

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 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

活性型VD₃角化症治療剤
日本薬局方 タカルシトール軟膏
ボンアルファ[®] 軟膏 2 μ g/g
タカルシトール水和物製剤
ボンアルファ[®] クリーム 2 μ g/g
日本薬局方 タカルシトールローション
ボンアルファ[®] ローション 2 μ g/g
Bonalfa[®] Ointment 2 μ g/g
Cream 2 μ g/g
Lotion 2 μ g/g

剤 形	軟 膏	ク リ ー ム	ロ ー シ ョ ン
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること		
規 格 ・ 含 量	1g 中、日本薬局方タカルシトール水和物を 2.087 μ g (タカルシトールとして 2 μ g:0.0002%)含有		
一 般 名	和名:タカルシトール水和物(JAN) 洋名:Tacalcitol Hydrate(JAN)		
製 造 販 売 承 認 年 月 日	2003 年 8 月 1 日	2003 年 8 月 1 日	2003 年 8 月 1 日
薬 価 基 準 収 載	2004 年 7 月 9 日	2004 年 7 月 9 日	2004 年 7 月 9 日
販 売 開 始 年 月 日	1993 年 12 月 9 日	1997 年 8 月 19 日	2000 年 1 月 18 日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元:岩城製薬株式会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先			
問 い 合 わ せ 窓 口	学術グループ TEL:03-6626-6251 FAX:03-6626-6261 受付時間:9:00~17:00 (12:00~13:00 休憩) 土、日、祝日、当社休日を除く 医療関係者向けホームページ https://www.iwakiseiyaku.co.jp/medical.html		

本 IF は 2024 年 6 月改訂 (第 3 版) の電子化された添付文書 (電子添文) の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IF と略す)が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	14

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	29
2. 薬物速度論的パラメータ	29
3. 母集団(ポピュレーション)解析	30
4. 吸収	30
5. 分布	33
6. 代謝	35
7. 排泄	36
8. トランスポーターに関する情報	36
9. 透析等による除去率	36
10. 特定の背景を有する患者	36
11. その他	36

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	37
2. 禁忌内容とその理由	37
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 重要な基本的注意とその理由	37
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
7. 相互作用	39
8. 副作用	39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
10. 過量投与	44
11. 適用上の注意	44
12. その他の注意	44

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 45
2. 毒性試験 45

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 47
2. 有効期間 47
3. 包装状態での貯法 47
4. 取扱い上の注意 47
5. 患者向け資材 47
6. 同一成分・同効薬 47
7. 国際誕生年月日 47
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日 48
9. 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 48
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容 48
11. 再審査期間 49
12. 投薬期間制限に関する情報 49
13. 各種コード 49
14. 保険給付上の注意 49

XI. 文献

1. 引用文献 50
2. その他の参考文献 51

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 52
2. 海外における臨床支援情報 52

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報 53
2. その他の関連資料 53

略 語 表

略語	略語内容
Al-p	アルカリ性ホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	血液尿素窒素
CYP	薬物代謝酵素 cytochrome P450(チトクローム P450)
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
LD ₅₀	50%致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボンアルファ®は、帝人株式会社によって新規に合成された活性型ビタミン D₃ であるタカルシトールを主薬とし、角化症の治療を目的に開発された外用剤である。

活性型ビタミン D₃ は、全身的なカルシウム調節作用を発現する生体内ホルモンとして位置付けられており、関連組織・臓器に受容体の存在が知られている。近年、その受容体は皮膚組織中にも存在していることが明らかにされ、活性型ビタミン D₃ の経口投与及び外用が表皮細胞の増殖亢進と分化異常を伴う乾癬に有効であるとの報告がなされた¹⁾。タカルシトール[1 α ,24(R)-(OH)₂D₃]は生体由来の活性型ビタミン D₃ であるカルシトリオール[1 α ,25-(OH)₂D₃]と同様、全身的なカルシウム調節作用を有し、受容体に対する親和性も同等である²⁾が、カルシトリオールに比較して体内からの消失が速く³⁾、血清カルシウム濃度の上昇作用が弱い⁴⁾ため、外用剤としてより適している。

