

## イ．起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

### 目 次

1．起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
2．特徴及び有用性	13
3．特許状況	14
4．外国における使用状況	14
5．一般的名称	15
6．同種同効品一覧表	15

## イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

### 1．起原又は発見の経緯及び開発の経緯

#### (1) 起原又は発見の経緯

ビタミンD<sub>3</sub>は生体内で代謝活性化され、カルシトリオール(1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>、以下1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と略する)となり、全身的なカルシウム調節作用を発現することが知られている。更に、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に対する特異的蛋白受容体がカルシウム代謝に直接係わる臓器・組織以外にも存在することが明らかになっている<sup>1)</sup>。

従来ビタミンD<sub>3</sub>の合成組織としてのみ考えられていた皮膚組織にも1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の受容体が存在し<sup>2)</sup>、カルシトリオールが表皮細胞に対して分化誘導作用及び増殖抑制作用を示すことが示唆された<sup>3)</sup>。

乾癬は表皮において基底細胞から角質細胞への分化過程が極めて短期間に行われ、未分化の表皮細胞の増殖を示すことが疾患の特徴であり、森本らは活性型ビタミンD<sub>3</sub>の内服あるいは外用が乾癬治療に有効であると報告している<sup>4)5)</sup>。

帝人株式会社生物医学研究所では昭和47年以来ビタミンD<sub>3</sub>類縁体の研究開発を行い、タカルシトール(1,24(R)-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、開発記号:TV-02)の合成に成功した。タカルシトールはin vitroにおいて表皮細胞に対する分化誘導、増殖抑制作用を有し、その活性は1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>とほぼ同等でありながら<sup>6)</sup>、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と比較して吸収後血中より速やかに消失する事が明らかにされた<sup>7)8)</sup>。これらの特長からタカルシトールは乾癬等の角化症の治療に外用剤として優れた特性を有することが期待され、昭和 年 から活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用剤として世界に先駆けて臨床試験が開始された。

活性型ビタミンD<sub>3</sub>は強力な生理活性作用を有することから、臨床試験は特に安全性を考慮して行われ、その結果、乾癬等の角化症に対して、2 µg/gの濃度でstrongクラスのステロイド外用剤と同等の有効性を示し、かつ副作用の少ない外用剤であることが確認され、平成5年医療用医薬品ボンアルファ®軟膏(タカルシトール2 µg/g含有)として製造承認を受けた(承認番号05AM第0541号)。上市以来、多くの乾癬患者において使用され、良好な治療効果を得、主に軽症例、中等症例に使用されている。平成 年 月 日に再審査申請を行った。

また、使いやすく、使用部位に応じた製剤としてクリーム剤(ボンアルファ®クリーム:タカルシトール2 µg/g含有)及びローション剤(ボンアルファ®ローション:タカルシトール2 µg/g含有)が、それぞれ平成8年12月(承認番号20800AMZ10311000)及び平成11年9月(承認番号21100AMZ00646000)に医薬品製造承認を受け販売している。

なお、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年9月19日 医薬発第935号 厚生省医薬安全局長通知)に従って、販売名変更のための代替新規申請を行い、平成13年7月に承認された。これにより販売名を、ボンアルファ®軟膏、ボンアルファ®クリーム、ボンアルファ®ローションから、それぞれボンアルファ®軟膏2 µg、ボンアルファ®クリーム2 µg、ボンアルファ®ローション2 µgに変更した(承認番号21300AMZ00575000、21300AMZ00576000、21300AMZ00577000)。

## (2) 開発の経緯

### 1) 乾癬治療の現状

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、大小様々な大きさで全身に分布する。特に、頭部、体幹、外的刺激を受けやすい肘、膝、外陰部に好発し、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点が多く、詳細は必ずしも明らかにされていない。乾癬は、臨床症状から見て尋常性乾癬、滴状乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の5つのタイプに分類され、尋常性乾癬が約90%を占める<sup>9)</sup>。日本乾癬学会の疫学調査によると、発症年齢は20歳から50歳と壮年層を中心にほぼ対称的な分布がみられる。壮年層の患者で乾癬皮疹が広範囲に分布する患者の場合には、治療のため外用剤を1日2回以上塗布することが大きな負担となっていること等から社会生活を考慮した治療が求められる。特に露出部に皮疹があるような場合の治療方針は患者のQOLの維持が重視される。

乾癬治療は、活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用剤やステロイド外用剤による外用療法、PUVA療法やUVB療法などの光線療法、又はエトレチナートやシクロスポリンなどの内服剤による内服治療が、皮疹の重症度などに応じ単独あるいは組合せて用いられる。活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用剤とステロイド外用剤からなる外用療法は、軽症から中等症例の治療の中心であり、また、重症例においては内服療法や光線療法に併用して使用される。また、乾癬の外用療法では、治療の副作用をできる限り抑え、治療の最大限の効果を引き出すように努めるため、複数の薬剤を使い分けるのが一般的である。皮膚科医は個々の外用剤の特徴を考慮しながら乾癬皮疹の状態、重症度、部位、過去の治療歴及び治療効果に応じて、必要であれば数種類の外用剤を処方し、塗布指導を行い、患者は医師の指示に従い薬剤を使い分けている。

活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用剤（ボンアルファ<sup>®</sup>軟膏）とステロイド外用剤の特徴を表I-1に示した。ステロイド外用剤は、抗炎症作用による速やかな効果の発現が得られることから乾癬治療で重要な薬剤であるが、この治療に対し抵抗性を有する難治な皮疹が存在することが知られている。また、ステロイド外用剤には反復使用により徐々に効きが悪くなる性質（タキフィラキシー；慣れ現象）があり、漫然と投与を続けると薬効の強いステロイド外用剤への変更を余儀なくされることもあり、適切なランクのステロイド外用剤の選択が重要である。ステロイド外用剤は塗布中止後にリバウンドによる皮疹の悪化がみられることがあり、また皮膚萎縮等の副作用の問題から使用は短期にとどめ、活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用剤に切り替えていくことが推奨されている。

