

審査報告書

平成 18 年 11 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

[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 者 名]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 3 月 4 日（製造承認事項一部変更承認申請）
[剤型・含量]	1g 中タカルシトール無水物として 20 μ g を含む軟膏剤
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 11 月 14 日

[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 者 名]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 3 月 4 日（製造承認事項一部変更承認申請）
[特 記 事 項]	なし

[審 査 結 果]

一般臨床試験（BH10）において、主要評価項目である塗布後 8 週の全般改善度において「かなり軽快」以上を有効とした有効率は 91.2%（62/68 例、95%信頼区間 [84.4%, 97.9%]）であり、難治性以外の尋常性乾癬患者においても十分な有効性が確認され、安全性に特に問題となる点は認められなかった。

なお、本剤については、今後低濃度製剤であるボンアルファ軟膏®2 μ g/g が有する尋常性乾癬以外の効能・効果の取得を積極的に推進し、将来的には本剤への置き換えを図ることが適切と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量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）（今回、二重取消線部分を削除。）

【用法・用量】

通常、1 日 1 回適量を患部に塗布する。

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ボンアルファハイ軟膏 20 μ g
〔一 般 名〕	タカルシトール
〔申 請 者 名〕	帝人ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 17 年 3 月 4 日（製造承認事項一部変更承認申請）
〔剤型・含量〕	1g 中タカルシトール無水物として 20 μ g を含む軟膏剤
〔申請時効能・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） （今回、二重取消線部分を削除。）
〔申請時用法・用量〕	通常、1 日 1 回適量を患部に塗布する。
〔特 記 事 項〕	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 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、境界が明瞭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。数種類の遺伝子に環境因子が加わり発症すると考えられているが、原因は未だ不明である。その病態は真皮から表皮内への好中球浸潤による炎症反応と、病変部の表皮細胞の過増殖と分化異常が特徴的な所見である。

タカルシトールは帝人株式会社（現 帝人ファーマ株式会社）により開発されたビタミン D₃ 誘導体であり、表皮細胞に対する分化誘導及び増殖抑制作用を有する。タカルシトール軟膏（2 μ g/g）（販売名：ボンアルファ[®]軟膏〔現販売名：ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g〕）は、平成 5 年に乾癬、魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色皰糠疹の効能・効果で承認されている。その後クリーム剤が平成 8 年に、ローション剤が平成 11 年に承認された。ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g 販売後、治療経験が蓄積されるに従って、難治性皮疹の存在が明らかとなり、申請者は、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ボンアルファ[®]ハイ軟膏 20 μ g/g（以下、本剤）が、「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）」に対して平成 14 年に承認された。

平成 14 年の本剤の承認審査の過程で、同一有効成分を含有するボンアルファ[®]製剤と本剤の効能・効果が異なるため、医療現場で混乱が生じるとの懸念が示されたことに基づき、申請者は将来的にボンアルファ[®]製剤 2 μ g/g と本剤の効能・効果を同一とすることを検討することとなり、医療現場での適応外使用等による混乱の可能性を回避するとともに、乾癬患者等へより広い治療手段の提供が可能となるという考えのもと、本剤の効能・効果を「尋常性乾癬」とする開発計画を策定し、尋常性乾癬の非難治性皮疹を有する患者を対象とした臨床試験を実施・評価し、本申請に至った。

タカルシトールを有効成分とする低濃度製剤（2 及び 4 μ g/g）は、日本を含む 36 カ国で承認され、17 カ国で販売されているが、本剤と同濃度の 20 μ g/g 軟膏製剤が販売されているのは日本と韓国の 2 カ国である（平成 18 年 8 月 31 日現在）。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

1) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、国内臨床試験成績として、一般臨床試験 (BH10) が評価資料として提出された。また、長期投与時の安全性成績として、本剤の難治性皮疹に対する開発時に実施した長期投与試験 (BH08) において、難治性以外の皮疹に対しても本剤が塗布されていたことから、その成績が参考資料として提出された。なお、長期投与試験 (BH08) の概略については、ボンアルファ®ハイ軟膏 20µg/g 審査報告書 (平成 14 年 5 月 13 日付け衛研発第 2698 号) を参照のこと。

