験期間を通じて全 30 例で陰性であった。48 時間 closed patch test（48 時間閉鎖貼付試験）では 48 時間判定で軟膏基剤とタカルシトール軟膏（4 μ g/g）は「±」が各 1 例、タカルシトール軟膏（8 μ g/g）は「±」が 3 例、タカルシトール軟膏（16 μ g/g）は「±」が 5 例、タカルシトール軟膏（24 μ g/g）は「±」が 3 例と「+」が 1 例であった。72 時間判定ではタカルシトール軟膏（4 μ g/g）とタカルシトール軟膏（8 μ g/g）は「±」が各 1 例、タカルシトール軟膏（16 μ g/g）は「±」が 3 例、タカルシトール軟膏（24 μ g/g）は「±」が 2 例であった。

以上の結果から タカルシトール軟膏の皮膚刺激指数は軟膏基剤、タカルシトール軟膏（4、8、16、24 μ g/g）がそれぞれ「1.7」、「3.3」、「6.7」、「10」、「10」であった。

photo patch test（光貼付試験）では、紫外線照射前の判定は、軟膏基剤は「±」が 1 例、タカルシトール軟膏（4 μ g/g）とタカルシトール軟膏（24 μ g/g）は「±」が 3 例、タカルシトール軟膏（8 μ g/g）は「±」が 4 例、タカルシトール軟膏（16 μ g/g）は「±」が 2 例と「+」が 1 例であった。遮蔽除去後 1 時間判定（紫外線照射後 24 時間）では、軟膏基剤は「±」が 1 例、タカルシトール軟膏（4 μ g/g）は「+」が 2 例、タカルシトール軟膏（8 μ g/g）は「±」が 2 例と「+」が 2 例、タカルシトール軟膏（16 μ g/g）は全例陰性、タカルシトール軟膏（24 μ g/g）は「±」が 2 例であった。紫外線照射 30 分後と遮蔽除去後 24 時間判定（紫外線照射後 48 時間）は全製剤とも陰性であった。

死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。また、自覚症状において上背左側（48 時間 closed patch test 実施部位）に 1 例、上背両側（48 時間 closed patch test、photo patch test）に 2 例、軽度の掻痒が出現したが、いずれも処置を要するものではなく自然消失した。

以上より、申請者は正常皮膚に対して臨床上問題となる刺激性がないと判断した。

(2) 単回投与試験 (添付資料ト-2)

健常成人男子 24 例を対象として、タカルシトール軟膏 (8、16、24 μ g/g) のタカルシトール 200 μ g/日までの単回投与試験が検討された。試験薬剤 1g あたり 400cm² を目安に朝に単純塗布され、ステップ 1 として 120 μ g/日、ステップ 2 として 160 μ g/日、ステップ 3 として 200 μ g/日が順に実施された。

死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。また、自覚症状、他覚所見、皮膚所見、生理学的検査 (体温、血圧、脈拍) において、異常は認められなかった。

臨床検査では、血清カルシウム、血清無機リン、尿中カルシウム 1 日排泄量及び尿中無機リン 1 日排泄量において異常変動は認められず、その他の血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び尿生化学検査において、治験薬との関連性が否定できない異常変動は認められなかった (薬物動態に関する成績についてはへ項を参照のこと)。

以上より、申請者は、タカルシトール軟膏 (8、16、24 μ g/g) のタカルシトール 200 μ g/日までの単回投与での健常成人に対する安全性が確認され、タカルシトール軟膏の反復投与による安全性の検討に移行することは妥当であると判断した。

(3) 反復投与試験 (添付資料ト-3)

健常成人男子 8 例を対象として、タカルシトール軟膏 (16、24 μ g/g) のタカルシトール 200 μ g/日 $\times$ 5 日間の反復投与試験が実施された。試験薬剤 1g あたり 400cm² を目安に朝に単純塗布された。

死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。また、自覚症状、他覚所見、皮膚所見、生理学的検査 (体温、血圧、脈拍) において、異常は認められなかった。

臨床検査において血清カルシウム、血清無機リン、尿中カルシウム 1 日排泄量及び尿中無機リン 1 日排泄量において異常変動は認められず、その他の血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び尿生化学検査において、治験薬との関連性が否定できない異常変動は認められなかった (薬物動態に関する成績についてはへ項を参照のこと)。

以上より、申請者は、タカルシトール軟膏 (16、24 μ g/g) のタカルシトール 200 μ g/日までの反復投与での健常成人に対する安全性が確認されたと判断した。

第 I 相試験より、タカルシトール濃度として 24 μ g/g、投与量として 200 μ g/日 $\times$ 5 日間の経皮投与を行っても臨床上問題となる皮膚刺激性がなく、カルシウム代謝への影響がなく、安全性が確認され、よって尋常性乾癬患者を対象とした前期第 II 相試験への移行は可能と申請者は判断した。

第 II 相試験

(1) 前期第Ⅱ相試験（添付資料トー4）

タカルシトール軟膏（2 μ g/g）を4週間投与しても、無効な尋常性乾癬患者に対し、タカルシトール軟膏（20 μ g/g）を投与し、その安全性及び有効性に関する予備検討が封筒法により行われた。まず第1ステージにおいて皮疹重症度が中等度以上の皮疹に、タカルシトール軟膏（2 μ g/g）が1日2回4週間連続塗布された。第2ステージでは、第1ステージで十分効果の認められない（全般改善度が「やや軽快」以下）尋常性乾癬皮疹で、左右の程度が同じ皮疹部位が1部位（対）選択された。Ⅰ群としてタカルシトール軟膏（2 μ g/g）2回/日（A群、右側）とタカルシトール軟膏（20 μ g/g）1回/日（B群、左側）、Ⅱ群としてタカルシトール軟膏（2 μ g/g）2回/日（C群、右側）とタカルシトール軟膏（20 μ g/g）2回/日（D群、左側）の組み合わせが設定され、1回の片側最大塗布量は1gとして4週間単純塗布された。主要評価項目は全般改善度及び有用度とされた。全般改善度は、「紅斑」、「浸潤・肥厚」、「鱗屑・痂皮」、「掻痒」のそれぞれを0～4の5段階に点数付けするスコアを用いて評価された皮膚所見と皮疹の面積、掻痒の程度により判定された。

第1ステージにおいて105例（延べ518部位）が実施され、第1ステージで終了13例又は中止・脱落した4例の計17例を除く88例が第2ステージに移行した。移行した88例は45例がⅠ群で43例がⅡ群であった。このうち第2ステージ移行後来院がなかった1例が解析完全除外症例とされ、安全性解析対象症例は、Ⅰ群44例、Ⅱ群43例の合計87例となった。更に選択除外基準違反6例、投与方法違反4例、臨床観察の不備8例の計18例が有効性、有用性解析対象から除外された。その結果、有効性、有用性の解析対象はⅠ群33例、Ⅱ群36例の合計69例となった。

主要評価項目である最終全般改善度では、Ⅰ群におけるA群とB群では「かなり軽快」以上の有効率はA群51.5%に対してB群84.8%であり、B群が有意に優れていた（ $p=0.002$ 、1標本Wilcoxon検定）。Ⅱ群におけるC群とD群では「かなり軽快」以上の有効率はC群55.6%に対してD群86.1%であり、D群が有意に優れていた（ $p<0.001$ 、1標本Wilcoxon検定）。Ⅰ群におけるB群とⅡ群におけるD群では有効性に差は認められず（ $p=0.294$ 、2標本Wilcoxon検定）、タカルシトール軟膏（20 μ g/g）の塗布回数によって有効性に差は認められなかった。