表イ - 1 乾癬治療における活性型ビタミン D<sub>3</sub>外用剤とステロイド外用剤の特徴

項目	活性型ビタミン D <sub>3</sub> 外用剤	ステロイド外用剤
主作用	表皮細胞の分化誘導、増殖抑制	皮膚の炎症を抑制
効果の発現	緩徐	速やか
寛解後の再燃までの期間	長い	短い
安全性	高い安全性 (ステロイド外用剤に見られるような皮膚萎縮等の副作用がない)	副作用が問題となる。 局所性副作用として皮膚萎縮、酒さ様皮膚炎、など。 全身性副作用として多量または長期使用時に副腎機能低下など(小児に対する大量使用は成長障害)。
その他	タキフィラキシー(慣れ現象)、塗布中止後のリバウンドによる悪化が起きにくい。	薬効にランク(strongest, very strong, strong, mediumまたはmild, weak)があり、使い分けを行う。 顔面にはmediumまたはmild以下。 ランクが高いほど、副作用も強い。 長期使用時タキフィラキシーをおこし、強い薬剤でないと効果が得られなくなることがある。また、ステロイド塗布中止後のリバウンドによる皮疹の悪化が問題である。

## 2) TV-02 軟膏 (20 µg/g) の開発

ボンアルファ外用剤は、表皮細胞の分化誘導・増殖抑制により皮疹が改善されること、ステロイド外用剤に見られるような皮膚萎縮等の副作用がないこと、タキフィラキシーや塗布中止後のリバウンドによる悪化が起きにくいこと、寛解期間が長いこと、並びに他の療法との併用で制限が少ないことなど、慢性の難治性疾患である乾癬の治療において利点が認められている。特に長期間安全に使用できることや、strong以上のステロイド外用剤が使用できない顔面等で有効性が高い点で有用である。

しかし、ボンアルファ®軟膏の治療経験が蓄積されるに従って、ボンアルファ®軟膏において治りにくい(効果発現が緩徐で十分な効果がみられない又は難治)皮疹の存在が、ステロイド外用剤に難治な皮疹の存在と同様に明らかとなってきた。このような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して有効な外用剤の開発が期待された。

帝人株式会社ではボンアルファ®軟膏の開発後も、種々の疾患へのタカルシトールの適応の可能性を非臨床薬効薬理試験により探索的に追求してきた。その結果、タカルシトール原体の有する作用として、新たに平成 年 に皮膚における炎症の抑制作用を、平成 年には

を見出した。更に、軟膏基剤中に含有されるタカルシトールの濃度を高めることにより、炎症の抑制作用や表皮の分化・増殖に対する作用が増強されることも明らかになった。これらのことから、タカルシトールの濃度を高めることにより、上記の既存の外用療法で十分な効果が認められない乾癬皮疹に対しても有効な可能性があると考え、高濃度製剤の開発に着手した。

高濃度製剤の製剤化検討は平成 年 月より開始しており、その結果ボンアルファ®軟膏と を用いて、 放出試験で線形性が保たれることが明らかとなったため、

を用いて製剤の高濃度化を図ることとした。

#### 非臨床試験

高濃度製剤は、既に臨床で使用されているボンアルファ®軟膏（軟膏 1g 中に有効成分タカルシトール 2 µg を含有）の有効成分のみが増量された高濃度製剤であり、基剤等の処方に変更されていない。また、投与経路も既承認薬であるボンアルファ®軟膏と同一であることを考えると、高濃度製剤の安全性及び体内動態は、ボンアルファ®軟膏申請時に実施した非臨床試験成績と基本的に同等と結論した。しかしながら、タカルシトールの含量を増量した場合の局所での刺激性及び吸収並びに代謝については検討されていない。そこで非臨床試験においては、有効成分であるタカルシトールの濃度を上昇させたときの影響について動物を用いて検討した。

毒性試験：平成 年 月より皮膚一次刺激性試験（ウサギ）、光毒性試験（モルモット）、4 週間累積皮膚刺激性試験（ウサギ）、皮膚感作性試験（モルモット）、皮膚光感作性試験（モルモット）を実施した。その結果、TV-02 軟膏（24 µg/g）の皮膚一次刺激性はないものと考えられた。4 週間累積皮膚刺激性試験（24 µg/g）では、軽度の刺激性が認められたが、塗布を継続しながらも軽快したこと、プラセボ（基剤）でも同様の傾向を認めたことから、基剤に起因した刺激性であると判断した。皮膚光感作性試験ではTV-02 軟膏（20 µg/g）及びプラセボに軽度の皮膚反応が認められたが、光毒性（24 µg/g）並びに皮膚感作性（20 µg/g）は認められなかった。

また、下記のような理由からタカルシトールはがん原性を持つ可能性が極めて低いと判断し、がん原性試験を実施しなかった。

すなわち、（ ）変異原性試験（エームス試験、染色体異常試験、小核試験）の結果、タカルシトールに変異原性は認められなかったこと、（ ）ラット及びビヌを用いた 12 ヶ月間までの皮下投与による反復投与毒性試験において、主に高カルシウム血症に起因した毒性変化は認められたが、がん原性を疑わしめる変化は観察されなかったこと、（ ）タカルシトールの体内からの消失は速やかであり、特に蓄積する器官、組織は認められなかったこと、（ ）既に同一成分を主薬効成分とするボンアルファ®軟膏が広く用いられているものの、がん原性を疑わしめるような結果は得られていないこと、（ ）タカルシトールと類似構造を有する活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が長年、骨粗鬆症の治療目的で使用されているが、がん原性を疑わせる報告は全くないこと、である。

更に、タカルシトールは動物に経皮投与するとヒトと異なり容易に吸収され高カルシウム血症を発症するため、臨床に用いられる濃度以上ではがん原性試験が成立しない可能性が高いことも考慮された。

薬効薬理試験：平成 年 月から薬効薬理試験を開始した。

ヘアレスマウスを用いて、TPA（12-0-テトラデカノイルフォルボール 13-アセテート）塗布により惹起される炎症性の皮膚変化に対する作用を病理組織学的に検討した結果、TV-02 軟膏（20 µg/g、タカルシトール 600 ng/匹相当）はTV-02 軟膏（2 µg/g、タカルシトール 60 ng/