ボンアルファ®は、乾癬をはじめとする表皮の角化異常を、表皮細胞の増殖抑制作用・分化誘導作用を通じて正常化させることにより、臨床効果を発揮する。

ボンアルファ®軟膏は、1993 年 10 月に乾癬、魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色皰糠疹を効能・効果として製造承認を受け、1993 年 12 月に発売を開始した。一方、軟膏剤の「べたつき」等の使用感に対する不満を解消し、より多くの患者のニーズを充足するために、1989 年 9 月よりボンアルファ®クリームの開発をすすめ、1997 年 8 月に発売を開始した。さらに、被髪頭部の塗布に対してべたつかず、乾きやすく且つ適度な粘度と展延性を有する製剤として、1996 年 7 月よりボンアルファ®ローションの開発を開始し、1999 年 9 月に製造承認を受けた。これにより、全ての治療対象部位に対して適切な剤形のボンアルファ®を適用できるようになった。

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 日付、医薬発第 935 号)」に従って、販売名変更のための代替新規申請を行い、2003 年 8 月に承認された。これにより、ボンアルファ®軟膏 2 μ g/g、ボンアルファ®クリーム 2 μ g/g、ボンアルファ®ローション 2 μ g/g に販売名を変更した。

2023 年 7 月より、製造販売承認を帝人ファーマ株式会社から岩城製薬株式会社に継承された。

2. 製品の治療学的特性

ボンアルファ®軟膏 2 μ g/g・クリーム 2 μ g/g・ローション 2 μ g/g は、新規に合成された活性型ビタミン D₃ 製剤で、新しい作用機序に基づき皮膚の角化過程に直接作用する。

(1) 活性型ビタミン D₃ の外用剤である。(「I.1.開発の経緯」の項参照)

(2) 表皮細胞の増殖抑制作用・分化誘導作用という新しい作用機序に基づき、角化異常における表皮細胞の増殖亢進・分化異常を改善する^{2,4~10)}。(「VI.2.薬理作用」の項参照)

I. 概要に関する項目

(3) 臨床試験において、乾癬に対してボンアルファ[®]軟膏^注で 80.0%(256/320 例)、ボンアルファ[®]クリーム^注で 66.7%(36/54 例)、ボンアルファ[®]ローション^注で 68.7%(46/67 例)、の有効率を示したのを初めとし、他の角化症にも有効性が認められた^{11~18)}。 (「V.5.(7)その他」の項参照)
また、副作用発現率はボンアルファ[®]軟膏^注では 3,666 例中 110 例(3.0%)、ボンアルファ[®]クリーム^注では 335 例中 13 例(3.9%)、ボンアルファ[®]ローション^注では 85 例中 3 例(3.5%)であった。
(「VIII.8.副作用」の項参照)

注)販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

3. 製品の製剤学的特性

(1) 全ての治療対象部位の外用塗布に適した剤形のラインナップ。(軟膏・クリーム・ローション)
(「I.1.開発の経緯」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボンアルファ®軟膏 2μg/g、ボンアルファ®クリーム 2μg/g、ボンアルファ®ローション 2μg/g

(2) 洋名

Bonalfa® Ointment 2μg/g、Bonalfa® Cream 2μg/g、Bonalfa® Lotion 2μg/g

(3) 名称の由来

「フランス語の BON(ボン) = GOOD」と活性型ビタミン D₃ の基本構造(1α)由来のアルファを融合した。また活性型ビタミン D₃ の開発経緯が Ca 代謝異常と骨(BONE)の領域から始まったことに由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

タカルシトール水和物(JAN)

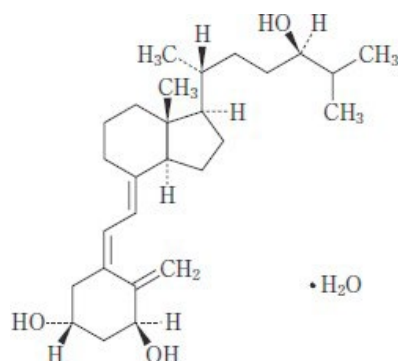
(2) 洋名(命名法)

Tacalcitol Hydrate(JAN)、Tacalcitol monohydrate(INN)