(1) 国内一般臨床試験・第Ⅲ相試験 (試験番号 BH10 : 5.3.5.2 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

非難治性の尋常性乾癬 (被験部位が非難治性と判断され、かつ紅斑、浸潤・肥厚のいずれかの皮膚所見の重症度が「中等度」以上) 患者 (目標症例数 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討確認するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤を 1 日 1 回、最大 5g まで塗布することとされ、塗布期間は 8 週間とされた。

総塗布症例数 73 例のうち、同意取得不備の 1 例を除く 72 例が安全性及び FAS (Full Analysis Set) 解析対象とされ、中止、禁止薬使用、服薬状況不備の 4 例を除く 68 例が有効性及び PPS (Per Protocol Set) 解析対象とされた。

主要評価項目である PPS における最終週である 8 週の全般改善度*で「かなり軽快」以上を有効とした有効率は、91.2% (62/68 例、95 %信頼区間 [84.4%, 97.9%]) であった。

副次評価項目である各評価時期の全般改善度の有効率は、2 週後 58.8% (40/68 例、[47.1%, 70.5%])、4 週後 76.1% (51/67 例、[65.9%, 86.3%])、6 週後 87.7% (57/65 例、[79.7%, 95.7%])、8 週後 90.8% (59/65 例、[83.7%, 97.8%]) であった。被験部位別の 8 週後の全般改善度での有効率は、頭部 100% (10/10 例)、体幹 91.3% (21/23 例)、上肢 94.4% (17/18 例)、下肢 82.4% (14/17 例) であった。

局所性 (治験薬塗布部位) 有害事象は、1.4% (1/72 例) に 1 件 (紅斑)、その他の有害事象は 19.4% (14/72 例) 20 件に認められたが、いずれも因果関係は否定され、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値異常は 9.7% (7/72 例) 8 件に認められ、そのうち因果関係が否定されなかった事象 (副作用) は、無機リン低下 1 例 1 件 (塗布終了後に回復) であった。

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 一般臨床試験 (BH10) について

① 試験デザインの妥当性について

機構は、一般臨床試験 (BH10) は、ボンアルファ®軟膏 2µg/g との比較試験ではなく、本剤のみの 1 群のオープンラベル試験となっており、既存製剤であるボンアルファ®軟膏 2µg/g に対して本

* 紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑・痂皮の各皮膚所見の皮疹の程度と面積を考慮した全般改善度 (「治癒 (消失)」、「著しく軽快」、「かなり軽快」、「やや軽快」、「不変」及び「悪化」の 6 段階で判定) で判定

剤の有用性を直接的に示すことはできないと考えること、また、申請者は、乾癬に対するボンアルファ®軟膏 2μg/g の申請時の用量探索試験（西日本皮膚科 51: 310-316, 1989）において、2μg/g で効果が飽和していると考察していることから、一般臨床試験（BH10）の設計の妥当性及びその試験成績から、本剤の有用性を主張できるとした根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。これまでに実施した本剤及びボンアルファ®軟膏 2μg/g の臨床試験では、実薬群の評価は安定して 80～90%程度という有効率が再現されている（Eur J Dermatol 12: 463-468, 2002; 西日本皮膚科 64: 74-87, 2002; 西日本皮膚科 64: 88-104, 2002; 西日本皮膚科 64: 105-119, 2002; 西日本皮膚科 52: 97-101, 1990; 西日本皮膚科 51: 963-969, 1989; 西日本皮膚科 51: 970-979, 1989）。また、ボンアルファ®軟膏 2μg/g 開発時に実施した乾癬対象第Ⅲ相左右比較二重盲検試験において、ボンアルファ®軟膏 2μg/g の有効率は 87.7%と、プラセボ群の 26.4%に対し有意に高い結果であった（ $p < 0.001$ 、 χ^2 検定）ことから（西日本皮膚科 53: 1252-1261, 1991）、尋常性乾癬の有効性を全般改善度で評価することは科学的に妥当であると考え、70%程度以上の有効率が得られれば本剤の臨床的な有効性が確認できると考えて一般臨床試験（BH10）を実施した結果、有効率は 91.2%であった。