副次的評価項目である左右皮疹の改善では、Ⅰ群とⅡ群それぞれにおける左右の皮疹の改善比較ではⅠ群でB群がA群より優れた割合は63.6%、Ⅱ群でD群がC群より優れた割合は72.2%であり、いずれもタカルシトール軟膏（2 μ g/g）に対しタカルシトール軟膏（20 μ g/g）が有意に優れていた（ $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、1標本Wilcoxon検定）。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。また、安全性解析対象例において、局所性副作用、全身性副作用は認められなかった。臨床検査値の平均値ではⅠ群の血清カルシウムとクレアチニン、Ⅱ群の白血球数において有意な減少が認められたが、臨床検査値異常変動は治験薬との因果関係はなしと判断された。

有用度ではⅠ群においてA群51.5%に対してB群84.8%、Ⅱ群においてC群52.8%に対

して D 群 86.1%であり、タカルシトール軟膏（20 μ g/g）がタカルシトール軟膏（2 μ g/g）に対し 1 標本 Wilcoxon 検定で有意に優れていた（ $p<0.001$ 、 $p<0.001$ ）。

以上の結果から、タカルシトール軟膏（2 μ g/g）を 4 週間塗布しても十分な効果が認められない尋常性乾癬皮疹に対して、タカルシトール軟膏（2 μ g/g）を継続するよりもタカルシトール軟膏（20 μ g/g）に切り替えたほうが高い有効性を示し、より早期に皮疹の改善が認められた。本試験において 1 日 1 回塗布で 84.8%、1 日 2 回塗布で 86.1%といずれも十分な効果があるとされ、1 日 1 回塗布の用法が選択され以後の試験が実施された。

（2）後期第Ⅱ相試験（添付資料トー5）

タカルシトール軟膏（2 μ g/g）を 4 週間投与し、無効な尋常性乾癬患者に、二重盲検左右比較試験によって、タカルシトール軟膏（4、8、20 μ g/g）について濃度依存性が検討された。まず第 1 ステージにおいて皮疹重症度が中等度以上の皮疹に、タカルシトール軟膏（2 μ g/g）が 1 日 2 回 4 週間連続塗布された。第 2 ステージでは、第 1 ステージで十分効果の認められない（全般改善度が「やや軽快」以下）尋常性乾癬皮疹で、左右の程度が同じ皮疹部位が 1 部位（対）選択された。A 群としてタカルシトール軟膏（4 μ g/g）とタカルシトール軟膏（8 μ g/g）、B 群としてタカルシトール軟膏（4 μ g/g）とタカルシトール軟膏（20 μ g/g）、C 群としてタカルシトール軟膏（8 μ g/g）とタカルシトール軟膏（20 μ g/g）の組み合わせが設定され、それぞれ片側に 1 日 1 回最大 2g として 4 週間単純塗布され検討された。主要評価項目は最終全般改善度（最終時点における全般改善度）と有用度とされた。全般改善度は、「紅斑」、「浸潤・肥厚」、「鱗屑・痂皮」、のそれぞれを 0～4 の 5 段階に点数付けするスコアを用いた皮膚所見と皮疹面積を考慮して評価された。

第 1 ステージにおいて 123 例（延べ 594 部位）が実施され、第 1 ステージで終了 14 例、中止となった 7 例、計 21 例を除く 102 例が第 2 ステージに移行した。移行症例のうち使用薬剤違反の 1 例を解析完全除外症例とし、安全性解析対象症例は A 群 37 例、B 群 32 例、C 群 32 例の合計 101 例となった。更に年齢違反 1 例、第 1 ステージで投与方法違反が判明した 1 例、臨床観察が欠落した 6 例、計 8 例が有効性、有用性解析対象から除外された。その結果、有効性及び有用性の解析対象は A 群 32 例、B 群 31 例、C 群 30 例の合計 93 例となった。

主要評価項目である第 1 ステージ開始時を基準とした最終全般改善度は 3 濃度間に濃度依存性が認められた（ $p<0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定、片側）。「かなり軽快」以上の有効率はタカルシトール軟膏（4 μ g/g）、タカルシトール軟膏（8 μ g/g）とタカルシトール軟膏（20 μ g/g）の順にそれぞれ 46.0%、71.0%、78.7%であった。参考として各組み合わせ毎の最終全般改善度の 1 標本 Wilcoxon 検定では、A 群ではタカルシトール軟膏（8 μ g/g）がタカルシトール軟膏（4 μ g/g）より有意に優れていた（ $p=0.003$ ）。C 群ではタカルシトール軟膏（20 μ g/g）がタカルシトール軟膏（8 μ g/g）より有意に優れていた（ $p=0.011$ ）。しかし、B 群ではタカルシトール軟膏（20 μ g/g）とタカルシトール軟膏（4 μ g/g）との間に有意差は

認められなかった ($p=0.088$)。

副次的評価項目である全般改善度の左右優劣比較においても、最終全般改善度と同様に 3 濃度間に濃度依存性が認められた ($p=0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定、片側)。参考として各組み合わせ毎の 1 標本 Wilcoxon 検定では、A 群ではタカルシトール軟膏 ($8\mu\text{g/g}$) がタカルシトール軟膏 ($4\mu\text{g/g}$) より有意に優れていた ($p<0.001$)。C 群ではタカルシトール軟膏 ($20\mu\text{g/g}$) がタカルシトール軟膏 ($8\mu\text{g/g}$) より有意に優れていた ($p=0.008$)。しかし B 群ではタカルシトール軟膏 ($20\mu\text{g/g}$) とタカルシトール軟膏 ($4\mu\text{g/g}$) との間に有意差は認められなかった ($p=0.236$)。皮膚所見の「紅斑」、「浸潤・肥厚」、「鱗屑・痂皮」については、3 濃度間でいずれも濃度依存性が認められた ($p<0.001$ 、 $p=0.005$ 、 $p<0.001$: Cochran-Mantel-Haenszel 検定、片側)。

安全性では、死亡、その他の重篤な有害事象の発生はなかった。第 1 ステージでは、122 例中 2 例 (1.6%) 3 件に、第 2 ステージでは A 群 37 例中 2 例 (5.4%) 3 件に局所性副作用が認められた。程度はいずれも軽度で、製剤濃度に依存した発現頻度の上昇は認められなかった。また、全身性副作用は認められなかった。臨床検査値の平均値の変化では、A 群でヘモグロビン、ヘマトクリット、総蛋白、LDH に、B 群で白血球数、総蛋白にそれぞれ有意差が認められたが、白血球数を除きいずれも個々の症例では異常変動を示さなかった。また臨床検査値の異常変動では治験薬との因果関係を否定できない異常変動はなかった。

有用度では 3 濃度間の Cochran-Mantel-Haenszel 検定にて最終全般改善度と同様に濃度依存性が認められた ($p<0.001$ 、片側)。また、「有用」以上の割合はタカルシトール軟膏 ($4\mu\text{g/g}$)、タカルシトール軟膏 ($8\mu\text{g/g}$) とタカルシトール軟膏 ($20\mu\text{g/g}$) の順にそれぞれ 46.0%、71.0%、78.7%であった。