(3) ステム

ビタミン D 類似体／誘導体 vitamin D analogues/derivatives : calci

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₇H₄₄O₃·H₂O

分子量: 434.65

Ⅱ.名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

化学名: (1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,24*R*)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,24-triol monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号: TV-02 軟膏

TV-02 クリーム

TV-02 ローション

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末。光によって分解する。

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

1) 各種溶媒における溶解度

*測定温度:20℃

溶 媒	タカルシトール 1g を溶かす のに必要な溶媒量(mL) *	日本薬局方による 溶解性の表現
メタノール	< 1	極めて溶けやすい
エタノール(99.5)	< 1	極めて溶けやすい
クロロホルム	14.7	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	24.2	やや溶けやすい
ジクロロメタン	27.8	やや溶けやすい
ヘキサン	≥ 10,000	ほとんど溶けない
水	≥ 10,000	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

相対湿度 33～93%でほとんど吸湿性はない。

(4) 融点(分解点)、融点、凝固点

融点: 約 100℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

水に対する溶解性が低く、水層への移行は全く見られなかった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +58～+63° (脱水物に換算したものの 25mg, エタノール(99.5), 5 mL, 100mm).

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (265nm): 391～415 [1mg、エタノール(99.5)、100mL]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

項目 目的		保存条件				保存期間	試験結果
		温度	相対湿度	光	容器・曝気		
長期保存 試験		室温 ^{注1)}	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	36 ヶ月	36 ヶ月後で含量が試験開始時と比較し 1.3～2.2%低下した。
		5℃	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	36 ヶ月	規格内
苛酷試験	加温試験	40℃	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	0、1、3、 6 ヶ月	6 ヶ月後で含量が試験開始時と比較し 3.3～7.0%低下した。
		60℃	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	0、7、14、 28 日	28 日目に含量が試験開始時と比較し 0.6～4.7%低下した。
	加湿試験	25℃	50%	遮光	無色 ガラス瓶 開栓	6 ヶ月	規格内
		25℃	80%	遮光	無色 ガラス瓶 開栓	6 ヶ月	規格内
	曝光試験	室温 ^{注2)}	—	室内散光 ^{注3)}	無色 ガラス瓶 密栓	6 ヶ月	6 ヶ月後で含量が試験開始時と比較し 20.6～22.2%低下した。
		30℃	—	サンシャイン カーボン アーク灯光 ^{注4)}	無色 ガラス瓶 密栓	45 時間	45 時間後で含量が試験開始時と比較し 27.4～31.0%低下した。
加速試験		40℃	75%	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	6 ヶ月	6 ヶ月後で含量が試験開始時と比較し 2.4～5.2%低下した。

注 1) 9.4～32.1℃、平均 22.4℃

注 2) 9.4～30.9℃、平均 20.1℃

注 3) 照度: 1700Lux (昼間)

注 4) 照度: 30000Lux

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

日本薬局方「タカルシロール水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟膏剤

クリーム剤

ローション剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ボンアルファ軟膏 2μg/g	ボンアルファクリーム 2μg/g	ボンアルファローション 2μg/g
剤形	軟膏	クリーム	ローション
色調・性状	白色～微黄色・ 軟膏	白色・乳剤性 軟膏	白色・乳剤性 ローション

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

【軟膏】

稠度: 288 (25°C) (JIS K2574 に準じて測定)

【クリーム】

pH: 6.0～8.0 (日局一般試験法 pH 測定法)

稠度: 294 (25°C) (JIS K2574 に準じて測定)

【ローション】

pH: 7.0～8.0 (日局一般試験法 pH 測定法)

粘度: 824.7 (mPa・s) (日局一般試験法 粘度測定法)

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

3.1 組成				
販売名		ボンアルファ 軟膏 2μg/g	ボンアルファクリーム 2μg/g	ボンアルファ ローション 2μg/g
有効成分	名称	日局 タカルシトール水和物		
	含量 (1g 中)	2.087μg (タカルシトールとして 2μg:0.0002%)		
添加剤		白色ワセリン(抗酸化剤としてd-δ -トコフェロールを含む)、流動パラフィン、その他 1 成分	トコフェロール、ステアリルアルコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クエン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、その他 6 成分	トコフェロール、ステアリルアルコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クエン酸ナトリウム、キサンタンガム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、その他 6 成分