匹相当) に対し有意に強い抑制作用を示した。同じ試験系で、皮膚MPO (ミエロペルオキシダーゼ) 活性を指標として好中球浸潤に対する作用を検討した結果、タカルシトール (経皮塗布) は0 ~ 100 ng/匹の間で用量依存的、かつ100 ng/匹では有意な好中球浸潤抑制作用を示した。

TPA 塗布ヘアレスマウスにおいて、オルニチンデカルボキシラーゼ (ODC) 活性を指標として表皮細胞増殖に対する作用を検討した結果、TV-02 軟膏は0 (基剤) ~ 20 µg/g (タカルシトール0 ~ 600 ng/匹相当) の間で用量依存的に、2 µg/g (タカルシトール60 ng/匹相当) 以上では有意な増殖抑制作用を示した。表皮細胞分化誘導作用についても、0 (基剤) ~ 20 µg/g の間で用量依存性を確認した。

以上の結果から、軟膏基剤中に含有されるタカルシトール濃度を現行のボンアルファ®軟膏より高くすることで、乾癬に対する治療効果の増強につながる可能性が示唆された。

薬物動態試験：平成 年 月から薬物動態試験を実施した。

ラットに<sup>3</sup>H-TV-02 軟膏 (2、20、40 µg/g) をタカルシトールとして一定の塗布面積に0.2、2 及び4 µg/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Cmax 及びAUC はいずれも軟膏中のタカルシトール濃度に依存して増加した。また、いずれの用量においても血漿中代謝物として1, 24(R), 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> が認められ、その生成量は軟膏中タカルシトール濃度に依存して増加した。これらのことから、タカルシトール濃度として2 µg/g ~ 40 µg/g の軟膏を0.2 ~ 4 µg/匹の範囲でラットに投与したとき、製剤中の濃度に依存した血中動態を示すことが示唆された。これらの結果より、製剤中のタカルシトール濃度を高めたことによって、その体内動態がボンアルファ®軟膏申請時の試験成績と大きく変わらないと考えられた。

#### 臨床試験

TV-02 軟膏の副作用として血清カルシウムの上昇が懸念されることから、臨床試験に先立ちタカルシトールを安全に投与できる量の上限を230 µg/日と推定し、検討を開始した。

#### 第 相試験

皮膚刺激性試験 (パッチテスト)：平成 年 月より健常成人を対象として、TV-02 軟膏 (4、8、16、24 µg/g) の皮膚刺激性試験を実施し、臨床上問題となる皮膚刺激性がないことが確認された。

単回投与試験：平成 年 月より健常成人を対象として、TV-02 軟膏 (8、16、24 µg/g) を用い、タカルシトール量を120 µg/日、160 µg/日及び200 µg/日と安全性を確認しつつ増加させて、単回投与における安全性及び薬物動態を検討した。その結果、自覚症状・他覚所見、皮膚所見、生理学的検査、臨床検査等で、TV-02 軟膏 (8、16、24 µg/g) に起因する異常所見は各ステップを通じて認められなかった。

反復投与試験：平成 年 月より健常成人を対象として、TV-02 軟膏 (16、24 µg/g) のタカルシトール量として200 µg/日の単純塗布による1日1回5日間の反復投与における安全

性及び薬物動態を検討した。その結果、単回投与試験と同様、自覚症状・他覚所見、皮膚所見、生理学的検査、臨床検査等で、TV-02 軟膏（16、24  $\mu\text{g/g}$ ）に起因する異常所見は認められなかった。タカルシトールは血清及び尿中には検出されず、また、カルシウム代謝への影響は認められなかった。

## 第 相試験

一般的に乾癬といった場合は尋常性乾癬が 90%以上を占めており、第 相試験以降は、尋常性乾癬を対象疾患として臨床試験を実施した。

尋常性乾癬の皮疹の性状や発現の部位等から、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を臨床医はほぼ判断できるとのことであった。しかし、多施設共同の治験を実施するにあたって難治性の皮疹の客観的選択基準がなかった。また、治験では既存の外用療法で十分な効果が認められない皮疹を選択し治験を実施したことを明確に示す必要がある。そこで、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を、治験においてはボンアルファ<sup>®</sup>軟膏（以下「TV-02 軟膏（2  $\mu\text{g/g}$ ）」と表記）を4週間塗布しても全般改善度が「やや軽快」以下であった皮疹と明確に定義し、第 相試験を行った。すなわち、第1ステージでTV-02 軟膏（2  $\mu\text{g/g}$ ）を4週間塗布し十分な効果が認められなかった皮疹を選択し、第2ステージでTV-02 軟膏（2  $\mu\text{g/g}$ ）又はTV-02 軟膏（20  $\mu\text{g/g}$ ）を4週間塗布する左右比較試験により有効性、安全性を検討した。

前期第 相試験： 尋常性乾癬患者を対象に、TV-02 軟膏（2  $\mu\text{g/g}$ ）1日2回の4週間塗布で全般改善度が「やや軽快」以下であった皮疹を選択し、その後TV-02 軟膏（20  $\mu\text{g/g}$ ）1日1回又は1日2回の塗布に切り替えた場合とTV-02 軟膏（2  $\mu\text{g/g}$ ）をそのまま継続して塗布した場合の有効性と安全性を左右比較試験により平成 年 月から平成 年 月にかけて予備的に検討した。併せてTV-02 軟膏（20  $\mu\text{g/g}$ ）の1日1回塗布及び2回塗布についても比較した。

その結果、TV-02 軟膏（2  $\mu\text{g/g}$ ）で十分な効果が認められない皮疹に対し、TV-02 軟膏（2  $\mu\text{g/g}$ ）を継続投与するよりもTV-02 軟膏（20  $\mu\text{g/g}$ ）へ切り替えることにより優れた有効性が認められ、皮疹は早期に改善した。また、副作用の発現は認められなかった。

また、最終全般改善度の「かなり軽快」以上の有効率は、1日1回塗布で84.8%、1日2回塗布で86.1%といずれも十分な有効率が得られた。尋常性乾癬では、特に皮疹面積が広い場合に1日2回以上の薬剤塗布は患者の大きな負担となっている。1日1回塗布で高い有効率が得られたことから、用法として1日1回塗布を選択することで患者の負担が軽減され、医師の塗布指導を患者が遵守しやすくなる（コンプライアンスの向上）と考え、以後の試験を実施した。