以上の結果から、申請者は、タカルシトール軟膏 ($2\mu\text{g/g}$) で 4 週間塗布しても十分な効果が認められない尋常性乾癬皮疹に対して、タカルシトール軟膏は $4\sim 20\mu\text{g/g}$ の製剤濃度で $20\mu\text{g/g}$ が最も高い有効性を示したと判断した。

臨床薬理試験 (添付資料ト-6)

皮疹重症度が中等度以上で 1 カ月以上の入院が必要な尋常性乾癬患者を対象に、タカルシトール軟膏 ($20\mu\text{g/g}$) を用いてタカルシトール $200\mu\text{g/日}\times 28$ 日間までの安全性、薬物動態及び有効性が検討された。ステップ 1 では、尋常性乾癬皮疹にタカルシトール軟膏 ($20\mu\text{g/g}$) をタカルシトール $140\mu\text{g/日}$ で 1 日 1 回 28 日間塗布された。ステップ 2 ではタカルシトール $200\mu\text{g/日}$ で 1 日 1 回 28 日間塗布された。なお、ステップ 1、ステップ 2 は同一患者では行われていない。有効性の評価項目は全般改善度及び有用度とされた。全般改善度は、「紅斑」、「浸潤・肥厚」、「鱗屑・痂皮」、のそれぞれを 0~4 の 5 段階に点数付けするスコアを用いて評価された皮膚所見を考慮し塗布開始日との比較により評価された。

ステップ 1 では 7 例実施され、安全性解析症例は 7 例、有効性解析対象症例は、併用療法違反の 2 例を除く 5 例であった。ステップ 2 では 7 例実施され、安全解析症例は 7 例、

治験実施計画書に適合した有効性解析対象症例は、選択基準違反の 1 例を除く 6 例であった。

死亡、その他の重篤な有害事象の発現はなかった。

ステップ 1（タカルシトール 140 μ g/日）では、局所性及び全身性副作用はなかった。1 例で異常変動ではないが血清補正カルシウムの上昇が認められ、腎機能低下に起因している可能性が考えられた。ステップ 2 を実施するにあたってクレアチニンが 1.5mg/dL 以上の患者が除外基準に追加された。全般改善度が「かなり軽快」以上の有効率は 28 日間塗布で 80.0% であった。

ステップ 2（タカルシトール 200 μ g/日）では、1 例で中等度の局所副作用 2 件（発赤及び刺激感）が認められた。また、1 例で血清補正カルシウム上昇、血清クレアチニン上昇、尿中カルシウム 1 日排泄量上昇及び intact PTH 低下の各 1 件（1 例 4 件）の異常変動が認められ、副作用と判断された。血清補正カルシウムの異常変動は、合併症治療薬として使用されていたサイアザイド系利尿薬とタカルシトール軟膏との相互作用の可能性が示唆された（薬物動態に関する成績についてはへ項を参照のこと）。

1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ は 7 例中 2 例で低下したが、これは血中に移行したタカルシトールが 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ の産生を抑制したためであると考えられた。また、有効性解析対象症例 11 例中 10 例で全般改善度が「かなり軽快」以上であった。

以上の結果より、尋常性乾癬患者において、カルシウム調節ホルモンが変動した症例を認めたが、2 例（腎機能低下例及びサイアザイド系利尿剤併用例）を除けば血清カルシウムは恒常性が維持されていると考えられたことから、タカルシトールの 1 日投与量の上限を 200 μ g/日とすることが妥当と申請者は判断した。第Ⅲ相試験実施にあたって、申請者は腎機能が低下していると考えられる患者を除外し、サイアザイド系利尿剤を併用禁止薬とすれば乾癬患者に対しタカルシトール量として 200 μ g/日で反復投与を行っても安全性は確保できると考えた。

第Ⅲ相試験

（1）二重盲検左右比較試験（添付資料トー7）

タカルシトール軟膏（20 μ g/g）をタカルシトール軟膏（2 μ g/g）と比較し、有効性の検証及び局所性副作用の検討を目的とした二重盲検左右比較試験が実施された。第 1 ステージにおいて皮疹重症度が中等度以上の皮疹に、タカルシトール軟膏（2 μ g/g）が 1 日 2 回 4 週間連続塗布された。第 2 ステージでは、第 1 ステージで十分効果の認められない（全般改善度が「やや軽快」以下）尋常性乾癬皮疹で、左右の程度が同じ皮疹部位が 1 部位（対）選択された。一側にタカルシトール軟膏（2 μ g/g）1 日 2 回、他側に軟膏基剤 1 日朝 1 回、タカルシトール軟膏（20 μ g/g）1 日夜 1 回を 4 週間塗布され検討された。主要評価項目は、「紅斑」、「浸潤・肥厚」、「鱗屑・痂皮」のそれぞれを 0～4 の 5 段階に点数付けするスコアを用いて評価される皮膚所見の合計点数とされた。

第 1 ステージの集計対象症例 86 例（延べ 370 部位）のうち 3 例が中止となり、83 例（356 部位）における個体毎の有効率の平均は 34.9%であった。タカルシトール軟膏（2 μ g/g）が有効のため第 1 ステージで終了となった症例（17 例）を除き、対象外疾患患者（1 例）を含む 67 例が第 2 ステージに移行した。第 2 ステージ移行時の登録違反 5 例を除く 62 例が二重盲検左右比較試験の対象となった。有効解析対象例及び安全解析対象例 FAS（対象 I）は解析完全除外症例 3 例を除く 59 例、治験実施計画書に適合した有効解析症例 PPS は 58 例となった。

主要評価項目では皮膚所見の合計点数の評価においてタカルシトール軟膏（20 μ g/g）がタカルシトール軟膏（2 μ g/g）より有意に優れていることが認められた（ $p < 0.001$ 、1 標本 Wilcoxon 検定）。

副次的評価項目の第 1 ステージの開始時を基準とした最終全般改善度、第 2 ステージ 2 週間後及び第 2 ステージ終了時において、タカルシトール軟膏（20 μ g/g）はタカルシトール軟膏（2 μ g/g）と比較して有意に優れていることが認められた（ $p < 0.001$ ）。最終全般改善度では「かなり軽快」以上の有効率はタカルシトール軟膏（2 μ g/g）が 64.4%（38/59 例）であるのに対してタカルシトール軟膏（20 μ g/g）は 86.4%（51/59 例）であり、「著しく軽快」以上の有効率はタカルシトール軟膏（2 μ g/g）が 16.9%であるのに対してタカルシトール軟膏（20 μ g/g）は 47.5%であった。また第 1 ステージ開始前を基準に、第 2 ステージ 2 週後の皮膚所見合計点数の変化、各皮膚所見の変化ともにタカルシトール軟膏（20 μ g/g）がタカルシトール軟膏（2 μ g/g）より有意に優れていることが認められた（ $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、各 1 標本 Wilcoxon 検定）。

安全性では、死亡、その他の重篤な副作用の発現はなかった。局所性有害事象、全身性有害事象は、全て治験薬との因果関係は否定され、副作用とは判定されなかった。臨床検査値では第 1 ステージ開始前を基準とした第 2 ステージ終了時の平均値の推移では、LDH の有意な低下（ $p = 0.037$ 、1 標本 Wilcoxon 検定）が認められたが、個々の症例では低値への異常変動は認められなかった。また臨床検査値では、治験薬との因果関係を否定できない異常変動は認められなかった。

以上の結果より、難治性の尋常性乾癬症例にタカルシトール軟膏（2 μ g/g）の塗布を継続するより、タカルシトール軟膏（20 μ g/g）に切り替えた方が有意に高い有効率及び皮疹の早期改善が示された。