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

(1) 原薬の合成途上又は保存中に生成するおそれがある混在物について薄層クロマトグラフィーにより検討したが、いずれの異種スポットも認めなかった。

(2) タカルシトールの立体異性体である S 体

6. 製剤の各種条件下における安定性

〔軟膏〕

項目 目的		保存条件				保存期間	試験結果
		温度	相対湿度	光	容器・曝気		
長期保存試験		室温 ^{注1)}	—	遮光	チューブ ^{注3)} 密栓	36 ヶ月	チューブ入り製品：36 ヶ月後で含量が試験開始時と比較し 3.7～6.2%低下した。 瓶入り製品：規格内
					瓶 ^{注4)} 密栓		
苛酷試験	温度	5℃	—	遮光	チューブ 密栓	8 ヶ月	規格内
					瓶 密栓		
	温度	40℃	—	遮光	チューブ 密栓	8 ヶ月	チューブ入り製品及び瓶入り製品とも 8 ヶ月保存後で含量が試験開始時と比較し 7～8%低下した。
					瓶 密栓		
	湿度	25℃	50%	遮光	チューブ 開栓	8 ヶ月	規格内
					瓶 開栓		
		25℃	80%	遮光	チューブ 開栓	8 ヶ月	規格内
					瓶 開栓		
	光	室温 ^{注2)}	—	蛍光灯 (500Lux)	瓶 密栓	8 ヶ月	規格内
加速試験		35℃	75%	遮光	チューブ 密栓	8 ヶ月	チューブ入り製品：8 ヶ月後で含量が試験開始時と比較し 7.1～8.6%低下した。 瓶入り製品：8 ヶ月後で含量が試験開始時と比較し 1.6～3.1%低下した。
					瓶 密栓		

注 1) チューブ入り製品は 9.4～32.1℃、平均 22.5℃ 瓶入り製品は 10.6～32.1℃、平均 22.7℃

注 2) 12.0～32.0℃、平均 22.1℃

注 3) アルミニウム製

注 4) ポリスチレン製

IV. 製剤に関する項目

【クリーム】

項目 目的		保存条件				保存期間	試験結果
		温度	相対湿度	光	容器・曝気		
長期保存試験		25℃	—	遮光	チューブ	39 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	5℃	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	1、2、 3 ヶ月	規格内
		50℃	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	1、2、 3 ヶ月	3 ヶ月後で含量が試験 開始時に対して 3.8% 低下した。
		シーソニ ング*1	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	10、20、 30 日	規格内
	湿度	25℃	22%*2	遮光	無色 ガラス瓶 開栓	3 ヶ月	表面の乾燥が認められ、3 ヶ月後で含量が 試験開始時に対して 3.4%低下した。
		25℃	92%*3	遮光	無色 ガラス瓶 開栓	3 ヶ月	規格内
	光	25℃	—	白色蛍光灯 3000Lux	シャーレ	30 日	30 日後で含量が試験 開始時に対して 87.6% 低下した。
		25℃	—	白色蛍光灯 3000Lux	チューブ	30 日	規格内
		25℃	—	白色蛍光灯 3000Lux	瓶	30 日	30 日後で含量が試験 開始時に対して 6.4% 低下した。
		25℃	—	近紫外蛍光灯 1000μW/cm ²	シャーレ	3 時間	3 時間後で含量が試験 開始時に対して 33.8% 低下した。
		25℃	—	近紫外蛍光灯 1000μW/cm ²	チューブ	3 時間	規格内
		25℃	—	近紫外蛍光灯 1000μW/cm ²	瓶	3 時間	規格内
加速試験		40℃	75%	遮光	チューブ	6 ヶ月	6 ヶ月後で含量が試験 開始時に対して、3.5～ 5.3%低下した。