後期第 相試験： 前期第 相試験と同じく、尋常性乾癬患者を対象に、TV-02 軟膏（2  $\mu\text{g/g}$ ）1日2回の4週間塗布で全般改善度が「やや軽快」以下であった尋常性乾癬の皮疹を対

象として、TV-02 軟膏（4、8、20 μg/g）1日1回塗布の有効性及び安全性の濃度依存性を二重盲検左右比較試験により平成 年 月から平成 年 月にかけて検討した。

その結果、最終全般改善度は3濃度（4、8、20 μg/g）間に濃度依存性が認められ、20 μg/g が最も高い有効性を示した。安全性では、局所性副作用がTV-02 軟膏（4 μg/g）でヒリヒリ感1件、TV-02 軟膏（8 μg/g）でヒリヒリ感1件、刺激感1件が発現したが、TV-02 軟膏（20 μg/g）では認められず、製剤濃度に従った発現頻度の上昇は認められなかった。

#### 臨床薬理試験

尋常性乾癬の患者を対象として TV-02 軟膏（20 μg/g）を用いてタカルシトール量 140 μg/日または 200 μg/日で1日1回28日間反復塗布での安全性、薬物動態及び有効性を、平成 年月より平成 年月にかけて臨床薬理試験にて検討した。

その結果、健常人の場合と異なり血清中にタカルシトールが検出された症例、intact PTH 及び  $1,25-(OH)_2D_3$  のカルシウム調節ホルモン等が変動した症例が散見された。その他、中等度の局所性副作用（発赤及び刺激感）が1例で認められた。また、腎機能が低下していると考えられる患者及びサイアザイド系利尿剤を併用していた患者各1例において、血清補正カルシウム値の上昇が認められた。

血清カルシウム値に異常変動は認められないもののカルシウム調節ホルモン等が変動していることから、200 μg を超えた投与量では血清カルシウム値に影響がでる可能性が懸念されるところと考へ、タカルシトール投与量は、200 μg/日が上限と判断した。また、安全性の確保のためには腎機能低下患者を除外し、サイアザイド系利尿剤を併用禁止薬とする必要があると判断した。

後期第 相試験の結果から TV-02 軟膏（20 μg/g）の有効率が最も高いこと、臨床薬理試験からタカルシトール投与量は200 μg/日が上限と判断したこと、尋常性乾癬は汎発性の疾患であり全身に広がる難治性の皮疹への薬剤塗布として約10gが必要であることを考慮し、20 μg/g が申請製剤濃度として適当であると判断した。

以上より、第 相試験は、製剤濃度 20 μg/g、1日1回の用法とし、タカルシトール投与量として200 μg/日の範囲内で行うこととした。

#### 第 相試験

第 相試験では、製剤濃度を 20 μg/g、タカルシトールとしての投与量を 200 μg/日（塗布量を 10g/日）までとし、TV-02 軟膏（20 μg/g）の有効性及び安全性を検証することを目的として、二重盲検左右比較試験、長期投与試験を実施した。また、TV-02 軟膏（20 μg/g）のステロイド外用剤難治部位に対する有効性を検討する臨床試験（オープン試験）を実施した。

二重盲検左右比較試験： TV-02 軟膏（2 μg/g）1日2回の4週間塗布で全般改善度が「やや軽快」以下であった皮疹を対象として、TV-02 軟膏（2 μg/g）を継続投与した群と TV-02

軟膏（ $20\mu\text{g/g}$ ）1日1回塗布に切り替えた群の二重盲検左右比較試験で、有効性及び局所性副作用を平成 年 月から平成 年 月にかけて検討した。

その結果、第1ステージ開始時を基準とした主要評価項目である皮膚所見の合計点数の変化、及び副次的評価項目の最終全般改善度において、TV-02軟膏（ $2\mu\text{g/g}$ ）を継続投与した群に比しTV-02軟膏（ $20\mu\text{g/g}$ ）に切り替えた群が有意に優れていた。また、副作用は認められなかった。

ステロイド外用剤難治部位に対する臨床試験：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として、strong又はvery strongのステロイド外用剤を3週間以上塗布しても明らかな改善傾向が認められない皮疹を対象に、TV-02軟膏（ $20\mu\text{g/g}$ ）の有効性及び安全性を1日1回12週間塗布のオープン試験により平成 年 月から平成 年 月にかけて検討した。

その結果、最終全般改善度で「かなり軽快」以上を有効とした場合のTV-02軟膏（ $20\mu\text{g/g}$ ）の有効率は、88.9%を示したことから、ステロイド外用剤で十分な効果が得られない皮疹に対しても有効であると考えられた。安全性については、局所性副作用は3例5件（そう痒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なかった。臨床検査については、1件の異常変動（尿蛋白陽性化）が副作用として判定された。

有効性に関する上記2つの臨床試験の結果、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して、TV-02軟膏（ $20\mu\text{g/g}$ ）は有効な薬剤であると考えられた。

長期投与試験：尋常性乾癬患者におけるTV-02軟膏（ $20\mu\text{g/g}$ ）の長期使用での安全性を検討するために、平成 年 月から平成 年 月にかけて26週間ないし54週間の長期投与試験を実施した。尋常性乾癬患者に対し1日1回10g以内の塗布を行った結果、安全性解析対象症例154例で全身性副作用は認められなかった。局所性副作用は154例中16例（10.4%）で25件発現したが、すべてボンアルファ外用剤で副作用として報告されている症状であり、塗布期間と共に発現頻度や重症度が高くなることは認められず、また新規な副作用が発現することはなかった。臨床検査については、intact PTHの低下5件（3.3%）、GPT上昇1件（0.6%）の異常変動が副作用と判定された。カルシウム代謝調節ホルモンであるintact PTHと $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ に低下が認められた。これは、タカシトールの薬理作用の結果としての変動であり、臨床上問題となるものではなかった。血清補正カルシウム値の平均値の推移では、試験（塗布）開始前に対し有意な上昇が認められたが、変動幅は小さく、基準値内の変動で臨床上問題ではない程度であり、また個々の症例で異常変動は認められなかった。腎機能低下が疑われた症例についてTV-02軟膏（ $20\mu\text{g/g}$ ）が血清カルシウムへ与えた影響を更に検討した結果、腎機能が低下している患者に投与する場合、あるいは副作用として腎機能障害が知られているシクロスポリン等の薬剤の前治療歴がある患者に投与する場合やそれらの薬剤を併用する場合には血清カルシウムに注意を払うことが必要であると考えられた。