（2）長期投与試験（添付資料トー8）

タカルシトール軟膏（20 μ g/g）の 26 週間あるいは 54 週間における安全性の確認と、併せてタカルシトール軟膏（20 μ g/g）の長期塗布における有効性が検討された。タカルシトール軟膏（20 μ g/g）を全身のすべての乾癬皮疹に対して 1 日 1 回最大 10g、26 週間連続して塗布し、一部の症例については更に延長し計 54 週間塗布された。有効性の評価項目は、PASI スコア及び全般改善度とされた。全般改善度は、皮膚所見を基準にし PASI スコアの推移を

参考にして評価された。

160 例が組み入れられたが、第Ⅱ相試験に参加していた 4 例及びステロイド外用剤が誤投与されていた 2 例、計 6 例を除き、FAS 及び安全性の解析対象症例は 154 例とされた。このうち治験実施計画書に適合した有効解析症例 PPS は、26 週時の解析で 115 例、54 週時の解析では 74 例となった。

有効性では、最終全般改善度より得られた「かなり軽快」以上を有効とした場合の有効率は 26 週時 93.0%(95%信頼区間 86.8～96.9%)、54 週時 93.2%(95%信頼区間 84.9～97.8%)であった。PASI スコアの平均値（標準偏差）の推移は、26 週時の PPS で開始前 21.38 (10.56) が 26 週後に 5.17 (5.54) に、54 週時の PPS で開始前 22.49 (10.20) が 54 週後には 5.73 (6.04) とともに有意に低下し（ $p<0.001$ 、1 標本 t 検定）、平均値の値は 18 週以降ほぼ一定であった（薬物動態に関する成績についてはへ項を参照のこと）。

安全性では、死亡例はなく、重篤な有害事象が 2 例に認められた。1 例は塗布開始 63 日後に細菌性肺炎が認められ、他院に入院中は休薬したが治癒後治験は継続された。他の 1 例は 46 週後に直腸癌が認められ中止した。どちらの症例も治験薬との因果関係は関連なしとされた。局所性有害事象は解析対象 154 例中 58 例（37.7%）102 件で認められ、そのうち 16 例（10.4%）25 件が副作用と判定され、その程度は軽度又は中等度であった。26 週以降は、1 件が副作用と認められた。また、全身性有害事象は、因果関係は多分関連なし又は関連なしとされ、副作用とは判定されなかった。臨床検査値では血清カルシウム、血清補正カルシウム、血清アルブミン、血清クレアチニン、intact PTH に関し、154 例中 11 例（7.1%）14 件に異常変動が認められ、intact PTH の低下 5 件が副作用と判定された。その他の臨床検査値では GPT 上昇 1 件が異常変動の副作用とされた。また、カルシウム代謝調節ホルモンの変動が認められ、本剤の薬理作用の結果としての変動と考えられた。血清補正カルシウムは試験開始前に対し 1 週後、26 週後、38 週後、42 週後で有意な上昇が認められたが、血清補正カルシウムの基準値を考慮すると高カルシウム血症を引き起こすものではないと考えられた（1 週後 9.323mg/dL、26 週後 9.351mg/dL、38 週後 9.363mg/dL 及び 42 週後 9.349mg/dL）。血清補正カルシウムが 11.0mg/dL を超えたため中止した症例が 1 例あったが、併用注意薬（SM 散）を併用していたため、この薬剤との相互作用の可能性が考えられた。アルブミン値は試験開始前に対し 38 週後から 54 週後に有意な上昇が認められたが、異常変動が認められた症例はなく、また個々の症例についても問題であると考えられた症例はなかった。タカルシトール量は、26 週後までの試験期間中に 154 例中 47 例で一点以上血清中に検出され、26 週以降 54 週後までの間に新たに 1 例検出された。クレアチニン値は試験開始前に対し 6 週後、8 週後、及び 14 週後で有意な差が認められたが、臨床上問題となる変動ではないと判断された。ただし、5 例において中止基準（血清クレアチニン値 1.5mg/dL 以上）に該当したため中止された。この 5 例とも腎機能に問題があった症例で、このうち 2 例でカルシウムの上昇を認めた。BUN 値では塗布開始 1～2 週後、8 週～46 週、及び 54 週後に有意な上昇が認められ、個々の症例では 9 例が異常変動ありと判定されたが、治験薬

の塗布継続中に基準値内に復しており、治験薬との因果関係はないと判定された。

以上より、タカルシトール軟膏（20 μ g/g）の長期塗布によりカルシウム代謝調節機能に影響を与える可能性が示唆されたが、10g/日までの投与であれば、腎機能低下例及び併用薬によるカルシウム上昇例を除けば、血清カルシウムは生理的な範囲内で恒常性が維持されることが考えられ、タカルシトールの1日投与量の上限を200 μ g/日とすることが妥当であると申請者は判断した。また、血清カルシウムの上昇は、併用により相互作用が懸念される薬剤を適切に制限し、腎機能低下した患者への投与を慎重に行うことにより避けることができると考えた。

（3）ステロイド外用剤難治部位に対する臨床試験（添付資料トー9）

strong 又は very strong のステロイド外用剤で明らかな改善傾向が認められない尋常性乾癬皮疹に対するタカルシトール軟膏（20 μ g/g）の有効性及び安全性が検討された。strong 又は very strong のステロイド外用剤を少なくとも3週間以上塗布し、明らかな改善傾向が認められない中等度以上の皮疹に、タカルシトール軟膏（20 μ g/g）が12週間塗布された。主要評価項目は全般改善度とされた。全般改善度は、「紅斑」、「浸潤・肥厚」、「鱗屑・痂皮」のそれぞれを0～4の5段階に点数付けするスコアを用いて評価された皮膚所見と皮疹面積を考慮し評価された。

実施症例82例のうち、長期投与試験の薬剤が誤投与された2例を除く80例が、安全性解析対象症例とされた。このうち有効性解析対象症例は54例とされた。

主要評価項目の最終全般改善度の「かなり軽快」以上の有効率は88.9%（95%信頼区間：77.4～95.8%）とされた。副次的評価項目の被験部位別の最終全般改善度は、「かなり軽快」以上を有効とした場合、有効率は、頭部100.0%、体幹92.9%、上肢80.0%、下肢83.3%、その他（被験部位が複数の部位にまたがるもの）93.8%であった。また、「紅斑」、「浸潤・肥厚」、「鱗屑・痂皮」の各皮膚所見とも、塗布開始2週間後より有意な改善が認められた（ $p<0.001$ ：一標本 Wilcoxon 検定）。

安全性では、死亡例はなかった。重篤な有害事象として、脳梗塞が1例見られ、治験薬との因果関係は「たぶん関連なし」とされた。局所性副作用は3例（3.8%）5件（掻痒2件、発赤1件、刺激感2件）が発現したが、全身性副作用の発現は認められなかった。血清カルシウムが11.3mg/dLまで上昇し中止基準に該当したため中止した症例が1例あり、その他治験薬と関連性が否定できない臨床検査値の異常変動は尿蛋白陽性化の1例とされた。その他、臨床検査値では大きな異常はなかった。

以上より、タカルシトール軟膏（20 μ g/g）は strong 又は very strong のステロイド外用剤で明らかな改善傾向が認められない乾癬皮疹に対して、有効かつ安全な薬剤であると申請者は考えた。