*1: 5℃ 12 時間及び 50℃ 12 時間の周期で温度設定

*2: 酢酸カリウム飽和溶液を用いて調湿

*3: 硝酸カリウム飽和溶液を用いて調湿

IV. 製剤に関する項目

【ローション】

項目 目的		保存条件				保存期間	試験結果
		温度	相対湿度	光	容器・曝気		
長期保存試験		25℃	60%RH	遮光	瓶入り*4	39 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	－10℃	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	3 ヶ月	規格内
		60℃	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	3 ヶ月	3 ヶ月後で含量が試験開始時に対して 27.2%低下した。
		シーソニング*1	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	10、20、 30 日	規格内
	湿度	25℃	22%RH*2	遮光	無色 ガラス瓶 開栓	3 ヶ月	外観の変化(試料表面の乾燥)、水分量の低下及び放出性の変化が認められた。
	光	成り行き 温度	—	D65 ランプ*3 5000Lux	無色 フラスコ	24 万 Lux・hr	24 万 Lux・hr 照射で含量が試験開始時に対して 21.1%低下した。
					瓶入り*4	120 万 Lux・hr	120 万 Lux・hr 照射で含量が試験開始時に対して 5.9%低下した。
					瓶入り*4 (紙箱入り)	120 万 Lux・hr	規格内
加速試験		40℃	75%RH	遮光	瓶入り*4	6 ヶ月	6 ヶ月後で含量が試験開始時に対して 2.4～3.8%低下した。

*1: 温度設定は、0℃ 24 時間及び 50℃ 24 時間の周期とした。

*2: 酢酸カリウム飽和溶液を用いて調湿した。

*3: 総近紫外線放射エネルギーは「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン: 平成 9 年 5 月 28 日薬審第 422 号」のキニーネ化学光量測定システム(オプション 2)に準拠して測定し、総照度 120 万 Lux・hr で総近紫外線エネルギーが 200W・h/m²であることを確認した。

*4: ポリエチレン製白色瓶

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

「XIII. 備考」を参照

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

【軟膏】10g×10(アルミチューブ入り)

【クリーム】10g×10(アルミチューブ入り)

【ローション】10g×10(プラスチック製瓶入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

【軟膏】アルミニウム製チューブ

【クリーム】アルミニウム製チューブ

【ローション】ポリエチレン製瓶

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

【軟膏】

モルモットによる光毒性試験¹⁹⁾、ウサギによる眼粘膜一次刺激性試験²⁰⁾及びウサギによる皮膚一次刺激性試験²⁰⁾において、軟膏(20 μ g/g)及び軟膏基剤ともに刺激性は認められなかった。ウサギによる4週間累積皮膚刺激性試験²⁰⁾において、軟膏及び軟膏基剤ともに軽度の刺激性が認められたが、いずれにおいても塗布終了後に回復性がみられた。

【クリーム】

モルモットによる光毒性試験²¹⁾において、光毒性反応は認められなかった。ウサギによる皮膚一次刺激性試験²¹⁾において、クリーム(10 μ g/g)及びクリーム基剤ともに軽度の刺激性が認められた。また、ウサギによる4週間累積皮膚刺激性試験²¹⁾において、クリーム及びクリーム基剤ともに中等度の刺激性が認められたが、いずれにおいても塗布終了後に回復性がみられた。

【ローション】

ウサギによる皮膚一次刺激性試験²²⁾において、ローション(20 μ g/g)及びローション基剤に軽度の刺激性が認められた。ウサギによる眼粘膜一次刺激性試験²²⁾及びモルモットによる光毒性試験²²⁾において反応は認められなかった。また、ウサギによる累積皮膚刺激性試験²²⁾において、ローション(20 μ g/g)及びローション基剤に軽度の刺激性が認められたが、投与終了により回復性が認められた。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4.効能又は効果

乾癬、魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色秕糠疹

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6.用法及び用量

通常 1 日 2 回適量を患部に塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

〔軟膏〕^{注)}

- ①健康成人男子に、軟膏をタカルシトールとして 20～80 μ g 単回 (n=9)、あるいは 40～80 μ g/日を 7 日間 (n=3) 経皮投与した試験において、軟膏に起因する異常所見は認められなかった²³⁾。
- ②乾癬患者に軟膏をタカルシトールとして 20～80 μ g 単回 (n=10)、あるいは 40～80 μ g/日を 7 日間 (n=7) 経皮投与した試験において、軟膏に起因する異常所見は認められなかった²⁴⁾。