その他の臨床検査項目で臨床上問題となる異常変動は認められなかった。これらの結果から、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 までの塗布ならば血清カルシウムの恒常性が維持される範囲内であると考えられた。

なお、最終全般改善度が「かなり軽快」以上を有効とした場合の有効率は、26 週時の有効性解析対象症例 115 例では 93.0%、54 週時の有効性解析対象症例 74 例では 93.2%であった。PASI スコアの平均値は試験（投与）開始前に対して 1 週後より有意に低下し 18 週以降ほぼ一定であった。

## 2) 本剤の位置付け

図イ - 1 に尋常性乾癬治療での本剤の位置付けをフローチャートで示した。

ボンアルファ®軟膏は発売後 8 年以上を経過した使用経験が豊富な薬剤であり、刺激性が少なく顔面にも使用可能で、血清カルシウムへの影響がほとんどないという特長を有する。尋常性乾癬に対し有用な薬剤であるが、十分な効果が認められない皮疹が存在する。このような皮疹に対して、TV-02 軟膏（ $20\ \mu\text{g/g}$ ）は有効である。しかし、過量塗布を行った場合は血清カルシウム調節ホルモンに影響を与え、血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。

ステロイド外用剤は抗炎症作用によって尋常性乾癬に対して速やかに効果を発現し、皮疹の重症度に応じたランクのステロイド剤を使用できるなど乾癬治療で重要な薬剤となっている。しかしながら、その一方で、ステロイド外用剤の治療に対し反応しない難治な皮疹が存在することが知られている。また、副作用、タキフィラキシーならびに塗布中止後のリバウンド等の問題を有する。TV-02 軟膏（ $20\ \mu\text{g/g}$ ）はこのステロイド外用剤で難治な皮疹に対して有効性が認められた。

したがって、TV-02 軟膏（ $20\ \mu\text{g/g}$ ）の治療対象は、既存の外用療法で効果が認められない皮疹、または皮膚科専門医が、多くの乾癬患者を診てきた経験や当該患者の治療歴をもとに、その皮疹の色、形、触診等の皮膚所見から難治性と判断できる皮疹と考える。

一方、内服療法は重症例が治療の対象となるが、エトレチナートは催奇形性があり、シクロスポリンでは腎・肝・膵機能障害等の副作用が起こることがあるので、リスクとベネフィットを常に考慮し、ベネフィットが上回るときに使用する。

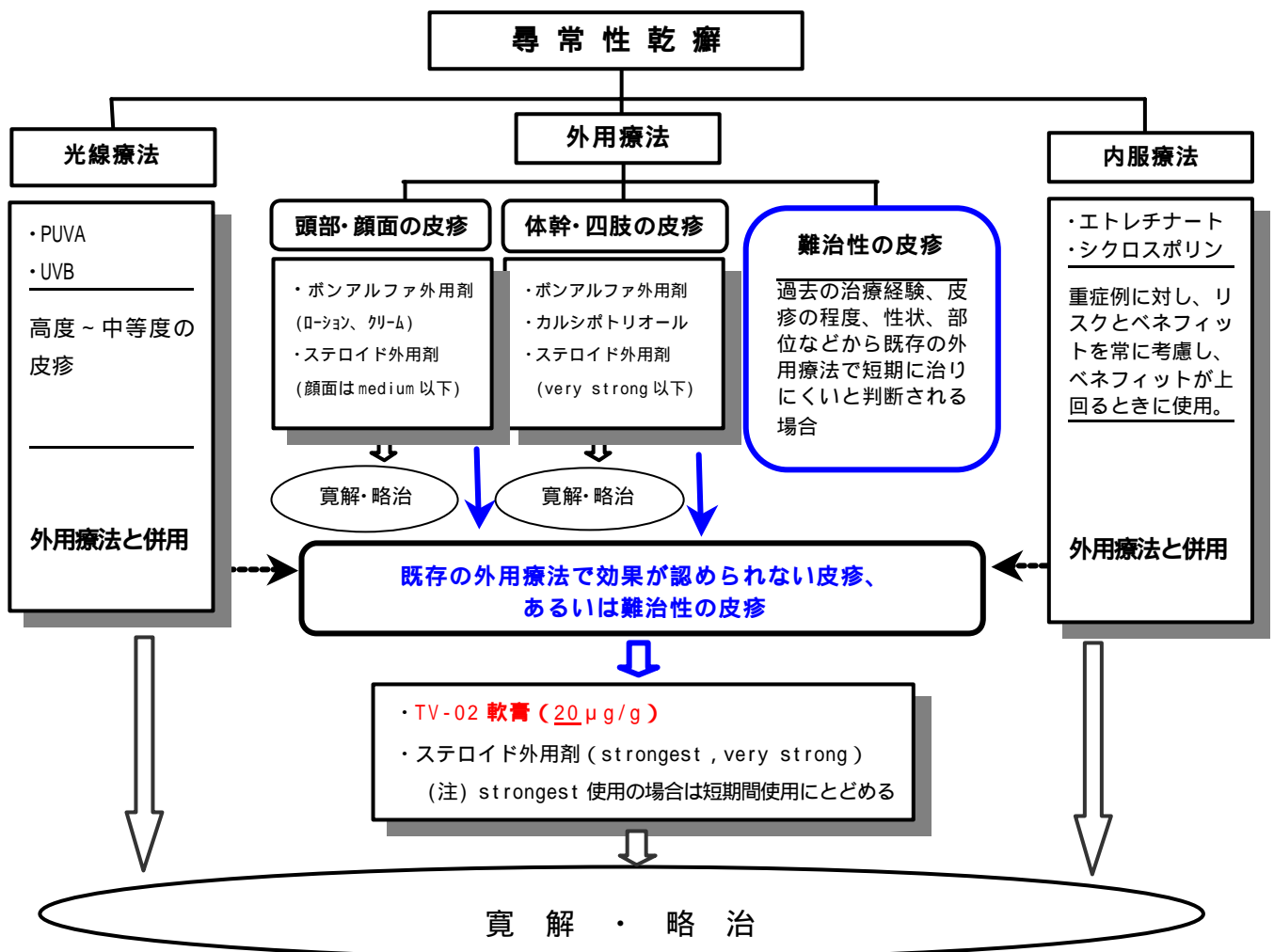
中等度から高度の皮疹が広範囲に生じた患者や PASI スコア 20 以上の重症患者（参考文献：「今日の皮膚疾患治療指針」第 2 版 P.134「PASI スコア算出法」医学書院 1996 年）には、光線療法や内服療法による治療が主体となり、外用剤は補完的な位置付けとなる。したがって、光線療法や内服療法と外用剤を併用する場合もあり、皮疹の状態によっては TV-02 軟膏（ $20\ \mu\text{g/g}$ ）を使用することはさしつかえない。