また、本試験では有効性の評価において、i) 被験部位の写真撮影を行なうこと、ii) 皮膚所見及び全般改善度の判定は「皮膚所見及び全般改善度判定基準写真」に基づいて行なうこと、iii) 医学専門家による皮膚所見の写真のレビューと治験責任医師へのフィードバックを行なうことで、客観性の確保に努めた。

以上から、1 群のオープンラベル試験ではあるが、本試験結果より非難治性皮疹に対する本剤の臨床的な有効性と安全性が確認できたと考える。

機構は、本剤の有効性の評価指標が主観的な評価項目である全般改善度であることから、ボンアルファ®軟膏 2μg/g を比較対照とした比較試験成績を以てボンアルファ®軟膏 2μg/g と本剤との有効性を比較検討すべきであるが、ボンアルファ®軟膏 2μg/g 製剤の承認取得時（承認取得年月日：平成 5 年 10 月 1 日）と現在において、尋常性乾癬の標準的な治療方法が変化しているような状況（「(2) 本剤のボンアルファ®軟膏 2μg/g との使い分け及び臨床的位置づけについて」の項参照）であり、ボンアルファ®軟膏 2μg/g に対して本剤の有用性を直接的に示すことが困難であることにはある程度理解する。また、本剤はボンアルファ®軟膏 2μg/g と同一有効成分を含有する高濃度製剤であることから、尋常性乾癬に対し、有効性がボンアルファ®軟膏 2μg/g よりも優れているか明確になっていないものの、ボンアルファ®軟膏 2μg/g よりも劣るとする根拠は乏しく、本剤が外用剤であり経皮吸収性が高くないこと（社内資料（ボンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g 申請時のト-2 及びト-3））を考慮すると、対象疾患における本剤の安全性について、臨床的に忍容可能と考えらため、一般臨床試験（BH10）の成績を評価することは可能と判断する。

② 安全性について

機構は、BH10 試験の副作用発現率は 0%であり、本剤製造承認取得時の臨床試験 6 試験の 4.8%（24/495 例）（Eur J Dermatol 12: 463-468, 2002; Eur J Dermatol 12: 553-557, 2002; 西日本皮膚科 64: 74-87, 2002; 西日本皮膚科 64: 88-104, 2002; 西日本皮膚科 64: 105-119, 2002; 西日本皮膚科 64: 237-252, 2002（BH04～09））に比べて極端に低い理由について、当該試験（BH10）において副作用が適切に検出できていたのかも含めて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤製造承認取得時の臨床試験成績においても、6 試験のうち 2 試験は副作用発現率が 0%であり、BH10 試験における副作用発現率が極端に低い結果ではないことを示しているものとする。なお、本剤製造承認取得時の臨床試験成績の中で副作用とされたもの（副作用発現率 4.8%）は、すべて局所性有害事象（皮膚に発現した有害事象）であった。また、臨床検査値の異常変動の中で治験薬との関連性を否定できなかったもの（副作用）は、本剤製造承認取得時の臨床試験成績の 1.4%（7 例/495 例）に対して、BH10 試験 1.4%（1 例/72 例）であり、両集団間での差異はなかった。

BH10 試験では、自他覚症状に関する有害事象を局所性有害事象（治験薬塗布部位に発現した有害事象と定義）とその他の有害事象に分類して集計した。これに対して、本剤製造承認取得時の臨床試験では、自他覚症状に関する有害事象は局所性有害事象（皮膚に発現した有害事象と定義）と全身性有害事象に分類して、治験薬塗布部位以外であっても局所性有害事象（皮膚に発現した有害事象）として集計していたため、BH10 試験と本剤製造承認取得時の臨床試験では、局所性有害事象の分類が異なる。そこで、BH10 試験の局所性有害事象発現例数および発現件数を本剤製造承認取得時の臨床試験成績と同一の分類で再集計した結果、BH10 試験における有害事象の発現頻度は 7 例（9.7%）8 件であり、治験薬塗布期間等の試験条件の違いを勘案すると、大きく異なるものではないと考えられた。