トー2 審査センターでの審査の概要

審査センターでは審査の経緯について、以下のようにまとめた。

トー2ー1 本剤の臨床的位置付けについて

・低濃度製剤（既承認製剤、タカルシトール軟膏（2 μ g/g））と高濃度製剤（申請製剤、タカルシトール軟膏（20 μ g/g））の存在意義及び使い分けについて

審査センターでは、低濃度製剤と高濃度製剤の 2 つの製剤を医療現場に供給する意義、使い分けについて尋ねた。

申請者は、外用剤による乾癬治療にはさまざまな選択肢があるものの、①頭部、顔面は一般に薬剤の吸収が良いので、低濃度製剤、ステロイド外用剤（顔面は medium 以下）が、②体幹、四肢はステロイド外用剤やビタミン D₃ 外用剤が選択されると説明した。そして、本剤による治療は、①、②で選択した薬剤による治療効果が認められない場合、本剤による治療で寛解又は略治が見込まれる場合、難治性の乾癬と医師が判断できる場合であると回答した。また、申請者は、低濃度製剤の有用性として、発売以後、豊富な使用経験が蓄積され軽度～中等度の乾癬皮疹へのファーストラインの薬剤として使用され、また、低濃度製剤に起因する高カルシウム血症は報告されておらず、頭部・顔面など刺激性を生じやすい部位への問題もなく使用され、その高い安全性の面からシクロスポリンやエトレチナート等内服療法との併用薬として用いられていると回答した。そして、高カルシウム血症のおそれがある患者、腎機能が低下しているおそれのある患者、シクロスポリン等の腎機能へ影響を与える薬剤を長期間使用していた患者あるいは併用している患者、又はビタミン D₃ 外用剤は高濃度化により刺激性が生じた患者には、安全性の面から従来の製剤（低濃度製剤）の方が適していると考えられると回答した。

審査センターではこの回答を妥当と考えるが、高濃度製剤が安全性上問題なければ、軽度、中等度の乾癬皮疹に対しても使用でき、低濃度製剤に比べ、治療期間が短くなることも考えられることから、専門委員の意見を参考に最終的には判断したい。

・難治性の定義について

効能・効果に用いられている「難治性」という表記について十分な定義がなされていないと思われたため、審査センターは「難治性」の説明を求めた。

申請者は、乾癬皮疹は、真皮から表皮内への好中球浸潤という炎症反応と、表皮細胞の異常増殖と角化不全による表皮の肥厚という 2 つの面を有し、乾癬皮疹の皮膚所見の「浸潤・肥厚」がそれを示しているとし、浸潤・肥厚が著しい皮疹が一般的に難治性（治りにくい又は既存の外用剤等に抵抗性）の皮疹だと判断すると回答した。そして、皮膚科専門医は、多くの乾癬患者を診てきた経験及び当該患者の皮疹治療歴をもとに、その皮疹の色、形、触診等の皮膚所見から難治性を判断していると回答した。また、アトピー性皮膚炎等の皮膚科疾患と異なり、乾癬は患者のほとんどが皮膚科専門医の治療を受ける疾患であり、難治性の乾癬の皮疹を医師は判断できると思われると回答した。

審査センターでは、回答内容は妥当と考えるが、「難治性」という表記の妥当性などについて専門委員の意見を参考にしたいと考えている。

・低濃度製剤と高濃度製剤の効能・効果の違いについて

既に承認されている低濃度製剤の効能・効果は「乾癬、魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色皰糠疹」であるが、本剤における効能・効果は「尋常性乾癬」であることから、審査センターでは両製剤の効能・効果の違いを尋ねた。

申請者は、一般的に「乾癬」といった場合に「尋常性乾癬」が 90%以上を占めており、今回の臨床試験が尋常性乾癬を対象としていたことから、高濃度製剤の効能・効果は尋常性乾癬としたと回答した。また、低濃度製剤が適用を有する乾癬以外の疾患である魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色皰糠疹は比較的稀な疾患であり、

であり、これらの疾患の適応取得は今後の課題としたいと回答した。

審査センターでは、提出された臨床試験の範囲から考えて、申請された効能・効果自体は妥当と考えるが、低用量製剤と高用量製剤における効能・効果の違いが医療現場に及ぼす影響については、専門委員の意見を参考にしたいと考えている。

トー2ー2 有効性について

・各試験で用いられた主要評価項目の違いについて

臨床試験において用いられた主要評価項目は、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、臨床薬理試験、第Ⅲ相ステロイド外用剤難治部位に対する臨床試験では「全般改善度」が、第Ⅲ相左右比較試験では「皮膚所見の合計点」が、長期投与試験では「PASI スコア」が用いられたことから、審査センターでは各項目の妥当性と設定根拠及び関係について尋ねた。

申請者は、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、臨床薬理試験で全般改善度を用いたことについては、「紅斑」、「浸潤・肥厚」、「鱗屑・痂皮」と面積を総合的に考慮した全般改善度が従来から皮膚科における外用剤の有効性の評価に用いられており、専門の医師が皮疹の状態を総合的に勘案して皮疹の改善の程度を評価するために適切であると回答した。第Ⅲ相二重盲検左右比較試験で、皮膚所見の合計点を用いたことについては、試験計画の際に、プライマリーエンドポイントの再検討を行い、皮膚所見の合計点数をそのまま用いた方が、再現性、一致性が得られると判断したと回答した。そして、難治部位に対して皮疹を限定し、比較を行う試験のエンドポイントとして面積のパラメータは必要ではないと回答した。第Ⅲ相長期投与試験で、PASI スコアを用いたことについては、全身の皮疹を対象とするため、面積パラメータを考慮できる PASI スコアが適切な評価ができると考えたと回答した。第Ⅲ相ステロイド外用剤難治部位に対する臨床試験で、全般改善度を用いたことについては、頭部、体幹、上肢、下肢等複数の部位にまたがる被験部位が想定され、「皮膚所見の合

計点数」に皮疹面積を考慮した評価方法が必要であるため、「全般改善度」による評価が適切であると考えたと回答した。また、申請者は評価項目間の関係に関し、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相左右比較試験、ステロイド外用剤難治部位に対する試験における全般改善度と皮膚所見の合計点数の変化量を対応させた表を、長期試験については全般改善度と PASI スコアの変化量の値を対応させたグラフを示した。Spearman の順位相関係数の値はそれぞれ 0.87、0.79、0.78、0.61 であった。

審査センターは、全般改善度と皮膚所見の合計点数の変化量の値を対応させた表、全般改善度と PASI スコアの変化量についての散布図から、全般改善度のやや軽快、かなり軽快、著しく軽快、治癒では、不変、悪化に比べ皮膚所見の合計点数や PASI スコアのばらつきが大きいことから、専門医が評価する全般改善度は、単に皮膚所見で見られる項目のみの評価とはなっておらず、申請者の主張するように面積パラメータの影響等が考慮されているようであるものの、順位相関係数が示すように全般改善度の改善に伴い皮膚所見の合計点数の変化量も改善されていることを確認することで、2つの評価指標間で評価の方向が変わるほど大きな違いは生じていないと判断した。

また、審査センターは、第Ⅲ相二重盲検左右比較試験で用いた主要評価項目である皮膚所見の合計点数の変化量を用いて、後期第Ⅱ相試験、長期投与試験、ステロイド外用剤難治部位に対する評価を行うように申請者に求めた。この回答から、基本的には、検定結果が変わらなかったこと、及び提出された合計点数の変化量は中心がおおよそ－6～－8 の分布であることについて再現性があることが確認できたため、審査センターは、第Ⅲ相左右比較試験で得られた有効性の結果を認めてよいものと判断している。