このように過去の治療経験からも含めて難治性と判断される皮疹に対して TV-02 軟膏（ $20\ \mu\text{g/g}$ ）を使用することにより寛解または略治が見込まれる。

また、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がある患者、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D<sub>3</sub>外用剤の高濃度化により刺激性が生じた患者には、安全性の面からボンアルファ外用剤（2 μg/g）の方が適しており、実治療に当たっては、これら外用剤の特徴を考慮し、患者の合併症ならびに併用薬等に配慮して、皮疹の状態に応じて適宜使い分けて使用することになる。

以上より、使用経験が豊富で安全な乾癬治療薬であるボンアルファ<sup>®</sup>軟膏、ボンアルファ<sup>®</sup>クリーム、ボンアルファ<sup>®</sup>ローションに、更にTV-02軟膏（20 μg/g）が加わることにより、活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用剤による乾癬治療法の選択肢がさらに大きくなることが期待される。



図イ - 1 尋常性乾癬治療のフローチャート

-----> 点線は、従来の外用剤の併用でも効果が認められない場合で、光線療法又は内服療法と併用することを示す。

上記のことから、下記の内容で製造承認申請を行うこととした。

申請品目 : ボンアルファハイ軟膏 20 µg/g

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)

用法・用量 : 通常、1日1回適量を患部に塗布する。

<用法・用量に関する使用上の注意>

1日投与量はタカルシトールとして200 µgを上限とすること。

なお、承認申請時の効能・効果に記載した「既存の外用療法」は科学水準の進歩により時間と共に変化するため、効能・効果の表現として適切でないこと、また、他品目の効能・効果の記載を参考に「他の外用療法」に改めた。

また、本剤は、ボンアルファ<sub>R</sub>軟膏 2 µg、ボンアルファ<sub>R</sub>クリーム 2 µg、ボンアルファローション<sub>R</sub> 2 µg の各製剤と併用されることが考えられるため、タカルシトール1日投与量は併用した場合も含めて注意する必要がある。したがって、承認申請時の記載を「1日の使用量は本剤として10gまでとする。ただし、他のタカルシトール外用剤と併用する場合には、1日の投与量はタカルシトールとして200 µgまでとする。」に改めた。

本剤の開発経緯を図イ - 2 に示す。

なお、本申請効能・効果以外に 等に対する臨床試験を行い、  
ことから検討を継続している。

申請に当たり医薬品機構に申請前相談を行った。

受付日・番号 : 平成 年 月 日 (受付番号# )

治験成分記号 : TV-02-H

相談区分 : 申請前相談

相談日 : 平成 年 月 日

図イ - 2 開発の経緯図

## 2. 特徴および有用性

### (1) 非臨床試験

#### 1) 皮膚における炎症に対する作用

TV-02 軟膏 ( $20 \mu\text{g/g}$ ) は、TV-02 軟膏 ( $2 \mu\text{g/g}$ ) と比較して、皮膚における炎症の抑制作用が強い。(概要 187 頁)

#### 2) 表皮細胞の分化・増殖に対する作用

軟膏基剤中に含有されるタカルシトール量に依存して、表皮細胞の分化誘導作用並びに増殖抑制作用が増強される。(概要 191 - 192 頁)

#### 3) 皮膚に対する刺激性

TV-02 軟膏 ( $20 \mu\text{g/g}$ ) は、類薬 (類似構造を有する主薬を  $50 \mu\text{g/g}$  含有した軟膏製剤) と比較して、皮膚に対する刺激性が少ない。(概要 194 頁)

### (2) 臨床試験

#### 1) 既存の外用剤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効果

ボンアルファ®軟膏で十分な効果が認められない皮疹に対し有効

二重盲検左右比較試験において、ボンアルファ®軟膏を 4 週間塗布しても効果が十分でない皮疹に対して、主要評価項目である皮膚所見の合計点数の変化で TV-02 軟膏 ( $20 \mu\text{g/g}$ ) はボンアルファ®軟膏よりも有意に優れ ( $p < 0.001$ )、副次的評価項目である全般改善度においても、TV-02 軟膏 ( $20 \mu\text{g/g}$ ) は 86.4%の有効率(全般改善度「かなり軽快」以上)を示し、ボンアルファ®軟膏に比較して有意な改善を示した。(概要 320 - 321 頁)

ステロイド外用療法で十分な効果が認められない皮疹に対し有効

very strong 以下のステロイド外用剤を 3 週間以上塗布しても効果が十分でない皮疹に対して、TV-02 軟膏 ( $20 \mu\text{g/g}$ ) は 88.9 %の有効率(全般改善度「かなり軽快」以上)を示した。(概要 378 頁)

#### 2) 長期投与における安全性

TV-02 軟膏 ( $20 \mu\text{g/g}$ ) を 54 週間塗布した長期投与試験において、全身性副作用は認められなかった。発現した局所性副作用はすべてボンアルファ®軟膏で既知の副作用であり、新規の副作用の発現は認められなかった。また長期使用による副作用の発現頻度の上昇は認められなかった。

#### 3) 1 日 1 回の塗布で有効

TV-02 軟膏 ( $20 \mu\text{g/g}$ ) は 1 日 1 回の塗布で、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して有効である。また、1 日 1 回の塗布で有効なことから、皮疹への薬剤塗布にかかる患者負担を軽減することができ、QOL 向上に大きく貢献できる。