以上のことから、BH10 試験においても副作用は適切に検出できていたと考える。

機構は、以下のように判断した。BH10 試験の有害事象について本剤製造承認取得時の臨床試験と同様の方法で再集計すると 7 例（9.7%）8 件の局所性有害事象が認められたが、本剤製造承認取得時の臨床試験成績のうち治験薬と関連がない有害事象を収集していない試験を除いた有害事象発現割合は 24.6%（72/293 例）であり、BH10 試験の局所性有害事象よりも多く発現している。そのため、BH08 試験で副作用として認められた「そう痒」、「刺激感」、「ヒリヒリ感」等が BH10 試験においても適切に評価されていたかは不明であり、BH10 試験の局所に対する安全性評価方法には疑問が残ると考える。しかし、本剤は承認されてから約 4 年を経過しており、使用成績調査からも危惧すべき重篤な副作用は認められないことから、重要な問題が潜在している可能性は低いと判断した。

(2) 本剤の有効性とボンアルファ[®]軟膏 2μg/g との使い分け及び臨床的位置づけについて

機構は、尋常性乾癬に対し本剤が低濃度製剤と同一の効能を取得することによる両製剤の使い分け及び臨床的位置づけを明確にするため、以下の点について説明するよう申請者に求めた。

- ① 尋常性乾癬に対する本剤とボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の臨床現場での現在の使用比率
- ② 臨床現場における難治性尋常性乾癬と非難治性尋常性乾癬の区別及びその割合
- ③ 専門臨床医及び関係学会における非難治性尋常性乾癬に対するボンアルファ[®]製剤の効果の強度に対する認識
- ④ 小児及び幼児における本剤とボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の使用実態
- ⑤ 腎機能低下患者に対する使用
- ⑥ 皮膚刺激性について

申請者は、以下のように回答した。

① 尋常性乾癬に対する本剤とボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の臨床現場での使用比率

20 年度以降の出荷実績は、本剤は増加、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g は低下傾向にあり、本剤とボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の臨床現場での使用実績比は、現在ほぼ 1 : 1 となっている。

② 臨床現場における難治性尋常性乾癬と非難治性尋常性乾癬の区別及びその割合

尋常性乾癬は難治性と非難治性に分類されず、臨床現場では、浸潤・肥厚が著しい皮疹、肘、膝等の部位に発現した皮疹は難治性であると考えられているが、同一患者に難治性の皮疹と非難治性の皮疹の両方が存在する場合もみられ、両者の割合は明らかではない。なお、皮膚科専門医は、難治性の皮疹と非難治性の皮疹を区別して治療を行っている。

③ 専門臨床医及び関係学会における非難治性尋常性乾癬に対するボンアルファ[®]製剤の効果の強度に対する認識

尋常性乾癬に対するボンアルファ[®]軟膏 2μg/g と strong クラスのステロイド外用剤（吉草酸ベタメタゾン）の比較試験において、改善率が同程度であったという報告があるが（西日本皮膚科 51: 963-969, 1989）、非難治性とされる皮疹に対する効果のデータは、BH10 試験のみである。また、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g は、本剤に比べて効果が緩徐で弱いものの、皮膚刺激症状や血清カルシウム値に対する影響は少ないとの総説がある（医薬ジャーナル 39: 93-97, 2003）。

④ 小児及び幼児における本剤とボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の使用実態

本剤の特定使用成績調査（20 年 月 日から 20 年 月 日）では、安全性解析対象のうち 15 歳未満の症例は 0.3%（2/783 例）で、副作用は認められなかった。

一方、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の使用成績調査（19 年 月 日から 19 年 月 日）では、安全性解析対象のうち 15 歳未満の症例は 1.5%（48/3119 例）であった。特別調査によって収集した症例と合わせて、15 歳未満の安全性解析対象症例は 103 例（乳児 11 例、幼児 33 例、小児 59 例）であり、副作用は 1.94%（2/103 例、そう痒感、ヒリヒリ感、刺激感の 3 件）に認められた。また、15 歳以上の症例の副作用発現率は 3.09%（95/3071 例）であり、15 歳未満に副作用が多い傾向は認められなかった。このため、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の添付文書では、【使用上の注意】の「6. 小児等への投与」の記載「低出生体重児、新生児、乳児、小児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない]」から『小児』を削除し、「低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない]」に改訂した（2003 年 3 月）。