・皮膚所見の合計点数について

第Ⅲ相二重盲検左右比較試験等の試験で、評価項目が皮膚所見の合計点数の評価には「皮膚所見及び全般改善度判定基準写真」を用いて実施がなされているが、写真を用いた評価が具体的にはどのように行われていたのかが申請資料には示されていないため、審査センターは、「皮膚所見及び全般改善度判定基準写真」の提出を求めるとともに、その写真の使い方や研究会などにおける治験責任医師及び治験分担医師への判定方法の説明の仕方について尋ねた。

申請者は、「皮膚所見及び全般改善度判定基準写真」を提出し、本基準については第Ⅲ相二重盲検左右比較試験に関する研究会で説明を行い、各施設で治験が開始される前に、モニターが治験責任医師及び治験分担医師に本基準写真の内容の詳細を説明し、各皮膚所見の評価と全般改善度の判定は本基準に基づいて行うように説明したと回答した。また、この基準は、治験責任医師及び治験分担医師に提供した治験計画書をまとめた医師用ファイルに入れ、治験実施中は観察日ごとに参照できるように配慮したと回答した。

審査センターではこの回答を了承した。

・初期の状態の違いの影響と実際に投与された量の影響について

各臨床試験の有効性の評価には、評価項目が初期の状態からどれほど改善したのかを示す尺度が用いられており、実際に投与された量の違いがどの程度結果に影響を与えるのかが明確ではなかったため、審査センターでは第Ⅲ相二重盲検左右比較試験、長期投与試験、ステロイド外用剤難治部位に対する試験について初期の状態、実際に投与された量、効果（変化量）の関係を図や表で示し、考察するように求めた。

申請者は、全体としては、初期の状態と皮膚所見の合計点数（又は PASI スコア）の変化量には相関があり、初期の状態が悪いほど変化量が多い（改善した）傾向が見られたが、終了時の状態と初期の状態には強い相関が見られなかったと回答した。そして、薬剤使用量と初期の状態、実際に用いた量と効果（変化量）の関係に関しては、明確な関連性はないと判断したと回答した。

審査センターは、特に開始時の PASI スコアと総薬剤使用量のグラフからは、開始時の状態がそれほど悪くないにも関わらず薬剤使用量の多い症例が存在しているために、これらの症例についての考察を求めた。

申請者は、薬剤使用量が 1500g 以上の症例 41 例のうちで PASI スコアが 20 未満であった 17 例について、他の 98 例と比べたが、PASI スコアと面積の推移について異なる特徴は見出せなかったと回答した。これら 17 例では試験（塗布）期間中継続してほぼ 10g/日の塗布が行われ、この理由は尋常性乾癬が慢性の難治性疾患で対症療法しかなく、寛解と再燃を繰り返す疾患であるため皮疹が改善し面積が減少しても、患者が皮疹の再燃を恐れて当初の量で塗布を継続したのではないかとと思われると回答した。

審査センターは、このような患者に対して治験依頼者及び治験責任医師が適切に指導するようにすべきであったと考える。しかし、このことが本剤の有効性評価に影響を及ぼすものではないと判断する。

トー２－３ 安全性について

・最大用量の設定根拠について

添付文書には「１日投与量はタカルシトールとして 200 μ g を上限とすること」と最大投与用量が記載されている。審査センターは、この設定根拠と、長期に使用した場合の安全性について尋ねた。

申請者は、非臨床試験における全身性の有害事象は高カルシウム血症に基づくものと考え、血清カルシウム値の上昇を惹き起こさない最大安全投与量を推定することとした。まず、25 名の慢性透析患者を対象としたタカルシトールの経口投与試験では、タカルシトールを 2 μ g/日の 3 週間投与後、血清カルシウム値の有意な上昇は見られなかったが、4 μ g/日の 3 週間投与後、血清カルシウム値の有意な上昇が見られ、一方で、5 名の乾癬患者に ^3H 標識したタカルシトール軟膏（4 μ g/g）を塗布した場合の経皮吸収率は 0.6%以下と推定したとした。そして、タカルシトールの経口投与した際の吸収率を 70%と仮定すると、血清カル

シウム値に影響を与えないタカルシトール量は

$$2\mu\text{g}/\text{日} \times 70\% = 1.4\mu\text{g}/\text{日}$$

で、血清カルシウム値に影響を与えないタカルシトール経皮投与量は

$$1.4\mu\text{g}/\text{日} \div 0.6\% = 230\mu\text{g}/\text{日}$$

となることから、第 I 相試験の開始用量を 120 $\mu\text{g}/\text{日}$ とし、血清カルシウムの上昇に留意しつつ 200 $\mu\text{g}/\text{日}$ まで実施したとした。また、長期投与試験における治験期間中の薬剤総使用量を 500g 未満、500g 以上 1000g 未満、1000g 以上 1500g 未満、1500g 以上の症例に分けて検討を行った結果、タカルシトール、 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 及び intact PTH に薬剤の総使用量との関連が認められたが、血清カルシウムには総使用量との相関が見られなかったことより、200 $\mu\text{g}/\text{日}$ の塗布量の範囲では腎機能が低下している患者や相互作用のある可能性のある薬剤について注意すればカルシウムの恒常性は維持できると考えると回答した。

上記の申請者の説明には根拠となったデータが示されていなかったため、審査センターでは計算の参考とした論文の提出を求めた。

申請者は、血清カルシウムのデータとして、

- ・ Orimo, H., Vitamin D Basic Research and its Clinical Application, 1247-1255, (1979)

を提出し、審査センターは血清カルシウム値に影響を与えないタカルシトール量を 2 $\mu\text{g}/\text{日}$ とした成績を確認した。また、申請者は 2 $\mu\text{g}/\text{日}$ とした成績を経皮吸収データとして、

で行われた 5 名の乾癬患者にタカルシトール軟膏 (4 $\mu\text{g}/\text{g}$) を 1.5g/day、8 日間繰り返し塗布した成績として

・

を提出し、経皮吸収率は、5 例中で最も累積尿中排泄率が高かった 0.273%と、定量下限量が糞中に排泄され続けたと仮定した場合に推定される累積糞中排泄率の和が 0.534%となったことから 0.6%以下と推定したと回答した。

審査センターではこの回答を了承した（二項を参照のこと）。

・1 日投与量の上限について

広い範囲でも 1 日投与量の上限は 10g で十分であるとのことから、審査センターでは現在行われている長期試験における使用例を尋ねた。

申請者は、長期試験の 54 週での一日投与量の平均値と PASI スコアの平均値のグラフを回答として提出した。投与量の平均値の経時変化はおよそ 6~8g であり、減少する傾向が見られ、54 週時点での投与量は、約 6g であった。

審査センターでは、提出された結果を確認し、了承した。

・腎機能低下を有する症例に対する安全性について

長期試験では、腎機能低下を有する患者へ本剤を投与することで血清カルシウムの上昇する可能性が示唆されていたため、審査センターは、この試験で本剤を投与する前に腎機

能低下があった症例について、安全性の評価を再度行うように求めた。

申請者は、腎機能低下の可能性のある 29 症例について、腎臓内科、カルシウム代謝、皮膚科の専門医に評価を依頼したところ、専門医の評価の主なものは、以下のものであったと回答した。