〔クリーム〕^{注)}

健康成人男子にクリームをタカルシトールとして 40 μ g 単回 (n=3) または 1 日 2 回 (n=3) あるいは 80 μ g/日を 7 日間 (n=5) 経皮投与した試験において、クリームに起因する異常所見は認められなかった²⁵⁾。

〔ローション〕^{注)}

- ①健康成人男子に、ローションをタカルシトールとして 40 μ g 単回 (n=6)、あるいは 80 μ g/日を 5 日間 (n=6) 経皮投与した試験において、ローションに起因する異常所見は認められなかった²⁶⁾。
- ②健康成人 30 例を対象として、ローションの皮膚刺激性を検討した結果、正常皮膚に対する刺激性は低く、安全であることが確認された²⁶⁾。

注) 本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

(3) 用量反応探索試験

乾癬患者 98 例に軟膏 (1 μ g/g、2 μ g/g、4 μ g/g) を 1 日 2 回、4 週間単純塗布した結果、中等度改善以上の改善率はほぼ同等であったが、著明改善の改善率は 1 μ g/g よりも 2 μ g/g、4 μ g/g の方が高かった。安全性を考慮して至適製剤濃度は 2 μ g/g とされた²⁷⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

〈参考〉

〔軟膏〕^{注)}

① プラセボとの二重盲検比較試験

乾癬患者 111 例を対象に軟膏とプラセボ(軟膏基剤)を 1 日 2 回、4 週間単純塗布し、二重盲検比較試験を実施した結果、軟膏の方が有意に優れた改善が認められた¹²⁾。

② 乾癬に対する長期投与試験

乾癬患者 85 例を対象に軟膏を①1 日 1 回単純塗布 ②1 日 2 回単純塗布 ③1 日 1 回密封塗布のいずれかの方法で 12 週間投与した結果、乾癬に対する有効性と長期投与における安全性が確認された¹³⁾。

③ 角化症に対する長期投与試験

魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色皰糠疹など乾癬以外の角化症患者 120 例を対象に軟膏を 1 日 1～2 回 12 週間単純塗布した結果、角化症に対する有効性と長期投与における安全性が確認された¹⁵⁾。

④ 乾癬・角化症に対する長期投与試験

乾癬 8 例及び角化症患者 4 例に軟膏を 1 日 1～2 回 16 週間単純塗布した結果、有効性と長期投与における安全性が確認された¹⁴⁾。

〔クリーム〕^{注)}

① 乾癬患者を対象にクリーム(67 例)と軟膏^{注)}(65 例)を 1 日 2 回、8 週間単純塗布(1 回の最大塗布量:20g)し群間比較試験を行った結果、両剤の有効性及び安全性は同等であることが確認された¹⁶⁾。

② 魚鱗癬患者 20 例を対象にクリームを 1 日 2 回、8 週間単純塗布(1 回の最大塗布量:20g)した結果、有効性と安全性が確認された¹⁷⁾。

〔ローション〕^{注)}

乾癬患者 87 例を対象にローションを 1 日 2 回朝夜、8 週間単純塗布(1 回の最大塗布量:10g)した結果、有効性と安全性が確認された¹⁸⁾。

注) 本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

V. 治療に関する項目

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

臨床効果

国内 53 施設において実施された比較試験を含む臨床試験の有効性判定症例 532 例において、軟膏・クリーム・ローションの「かなり軽快」以上の有効率は、次のとおりであった^{11~18)}。

乾癬を対象としたプラセボとの比較試験¹²⁾において軟膏の有効性が認められている。また、乾癬を対象とした軟膏とクリームとの比較試験¹⁶⁾において、両剤の有効性は同程度であった。

疾患名	有効率 ^{注1)}			
	軟膏 ^{注2)}	クリーム ^{注2)}	ローション ^{注2)}	計
乾癬	80.0%(256/320)*	66.7%(36/54)	68.7%(46/67)	76.6%(338/441)
魚鱗癬	71.4%(15/21)	100.0%(16/16)	—	83.8%(31/37)
掌蹠膿疱症	67.7%(21/31)	—	—	67.7%(21/31)
掌蹠角化症	50.0%(6/12)	—	—	50.0%(6/12)
毛孔性紅色皰糠疹	54.5%(6/11)	—	—	54.5%(6/11)