以上のように、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g では、小児又は幼児の患者に対する使用経験が本剤と比較して蓄積されており、小児又は幼児の患者の治療に適していると考ええる。なお、安全性の面から、小児ではボンアルファ[®]軟膏 2μg/g が第一選択となるとの総説もある（Visual Dermatology 4: 222-227, 2005）。

⑤ 腎機能低下患者に対する使用

本剤の製造承認取得時の臨床薬理試験（1 日 1 回 7g ずつ 28 日間塗布）において、腎機能低下患者が 1 例（治験開始前のクレアチニン値：1.7mg/dL）認められたが、当該症例では血清カルシウムの上昇（9.4mg/dL→10.1mg/dL）とカルシウム代謝調節ホルモン（1α,25-(OH)₂D₃ 及び intact PTH）の低下が認められた。また、本剤の長期投与試験では、腎機能が低下していた可能性のある症例として安全性解析対象症例 154 例から 29 例を選択し、本剤が血清カルシウムに与える影響について検討した結果、本剤の添付文書の【使用上の注意】には、「1. 慎重投与（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]）」と記載した。したがって、血清カルシウム値が上昇する可能性がある場合には、患者の安全性確保のため本剤からボンアルファ[®]軟膏

2 μ g/g への切り替え又は両製剤の併用を考慮すべきであるとする。なお、本剤の特定使用成績調査(20 年 月 日から 20 年 月 日)及びボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の使用成績調査(19 年 月 日から 19 年 月 日)においては、腎機能障害を有する症例(本剤 10 例、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g 81 例)で血清カルシウムの上昇に関する報告はなかった。

⑥ 皮膚刺激性について

本剤の申請時における安全性解析対象 567 例中、投与部位刺激感は 17 件(3.0%)であった。

一方、乾癬患者を対象としたボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の承認時における安全性解析対象 423 例中、投与部位刺激感は 4 件(1.0%)であった。また、皮膚刺激性試験として、種々のタカルシトール濃度の軟膏を用いて健康成人における 48 時間 closed patch test を実施した結果、皮膚刺激指数はタカルシトール濃度依存的に増す傾向があるが、タカルシトール濃度 24 μ g/g までは許容範囲内であった。

本剤の特定使用成績調査(20 年 月 日から 20 年 月 日)では、安全性解析対象のうち、投与部位刺激感は 1.3%(10/783 例)に認められた。一方、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の使用成績調査(19 年 月 日から 19 年 月 日)では、安全解析対象のうち、投与部位刺激感 は 0.5%(16/3119 例)に認められた。

以上のように、皮膚刺激性試験の結果からは、本剤とボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の皮膚刺激性は共に臨床的に忍容可能と考えられたが、タカルシトールの濃度に依存して皮膚刺激性が増すことが推察された。臨床試験及び市販後調査の結果では、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の方が皮膚刺激性に関する副作用報告が本剤よりも少なかったため、本剤で刺激を生じた患者には、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g への切り替え又は併用が適しているとする。

機構は、本剤とボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の使用実績比の推移からは、本剤の使用経験が蓄積されると共に、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g から本剤へとシフトしてきていること、疾患名として尋常性乾癬に難治性と非難治性の分類はなく、臨床現場では難治性と非難治性の皮疹の分類は可能とはいふものの、乾癬自体が一般的に難治性疾患とされており、安全性に問題がない限りは有効性を期待して治療現場では本剤を含めた高濃度製剤が使用されるようになっていることに関しては理解できるものとする。

また、機構は、申請者が安全性の観点からボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g が使われるべき条件として挙げている、小児、腎機能低下患者、本剤での皮膚刺激性が強い場合を検討した。

小児での使用は、使用成績調査ではボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の 103 例に比べ本剤は 2 例に留まっている。本要因は、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g が先行して臨床現場に提供されたためと考えられ、本剤の小児使用経験が蓄積され安全性が確認されれば、本剤の使用例が今後増えてくることも予想される。ただし、現時点では小児ではボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g が使用されており、一定期間はボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g のニーズはあるとする。