- ① 腎機能低下の程度が軽度であっても血清カルシウム値の上昇が認められる症例がある
- ② 血清カルシウム値が上昇したと考えられる 3 例は全て薬剤が 1 日あたり最大量 10g/日であるので注意が必要である
- ③ 血清カルシウム値上昇は高齢者には限らない
- ④ シクロスポリン等により腎機能低下が疑われる患者へは本剤の投与前に検査を実施することが望ましい
- ⑤ シクロスポリンを併用している患者では腎機能低下の可能性があるので、シクロスポリンを併用注意薬とすべきである
- ⑥ 添付文書の併用注意欄に「カルシウム代謝に影響を与える製剤」を追加した方がよい
- ⑦ 「大量投与」と「過量投与」の表現を使い分けるべきである

申請者はこれらの意見に基づき、添付文書の慎重投与欄の記載を「中等度以上に腎機能が低下している患者」を、「腎機能が低下している患者」と改め、重要な基本的注意、併用注意薬の欄にシクロスポリンの使用についての記載を追加した。

審査センターでは、添付文書の併用注意欄の「カルシウム代謝に影響を与える製剤」について、具体的な薬剤を示し、添付文書に反映するように求めた。

申請者は、「カルシウム代謝に影響を与える製剤」にはカルシウム製剤以外のポリアクリル酸のカルシウム塩等も含めており、「カルシウム代謝に影響を与える製剤」と「カルシウム製剤」では区別があいまいなため、「カルシウム含有製剤」とまとめ、「乳酸カルシウム」、「沈降炭酸カルシウム」等を記載したと回答した。

審査センターでは申請者が提出したデータを確認し、腎機能低下を有する可能性のある 29 症例についての申請者側専門医の評価と腎機能障害患者に対する添付文書での記載について妥当と考えるが、専門委員の意見を参考にして判断したいと考えている。

・乾癬悪化の可能性について

長期投与試験で生じた副作用の症状は乾癬の症状と類似しているため、審査センターはこの試験の症例の中で薬剤投与中止例について乾癬症状の悪化が見られていないか尋ねた。

申請者は、長期投与試験の局所性副作用の中で、乾癬で見られる症状である掻痒と発赤（紅斑）が発現した症例は 8 例あり、3 例はそのまま塗布が継続され、副作用発現後の全般改善度では悪化せず、残り 5 例のうち 4 例の副作用発現後の全般改善度は不変もしくはやや軽快以上で、また乾癬皮疹のいずれの皮膚所見においても悪化していなかったと回答した。また、開始時と比較し紅斑の点数のみの上昇が見られ、全般改善度が悪化している他の 1 例について、申請者は、医学専門家に意見を聴取した結果、副作用と判断されたこと

が妥当であったとのことから、副作用の発現は乾癬症状の悪化ではなかったと判断すると回答した。

審査センターでは提出されたデータを確認したうえで了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績で試験計画からの逸脱等）があったが、審査センターとしてはその報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断する。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構による GCP 実地調査の結果、適合であり、審査センターとしては承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断する。

4. 総合評価

以上より、審査センターでは、提出された資料について検討を行った結果、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 14 年 5 月 13 日作成

1. 申請品目

[販売名]	ボンアルファハイ軟膏 20 μ g/g (ボンアルファ H 軟膏 20 μ g から変更)
[一般名]	タカルシトール
[申請年月日]	平成 12 年 11 月 15 日
[申請者]	帝人株式会社

2. 審査内容

審査センターは、審査報告 (1) をもとに専門にかかわる委員の意見を求めた。委員との協議を含めた審査結果を報告する。

規格及び試験方法に関して

類縁物質の規格値限度値について、申請者は、安定性試験における I-5 の高値をふまえた値としていたが、その後の検討により、この高値は試料を保存庫から取り出して分析するまでの曝光の影響によるものと推測されたため、これらの値を除いて類縁物質の規格限度値を再度見直し、限度値が改められた。

審査センターは、これを了承した。

安定性に関して

製剤の長期保存試験（アルミニウム製チューブあるいは製ボトル/25°C /60%RH/遮光/39 カ月）の成績が、申請者より追加提出された。

審査センターは、類縁物質の規格値の設定根拠として、申請者は安定性試験において本試験方法の精度を超えるばらつきが認められたことを挙げているが、長期保存試験の 6 カ月の値は全体に他の時点での測定値と比較して高くなっており、この時点の試験に問題があったと推定されることから、室内再現精度の検討において本試験方法のばらつき幅が十分評価されていない可能性があり、再度十分な精度を有しているか見直すことが必要と考えた。そこで、審査センターは申請者に、6 カ月時点で類縁物質 I-5 に異常値が見られた原因を明らかにするとともに、試験方法の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、本剤の長期保存試験及び加速試験における類縁物質 I-5 の最大値をロット及び包装形態ごとにまとめた結果、製ボトル入り製剤はチューブ入り製剤に比べ I-5 の最大値が全般に大きかったことが判明したと回答した。また、この原因として、I-5 は光照射において特異的に生成すること、及び製ボトルの %であることから、試料の取り扱い時の曝光が考えられると回答し、特に、ボトル入り製剤で I-5

の高値が保存 6 カ月と 36 カ月に集中していることについては、試料を保存庫から取り出して分析するまでの曝光によるものと推定した。

審査センターは、製ボトル入り製剤では、紙箱から取り出した後、短時間のうちに主薬の光分解が進行することが予測されるのであれば、紙箱から取り出して保管した場合の安定性確保の方法について検討する必要はないか、説明を求めた。

申請者は、ボトル入り製剤については紙箱から取り出して保管する場合には遮光する旨の注意喚起をする必要があると考えるが、医療現場における必要性について検討した結果、当面は生産しないこととしたと回答した。

これに対し審査センターは、現時点では製ボトル入り製剤が紙箱から取り出された後の安定性は保証できないと考え、製ボトルを容器として使用する場合には、容器の改良等を行ったうえで改めて光安定性試験を実施し、安定性を確認する必要があると判断した。加速試験及び長期保存試験のその他の項目については、試験期間中品質に影響する変動は認められなかったことから、申請者が設定した製剤の貯蔵方法及び有効期間（遮光した気密容器で 3 年）は妥当であると判断し、これを了承した。

臨床試験の成績に関して

「難治性の皮疹」との表記の妥当性について

審査センターは、効能・効果に用いられている「難治性」との表記について、臨床上問題はないか専門委員に尋ねた。

専門委員は、尋常性乾癬の診察にはほとんどの場合、皮膚科を専門とする医師があたると思われ、皮膚科医にとって「難治性の皮疹」の診断は比較的容易であるため、特に問題はないと考えたと述べた。

審査センターはこれに同意し、「難治性の皮疹」との表記を了承した。

低濃度製剤と高濃度製剤（本剤）の存在意義及び使い分けについて

審査センターは、タカルシトールを有効成分とする薬剤として、難治性ではない通常の皮疹等を対象とする低濃度製剤と難治性皮疹等を対象とする高濃度製剤（本剤）が存在する点に関し、両製剤を臨床現場に供給する意義について、専門委員の見解を求めた。

専門委員は、本剤は難治性皮疹等に有用な薬剤であり、中等度及び軽度の症例に対する有効性及び安全性が評価されているのは低濃度製剤だけであること、治りにくい皮疹であっても副作用等の観点から本剤が使用できない場合には低濃度製剤が使用される可能性があることを考慮すると、低濃度製剤と本剤は補完しあって適切に使用されと考えられ、両製剤を臨床現場に供給する意義はあると述べた。審査センターは専門委員の意見に同意した。