注 1) 評価は「治癒」、「著しく軽快」、「かなり軽快」、「やや軽快」、「不変」、「悪化」の 6 段階で行ない、「かなり軽快」以上を有効例とした。

* 軟膏・クリーム比較試験時の成績を含む。

注 2) 本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ビタミン D 及び活性型ビタミン D₃ 類 (アルファカルシドール、カルシトリオール、カルシポトリオール、マキサカルシトール等)、ベタメタゾン吉草酸エステル、ヒドロコルチゾン

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位: 表皮

作用機序:

1) 表皮細胞に対する増殖抑制作用

マウス培養表皮細胞及び正常あるいは乾癬病巣部由来のヒト培養表皮細胞において、タカルシトールは DNA 合成及び細胞増殖を抑制した^{2,4)}。

TPA (12-*O*-テトラデカノイルフォルボール-13-アセテート) 塗布により細胞増殖を刺激したヘアレスマウスの表皮において、タカルシトールは細胞増殖の指標であるオルニチンデカルボキシラーゼ (ODC) 活性を抑制した。なお、ODC 活性の抑制効果において軟膏とクリーム及び軟膏とローションは同等であった^{9,10)}。

また、乾癬患者に軟膏を 4 週間塗布することにより、DNA 合成及び細胞分裂が抑制され、S 期細胞が減少し、表皮細胞の増殖が抑制された⁶⁾。

2) 表皮細胞に対する分化誘導作用

マウス培養表皮細胞において、タカルシトールは細胞内不溶性膜 (コーニファイドエンベロウプ) の形成を促進し、トランスグルタミナーゼ (TGase) 活性を上昇させた⁴⁾。

ヘアレスマウスの表皮において、TGase 活性を上昇させた。なお、TGase 活性の上昇作用において軟膏とクリーム及び軟膏とローションは同等であった^{9,10)}。

正常ヒト培養表皮細胞において、タカルシトールは細胞内不溶性膜の前駆たん白質インボルクリンの合成を促進した⁷⁾。

また、乾癬患者に軟膏を塗布後の病巣部皮膚の電子顕微鏡所見において、角質層のケラチンパターンの形成及びケラトヒヤリンを有する顆粒層の形成など角化を正常化する傾向が認められた⁸⁾。

3) 表皮細胞の 1,25-(OH)₂D₃ に特異的なたん白受容体 (レセプター) に対する親和性

マウス及び正常ヒト表皮細胞中のレセプターに対して、タカルシトールは強い親和性が認められた^{2,4)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

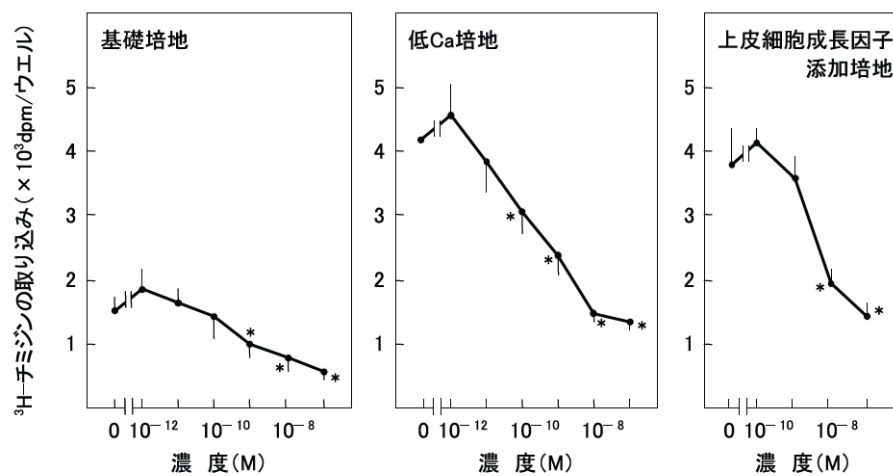
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 表皮細胞に対する増殖抑制作用