腎機能低下患者での使用は、現在の「使用上の注意」に配慮することは当然必要であるが、本剤ではなくボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g を使うべき腎機能障害の程度は明確ではない。申請者は本剤使用中に血清カルシウム値が上昇した場合には本剤からボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g への切り替え又は両製剤の併用を勧めているが、本剤の特定使用成績調査では血清カルシウムの上昇に関する報告はなく、そのような症例でボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の使用により血清カルシウム値が改善するかについては不明であり、安全性を考慮した場合は、活性型ビタミン D₃ 外用製剤の使用を中止するこ

とも考慮すべきと考える。

皮膚刺激性については、申請者はタカルシトールの濃度に依存して刺激性が増すことが推察され、臨床試験及び市販後調査の結果では、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の方が刺激感に関する副作用報告が本剤よりも少ないとしているが、本剤とボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g との比較試験成績や本剤からボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g に変更した調査成績などは報告されていない。したがって、本剤で刺激感がある場合にタカルシトールの使用を中止せず、申請者の説明のようにボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g 製剤へ切り替えることの適切性又はボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g を併用することの適切性については明確ではないと考える。

以上より機構は、小児を除くと本剤とボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の使い分けを示す根拠となるデータが示されていないことから、使用実態と有効性について専門委員の意見を求めたところ、「尋常性乾癬にはボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の効果は不十分であり、主として本剤を用いている。また、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g は、尋常性乾癬にはほとんど使用されないものの、患部が極度に広範な場合、顔面・小児等極限られた場合に使用する可能性はある」という認識で共通していた。また先述のとおり、尋常性乾癬自体が難治性疾患とされ、診療現場では個々の皮疹を難治性・非難治性と分類して本剤とボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g を塗り分けるように患者に指導しているとは考えにくい。本剤や他の高濃度活性型ビタミン D₃ 外用剤が尋常性乾癬の治療として広く使用されていることは、申請者が「高濃度製剤は、上市された後シェアを伸ばし、20 年度には約 % を占めるようになった。(ビタミン D 軟膏剤の年間売上高によるシェア： データ 20 年 月から 20 年 月)」と述べていることから推測される。

したがって、機構は現時点における尋常性乾癬の治療では、限られた場合を除きボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g よりも本剤が用いられている実態があると考えられることから、本剤の効能・効果が難治性尋常性乾癬に限定されていることは臨床実態と解離しており、適切ではないと考える。また、小児の乾癬などではボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の使用例があり、ただちに本剤へ切り換えることは現場の混乱を招くおそれがあることから、一定期間は尋常性乾癬という同一効能に対して、本剤とボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g が共に使用可能な状態になることはやむを得ないと考えるものの、今後、本剤がボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の有するその他の効能を取得した際には本剤への一本化を図ることが望ましいと考える（「(3) 尋常性乾癬以外の効能・効果について」の項参照）。

(3) 尋常性乾癬以外の効能・効果について

機構は本剤の効能・効果が尋常性乾癬に限定されているが、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g が効能・効果を有する尋常性以外の乾癬、魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色粧糠疹については今後どのように扱う予定であるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。基本方針は、乾癬におけるビタミン D₃ 外用療法で高濃度製剤が標準的になってきた現状を踏まえ、本剤の難治性皮疹制限を解除し、基本的にはボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g から本剤に置き換える。次いで、ボンアルファ[®]ハイローション 20 μ g/g についても難治性皮疹制限解除の一変申請を行い、本剤と同様にボンアルファ[®]ローション 2 μ g/g からボンアルファ[®]ハイローション 20 μ g/g に置き換える予定である。

適応拡大については、現在、低濃度ボンアルファ[®]製剤が有している乾癬以外の角化症（魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症及び毛孔性紅色粧糠疹）については本剤を含む高濃度ボンアルファ[®]製剤による臨床評価実施の可能性を調査中であり、可能性が見出せば高濃度ボンアルファ[®]製剤での

適応拡大を検討する予定である。また、医療現場では上記角化症以外への適応拡大の要望もあり、今後、ニーズや治験の実施可能性等の調査を行い、適応拡大の検討を進めていく予定である。

低濃度ボンアルファ[®]製剤の臨床的位置付けについては、基本的には高濃度ボンアルファ[®]製剤に置き換えていく方向であるが、高濃度ボンアルファ[®]製剤の適応拡大等が完了するまでに、低濃度ボンアルファ[®]製剤の使用実態やニーズを調査し、低濃度製剤の存在意義を明らかにする予定である。