低濃度製剤と高濃度製剤（本剤）の効能・効果の違いについて

審査センターは、低濃度製剤と高濃度製剤（本剤）では効能・効果が異なること、本剤が有していない「魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色秕糠疹」について申請者は今後の課題としていることについて、専門委員の見解を求めた。

専門委員は、本剤が現時点で「魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色秕糠疹」の効能・効果を有していなくても、医療現場での混乱は少ないと思われると述べた。審査センターは専門委員の意見に同意し、申請者に対し、今後の対応について尋ねた。

申請者は、
については二重盲検比較試験を、
についてはオープン試験をそれぞれ実施し、本剤の効能・効果を追加する予定であると回答した。

審査センター及び専門委員は、これを了承した。

顔面に塗布した場合の安全性について

審査センター及び専門委員は、本剤を顔面等吸収の良い部位に塗布した場合の安全性について申請者に尋ねた。

申請者は、次のとおり回答した。顔面・頭部を被験部位とした症例 83 例のうち 10 例で局所性副作用が認められ、これら 10 例はすべて長期投与試験の症例であったため、長期投与試験成績について、顔面・頭部を被験部位に含む 74 例（顔面・頭部群）と含まない 80 例（体幹・四肢群）に分けて検討した。局所性副作用の発現率は顔面・頭部群 10 例（13.5%）、体幹・四肢群 6 例（7.5%）であり、顔面・頭部群のうち顔面・頭部と体幹・四肢に局所性副作用が発現した症例はそれぞれ 8 例（10.8%）と 2 例（2.7%）であり、顔面・頭部に副作用が多く認められた。しかし、両群で部位別の副作用発現頻度を比較すると、体幹・四肢群で体幹・四肢に局所性副作用が発現した症例は 6 例（7.5%）であり、顔面・頭部群で顔面・頭部のみに発現した症例は 5 例（6.8%）であり、顔面・頭部での局所性副作用の発現頻度が特に高いとはいえない。また、血清補正カルシウム、intact PTH、 $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ の推移を顔面・頭部群と体幹・四肢群で比較すると、体幹・四肢群よりも顔面・頭部群で、38 週～54 週までの血清補正カルシウムが高い値を示したが、その変動幅は約 0.1mg/dL と小さく、38 週以降に増加する傾向は見られなかった。その他のカルシウム代謝パラメータについては、両群の間に差は認められなかった。以上より、顔面・頭部へ本剤を塗布した場合の安全性に問題はないと判断する。

審査センターは、顔面・頭部に塗布し、局所性副作用が見られた 10 例の詳細を確認し、顔面・頭部の副作用は軽度の刺激感やヒリヒリ感、掻痒感が多く、また、添付文書上、このような症状が強い場合には中止するよう指導されていることを考慮し、顔面・頭部へ本剤を塗布することの安全性に特段の問題はないと判断し、これを了承した。

腎機能低下を有する症例に対する安全性について

審査センターは、腎機能が低下している患者に対する注意喚起の必要性及び添付文書上

の記載の妥当性について、専門委員の意見を求めた。

専門委員は、腎機能障害患者に対する一般的注意は当然必要であり、加えて、併用投与が予想される薬剤のなかでカルシウム代謝に影響を与える薬剤の名称を具体的に情報提供することが重要と考えられ、これらの観点から添付文書上の記載は妥当であると述べた。

審査センターはこれに同意した。

3. 名称

本剤の販売名について、医療事故防止の観点から表示方法を改め、申請時の「ボンアルファ H 軟膏 20 μ g」から「ボンアルファハイ軟膏 20 μ g/g」に変更するとの見解が申請者より示され、審査センターはこれを了承した。

4. 総合評価

以上の審査をふまえ、審査センターは提出された申請内容について、効能・効果を以下のように適切な表現に修正したうえ、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本剤は新用量医薬品であるため、再審査期間は4年が妥当であるとする。また、毒薬及び劇薬に関する指定内容の変更に伴い、製剤は毒薬から除外され劇薬に該当すると判断した。

<効能・効果>

尋常性乾癬（ただし、他の外用療法で十分な効果が認められない皮疹、あるいは難治性の皮疹）

5. 審査報告（1）の修正

審査報告（1）を以下のとおり修正する。

本審査報告書 での該当箇所	誤	正（下線：修正部分）
5 頁、3 行目	種々のタカルシトール濃度（ μ g/g）の製剤	種々のタカルシトール濃度（ <u>μg/g</u> ）の製剤
5 頁、13 行目		
6 頁、8 行目	可逆的熱変異体であるプレ体	可逆的熱 <u>異性</u> 体であるプレ体
8 頁、34 行目	$10^{-11} \sim 10^{-7}$ mol/L で	$10^{-10} \sim 10^{-7}$ mol/L で
11 頁、22 行目	検出されなかった症例群（104 例）	検出されなかった症例群（ <u>107</u> 例）
11 頁、27 行目	非検出群（46.3%）	非検出群（ <u>46.7</u> %）

12 頁、6 行目	難治性の尋常性乾癬の患者を対象に、計 9 試験が実施され評価資料として提出された。	難治性の尋常性乾癬の患者を対象とした 6 試験が実施され、 <u>計 9 試験の結果が</u> 評価資料として提出された。
14 頁、7 行目	I 群としてタカルシトール軟膏 (2μg/g) 2 回/日 (A 群、右側) とタカルシトール軟膏 (20μg/g) 1 回/日 (B 群、左側)、II 群としてタカルシトール軟膏 (2μg/g) 2 回/日 (C 群、右側) とタカルシトール軟膏 (20μg/g) 2 回/日 (D 群、左側)	I 群としてタカルシトール軟膏 (2μg/g) 2 回/日 (<u>A 群</u>) とタカルシトール軟膏 (20μg/g) 1 回/日 (<u>B 群</u>)、II 群としてタカルシトール軟膏 (2μg/g) 2 回/日 (<u>C 群</u>) とタカルシトール軟膏 (20μg/g) 2 回/日 (<u>D 群</u>)
14 頁、12 行目	0～4 の 5 段階に点数付けするスコアを用いて評価された	0～4 の 5 段階で <u>評価された</u>
15 頁、19 行目	0～4 の 5 段階に点数付けするスコアを用いた	0～4 の 5 段階で <u>評価された</u>
16 頁、31 行目	有効性の評価項目は全般改善度及び有用度とされた。	有効性の評価項目は <u>全般改善度</u> とされた。
16 頁、32 行目	0～4 の 5 段階に点数付けするスコアを用いて評価された	0～4 の 5 段階で <u>評価された</u>
17 頁、15 行目	1α,25-(OH) ₂ D ₃ は 7 例中 2 例で低下	<u>ステップ 1、ステップ 2 を通じて、</u> 1α,25-(OH) ₂ D ₃ は <u>14 例中 5 例</u> で低下
17 頁、34 行目	0～4 の 5 段階に点数付けするスコアを用いて評価される	0～4 の 5 段階で <u>評価される</u>
19 頁、10 行目	(p<0.001、1 標本 t 検定)	(p<0.001、1 標本 <u>Wilcoxon</u> 検定)
20 頁、15 行目	0～4 の 5 段階に点数付けするスコアを用いて評価された	0～4 の 5 段階で <u>評価された</u>