### 3 . 特許状況

### 4 . 外国における使用状況

- ( 1 ) TV-02 軟膏 ( 20  $\mu$  g / g ) は外国での販売、承認及び承認申請はいずれも行われていない。
- ( 2 ) 2 ~ 4  $\mu$  g / g のボンアルファの軟膏剤については、現在イギリス、ドイツ、フランス等をはじめ世界 28 カ国で販売され、その他 7 カ国で承認を得ている。

## 5 . 一般の名称

### ( 1 ) J A N

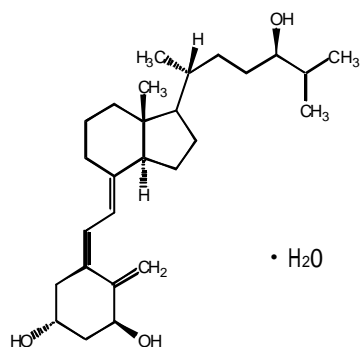
J A N : ( 日本名 ) タカルシトール

( 英 名 ) tacalcitol

化学名 : ( 日本名 ) (+)-(5*Z*,7*E*,24*R*)-9,10-セココレスタ-5,7,10(19)-トリエン-  
1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-トリオール 一水和物

( 英 名 ) (+)-(5*Z*,7*E*,24*R*)-9,10- secocholesta-5,7,10(19)-triene-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-triol  
monohydrate

構造式 :



### ( 2 ) I N N

tacalcitol ( r-INN : List32,WHO Drug Information Vol.6, No.3,1992 )

## 6 . 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を表イ - 2 に示す。





区分	申請薬剤	既存薬剤
一般的名称	タカルシトール	タカルシトール
販売名	ボンアルファ®ハイ軟膏 20 µg/g	ボンアルファ®軟膏 2 µg・ クリーム 2 µg・ローション 2 µg
禁忌	【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	-
使用上の注意	<p>1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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。〕</p> <p>2．重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤であり、血清カルシウム値が上昇する可能性があるため、血清カルシウム値の変動に注意し、上昇が認められた場合には使用を中止し経過を観察すること。</p> <p>(2) 本剤の過量投与により高カルシウム血症があらわれる可能性があるため、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等の症状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。（「8．過量投与」の項参照）</p> <p>(3) 本剤は、通常、投与後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、使用を中止すること。</p>	<p>1．重要な基本的注意</p> <p>臨床試験では血清カルシウム値の上昇は報告されていないが、本剤は活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤であり、大量投与により血清カルシウム値の上昇の可能性があるため、症状の改善がみられない場合は使用を中止すること。</p>



区分	申請薬剤	既存薬剤																														
一般的名称	タカルシトール	タカルシトール																														
販売名	ボンアルファ <sup>®</sup> ハイ軟膏 20 $\mu$ g/g	ボンアルファ <sup>®</sup> 軟膏 2 $\mu$ g・ クリーム 2 $\mu$ g・ローション 2 $\mu$ g																														
	<p>(4) 腎機能が低下している患者は、血清カルシウム値が上昇する可能性があるため、高カルシウム血症による、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等の症状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。</p> <p>(5) 本剤の密封療法(ODT)における安全性は確立していない。(皮膚刺激があらわれやすい。また、単純塗布に比べて皮膚からの吸収が助長され、全身性の副作用が発現しやすくなる可能性がある。)</p> <p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>サイアザイド系利尿剤</td> <td>血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。</td> <td>サイアザイド系利尿剤は尿中カルシウムの排泄を減少させ、血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>カルシウム含有製剤 乳酸カルシウム 沈降炭酸カルシウム等</td> <td>血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。</td> <td>本剤は腸管でのカルシウム吸収を促進させる。</td> </tr> <tr> <td>ビタミンD及びその誘導体 7<math>\alpha</math>-カルシトール カルシトール カルシトロール タカルシトール マキソカルシトール等</td> <td>血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。</td> <td>相加作用</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン</td> <td>血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。</td> <td>シクロスポリンによる腎機能の低下により血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	サイアザイド系利尿剤	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	サイアザイド系利尿剤は尿中カルシウムの排泄を減少させ、血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。	カルシウム含有製剤 乳酸カルシウム 沈降炭酸カルシウム等	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	本剤は腸管でのカルシウム吸収を促進させる。	ビタミンD及びその誘導体 7 $\alpha$ -カルシトール カルシトール カルシトロール タカルシトール マキソカルシトール等	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	相加作用	シクロスポリン	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	シクロスポリンによる腎機能の低下により血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。	<p>2. 副作用</p> <p>軟膏では、安全性評価対象 3,666 例中 110 例 (3.0%) に 163 件の副作用が認められた。主な症状は痒痒 31 件 (0.8%)、発赤 19 件 (0.5%)、刺激感 18 件 (0.5%)、ヒリヒリ感 15 件 (0.4%) 等であり、副作用とされた臨床検査値の変動はAST(GOT)上昇 12 件 (0.3%)、ALT(GPT)上昇 10 件 (0.3%)、Al-p 上昇 8 件 (0.2%) 等であった。(ボンアルファ軟膏<sup>®</sup>の承認時及び再審査申請時までの集計)</p> <p>クリームでは、安全性評価対象 335 例中 13 例(3.9%)に 20 件の副作用が認められた。報告された症状は発赤 6 件 (1.8%)、ヒリヒリ感 3 件 (0.9%)、痒痒 3 件 (0.9%)、刺激感 2 件 (0.6%) 等であった。副作用とされた臨床検査値の変動は尿たん白陽性 1 件 (0.3%) であった。(ボンアルファクリーム<sup>®</sup>の承認時及び再審査申請時までの集計)</p> <p>ローションでは安全性評価対象 85 例中 3 例 (3.5%) に 4 件の副作用が認められた。報告された症状はヒリヒリ感 1 件 (1.2%)、発赤 1 件 (1.2%)、痒痒 1 件 (1.2%)、刺激感 1 件 (1.2%) であった。副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。(ボンアルファローション<sup>®</sup>の承認時までの集計)</p> <p>注) 販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>頻度 種類</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>ヒリヒリ感*、発赤*、接触皮膚炎*、痒痒*、刺激感*</td> <td>腫脹*</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、Al-pの上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>白血球の増多、血清リンの低下、尿たん白陽性</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	精神神経系	頭痛		皮膚	ヒリヒリ感*、発赤*、接触皮膚炎*、痒痒*、刺激感*	腫脹*	肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、Al-pの上昇		その他	白血球の増多、血清リンの低下、尿たん白陽性	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																														
サイアザイド系利尿剤	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	サイアザイド系利尿剤は尿中カルシウムの排泄を減少させ、血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。																														
カルシウム含有製剤 乳酸カルシウム 沈降炭酸カルシウム等	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	本剤は腸管でのカルシウム吸収を促進させる。																														
ビタミンD及びその誘導体 7 $\alpha$ -カルシトール カルシトール カルシトロール タカルシトール マキソカルシトール等	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	相加作用																														
シクロスポリン	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	シクロスポリンによる腎機能の低下により血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。																														
頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満																														
精神神経系	頭痛																															
皮膚	ヒリヒリ感*、発赤*、接触皮膚炎*、痒痒*、刺激感*	腫脹*																														
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、Al-pの上昇																															
その他	白血球の増多、血清リンの低下、尿たん白陽性																															