機構は、患者数の少ない疾患については臨床試験の実施が困難であることは理解できるが、掌蹠膿疱症など、ある程度発生頻度が高い疾患もあり、一概に症例数の観点から臨床試験が実施不可能とすることは納得しがたい。また、既承認のボンアルファ[®]製剤は濃度の違いに加え、剤形の違い（軟膏・クリーム・ローション）もあり、それぞれの適応症が異なることは臨床現場の混乱が持続することにつながる。申請者は、低濃度から高濃度製剤へ置き換えていく方向であるとしているが、機構は、今後の開発を臨床現場の実態や要求に即して明確にしていくことを申請者に求めることが必要と考えている。

Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された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した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（試験番号 BH10：5.3.5.2）に対して GCP 実地調査が行われた。その結果、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された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した。

Ⅳ. 総合評価

以上より機構は、本剤の難治性以外の尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験成績より、難治性以外の患者においても本剤の安全性に特に問題となる点は認められず、有効性が認められたと判断した。高濃度製剤のみが上市されている類薬のビタミン D₃ 製剤では尋常性乾癬全般に対する効能・効果を有しており、臨床現場では本剤についても難治と非難治の区別なく使用されると推察されることから、本剤が経皮吸収性の高くない外用剤であることを考慮すると、安全性に問題のない限り、高濃度製剤の適用範囲を難治性に限定する必要はないと考えている。そのため、本剤の効能・効果として、尋常性乾癬全般とすることは差し支えないと考えるが、本剤が効能・効果を取得後に低濃度製剤と共存することの臨床的意義は明確にされていないと考え、本剤について今後尋常性乾癬以外の効能・効果の取得を積極的に推進し、将来的には本剤への置き換えを図ることが必要と考える。

1. 申請品目

[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 者 名] 帝人ファーマ株式会社
 [申請年月日] 平成 17 年 3 月 4 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 臨床に関する資料について

(1) 臨床試験デザインの妥当性について

本申請に際し、申請者は、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g を対照薬とした比較臨床試験を実施せず、ボンアルファ[®]ハイ軟膏 20 μ g/g (以下、本剤) の投与群のみが設定された 1 群のオープンラベル試験 (BH10) を実施しているが、機構は、以下の理由から BH10 試験の結果より非難治性尋常性乾癬に対する有効性及び安全性について評価し得ると判断し、当該判断は専門協議において支持された。

- ・ 有効性については、本剤はボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g で十分な効果が得られない難治性の尋常性乾癬に対する有効性が確認されており、非難治性尋常性乾癬に対して少なくともボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g よりも劣るとは考え難いこと。
- ・ 専門委員から、現在の尋常性乾癬の治療において、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g は効果不十分であるとの認識が一般にあり、治療開始時から高濃度製剤である本剤が適用されている状況にあるとの指摘がなされていること。
- ・ 尋常性乾癬自体が難治性の皮膚疾患と認識されており、尋常性乾癬と診断された患者に対して、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g を投与し、効果不十分であった場合に本剤を適用するよりも、難治性及び非難治性の区別をせずに本剤が適用できれば、治療期間が短縮される可能性の観点からも患者にとって有益であると考えられること。
- ・ 類薬である本剤と同様の高濃度のビタミン D 製剤 (オキサロール[®]軟膏 25 μ g/g 及びドボネックス[®]軟膏 (50 μ g/g)) が既に尋常性乾癬全般に対する効能を有していることから、本剤の適用範囲を非難治性尋常性乾癬も含めた尋常性乾癬全般に拡大するため、有効性及び安全性についてボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g との比較臨床試験を実施する必要性は低いと考えられること。
- ・ 本剤が吸収性の高い外用剤であり、経口剤や注射剤のように全身に作用を及ぼす薬剤ではないことから、安全性に特に問題が認められなければ、本剤を非難治性の患者に適用することに問題はないと考えられること。

(2) ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の効能・効果である尋常性乾癬以外の疾患 (魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色粧糠疹及び尋常性以外の乾癬) を対象疾患とする今後の開発について

ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g の効能・効果である魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色粧糠疹及び尋常性以外の乾癬について、申請者は、対象患者が少なく臨床試験実施が困難であることを

理由に具体的な開発計画を示していない。これについて、尋常性乾癬の難治例に対して本剤がボンアルファ[®]軟膏 2μg/g よりも高い有効性を示し、また今般の申請において非難治性にまで適用を広げて尋常性乾癬全般が対象疾患となることから、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g が効能・効果を有する尋常性乾癬以外の疾患についても本剤の開発を行い、承認取得することが望ましいとする機構の考えは、専門協議において支持された。

また、尋常性乾癬以外の 4 疾患については現在治療法が限定的であること、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g に対しより高い有効性を求める臨床現場の声があることから、本剤の適用拡大が図られることが望ましいとの意見が出された。機構は、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g では、もはや臨床現場のニーズに十分に答え切れていないと推察されることから、申請者に今後の開発について以下のように指示することが適当であると考ええる。

<指示事項>

ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g が有する尋常性乾癬以外の効能（魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色皰糠疹及び尋常性以外の乾癬）について、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g 及び本剤の有効性及び安全性について調査・検討し、必要に応じて、これらの効能に対する本剤の開発を行うこと。

(3) ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g について

皮膚科専門医は、尋常性乾癬の治療においてボンアルファ[®]軟膏 2μg/g は効果不十分であると一般的に認識していることから、尋常性乾癬の治療は主として本剤で行われるべきとの機構の考えは、専門協議において支持された。

また、申請者は、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の存在意義として、小児患者又は広範な患部面積を有する患者に対して低リスクであることを挙げているが、これらの患者に対してボンアルファ[®]軟膏 2μg/g が安全性において優れることを示した試験成績は示されておらず、現時点でボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の存在意義を示す科学的なデータはないとする機構の考えは、専門協議において支持された。

以上のことから、機構は、製造販売後に重点的に調査を行い、その結果から小児等に対しても本剤が安全に使用できることが確認された場合には、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の承認を整理することを検討することが適当であると考え、申請者に対し、以下のように指示した。

<指示事項>

特に安全性が懸念される小児、広範な患部面積を有する患者におけるボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の医療現場での使用状況及び本剤との使い分けに関する認識について調査等を実施し、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の臨床的位置づけを確認すること。

なお、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g の承認を整理する場合には、剤型違いの製品（クリーム及びローション）についても同様の扱いとし、また、本剤の名称を再検討し、適切な名称に変更すること。

3. 製造販売後の試験及び調査等

製造販売後に以下の試験又は調査を行う必要があると機構は考える。

- ① ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g が有する尋常性乾癬以外の効能（魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色皰糠疹及び尋常性以外の乾癬）について、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g と本剤の有効性及び安全性について調査・検討すること。
- ② ①の結果に基づいて、必要に応じて本剤のこれらの効能に対する開発（臨床試験）を実施すること。
- ③ 特に安全性が懸念される小児、広範な患部面積を有する患者について、ボンアルファ[®]軟膏 2μg/g

の医療現場での使用状況及び本剤との使い分けに関する認識について調査等を実施し、ボンアルファ®軟膏 2μg/g の臨床的位置づけを確認すること。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

【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）~~（今回、二重取消線部分を削除。）

【用法・用量】

通常、1日1回適量を患部に塗布する。

<指示事項>

- ① ボンアルファ®軟膏 2μg/g が有する尋常性乾癬以外の効能（魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色粒糠疹及び尋常性以外の乾癬）について、ボンアルファ®軟膏 2μg/g と本剤の有効性及び安全性について調査・検討し、必要に応じて、本剤のこれらの効能に対する開発を行うこと。
- ② 特に安全性が懸念される小児、広範な患部面積を有する患者について、ボンアルファ®軟膏 2μg/g の医療現場での使用状況及び本剤との使い分けに関する認識について調査等を実施し、ボンアルファ®軟膏 2μg/g の臨床的位置づけを確認すること。

なお、ボンアルファ®軟膏 2μg/g の承認を整理する場合には、剤型違いの製品（クリーム及びローション）についても同様の扱いとし、また、本剤の名称を再検討し、適切な名称に変更すること。