区分	申請薬剤	既存薬剤																								
一般的名称	タカルシトール	タカルシトール																								
販売名	ボンアルファ®ハイ軟膏 20 µg/g	ボンアルファ®軟膏 2 µg・ クリーム 2 µg・ローション 2 µg																								
	<p><b>4. 副作用</b>            本剤の安全性評価対象 495 例中 24 例 (4.8%) に 38 件の自他覚的副作用が認められた。主な症状は、刺激感 10 件 (2.0%)、癢痒 9 件 (1.8%)、ヒリヒリ感 7 件 (1.4%)、発赤 7 件 (1.4%)、腫脹 4 件 (0.8%) 等であった。</p> <p>副作用としての臨床検査値の異常は intact PTH 低下 6 件/166 例 (3.6%) 等が認められた。また、尿中カルシウム上昇 1 件/14 例 (7.1%)、及び血清カルシウム上昇 1 件/470 例 (0.2%) が、サイアザイド系利尿剤併用症例に認められた。</p> <p>(承認時)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>頻度 種類</th> <th>頻度不明<sup>注1)</sup></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神 神経系</td> <td>頭痛</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚<sup>注2)</sup></td> <td>接触皮膚炎</td> <td></td> <td>刺激感、 癢痒、 ヒリヒリ感、 発赤、腫脹、 色素沈着</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST(GOT) 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇</td> <td></td> <td>ALT (GPT) 上昇</td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td></td> <td>intact PTH 低下、血清カ ルシウム上 昇</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>白血球の増 多、血清リ ンの低下</td> <td>尿中カル シウム上 昇</td> <td>尿たん白陽 性、血清クレ アチニン上 昇</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) ボンアルファ軟膏 2 µg、ボンアルファクリーム 2 µg、ボンアルファローション 2 µg での報告による</p> <p>注2) このような症状が強い場合には、使用を中止すること</p>	頻度 種類	頻度不明 <sup>注1)</sup>	5%以上	0.1~5%未満	精神 神経系	頭痛			皮膚 <sup>注2)</sup>	接触皮膚炎		刺激感、 癢痒、 ヒリヒリ感、 発赤、腫脹、 色素沈着	肝臓	AST(GOT) 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇		ALT (GPT) 上昇	内分泌			intact PTH 低下、血清カ ルシウム上 昇	その他	白血球の増 多、血清リ ンの低下	尿中カル シウム上 昇	尿たん白陽 性、血清クレ アチニン上 昇	<p>*このような症状が強い場合には、使用を中止すること。</p> <p><b>3. 高齢者への投与</b>            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注意すること。</p> <p><b>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>            妊婦に対する安全性は確立していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。</p> <p><b>5. 小児等への投与</b>            低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]</p> <p><b>6. 適用上の注意</b>            使用部位：眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。</p>
頻度 種類	頻度不明 <sup>注1)</sup>	5%以上	0.1~5%未満																							
精神 神経系	頭痛																									
皮膚 <sup>注2)</sup>	接触皮膚炎		刺激感、 癢痒、 ヒリヒリ感、 発赤、腫脹、 色素沈着																							
肝臓	AST(GOT) 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇		ALT (GPT) 上昇																							
内分泌			intact PTH 低下、血清カ ルシウム上 昇																							
その他	白血球の増 多、血清リ ンの低下	尿中カル シウム上 昇	尿たん白陽 性、血清クレ アチニン上 昇																							



区分	申請薬剤	既存薬剤
一般的名称	タカルシトール	タカルシトール
販売名	ボンアルファ®ハイ軟膏 20 µg/g	ボンアルファ®軟膏 2 µg・ クリーム 2 µg・ローション 2 µg
	<p>5．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注意すること。</p> <p>6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。[妊婦に対する安全性は確立していない] (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている]</p> <p>7．小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]</p> <p>8．過量投与：本剤を1日10g(タカルシトールとして200µg/日)を超えて塗布することにより高カルシウム血症があらわれる可能性がある。 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。 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。(「2．重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>9．適用上の注意 (1) 使用部位：眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。 (2) 使用時：本剤に触れた手で表皮の欠損個所に触れないよう注意すること。</p>	
添付文書の 作成年月		平成13年9月
備考		対照薬



〔引用文献〕

- 1) 須田立雄, ビタミン, 57, 573-586, (1983).
- 2) Feldman, D., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 51, 1463-1465, (1980).
- 3) Hosomi, J., et al., Endocrinology, 113, 1950-1957, (1983).
- 4) 森本茂人, ほか, 第3回日本骨代謝抄録集学会, J. Bone Miner. Metab., 3, 74, abstract no. 63, (1985).
- 5) Morimoto, S., et al., Med. J. Osaka Univ., 35, 51-54, (1985).
- 6) Matsunaga, T., et al., J. Dermatol., 17, 135-142, (1990).
- 7) 太田知裕, ほか, 薬物動態, 5, 1, 3-24, (1990).
- 8) 太田知裕, ほか, 薬物動態, 5, 1, 25-38, (1990).
- 9) 小林仁, 中川秀己, 日本皮膚科学会雑誌, 109(12), 1874-1880, (1999).