① マウス培養表皮細胞

マウス培養表皮細胞における ^3H -チミジンの取り込みにより DNA 合成に及ぼす影響を検討した結果、タカルシトールは表皮細胞への ^3H -チミジンの取り込みを $1.2 \times 10^{-9}\text{M}$ 以上の濃度で有意に抑制した。

50%抑制濃度は $6.6 \times 10^{-10}\text{M}$ であった⁴⁾。低カルシウム培地⁴⁾あるいは上皮細胞成長因子添加培地⁵⁾を用いて表皮細胞の増殖を亢進させた場合にも、タカルシトールは ^3H -チミジンの取り込みを有意に抑制した。



マウス培養表皮細胞のDNA合成抑制作用

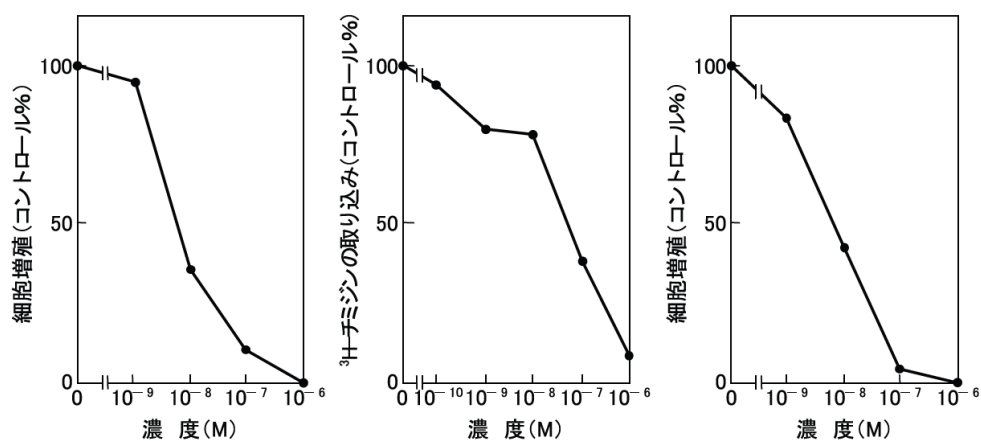
* $P < 0.01$ (検定方法未記載)

VI. 薬効薬理に関する項目

②正常及び乾癬病巣部由来のヒト培養表皮細胞²⁾

正常ヒト培養表皮細胞の増殖に及ぼす影響を検討した結果、タカルシトールは 10^{-8}M で 65%、 10^{-7}M で 90%、 10^{-6}M でほぼ完全に細胞増殖を抑制した。また ^3H -チミジンの取り込みで表わされる DNA 合成についても、 10^{-8}M で 27%、 10^{-7}M で 59%、 10^{-6}M で 92% の抑制を示し、50%抑制濃度は $6 \times 10^{-8}\text{M}$ であった。

乾癬患者の病巣部由来の培養表皮細胞に対しても、正常ヒト培養表皮細胞と同程度に細胞増殖を抑制した。



正常ヒト培養表皮細胞の細胞増殖及びDNA合成抑制作用

乾癬病巣部由来ヒト培養細胞の細胞増殖抑制作用

VI. 薬効薬理に関する項目

③乾癬病巣部表皮細胞⁶⁾

乾癬患者にボンアルファ軟膏^{注)}を塗布し、その表皮細胞動態について検討した。その結果、S 期(S 分画)及びG₂+M 期(G₂+M 分画)にある細胞の割合、分裂状態にある細胞の割合(分裂指数)及び標識物質の取り込み(標識指数)の各指標は処置後に低下がみられた。即ち、乾癬病巣部表皮細胞において、タカルシトールはDNA 合成及び核分裂を抑制する。また、これらの細胞動態指標の変動と皮疹の臨床的改善度との関連も示唆された。

タカルシトール塗布後の細胞動態指標の変動率*と皮疹の改善度

症例	S 分画	G ₂ +M 分画	標識指数	分裂指数	皮疹の改善度
2 週間処置群					
1	－8%	－5%	＋54%	－50%	やや軽快
2	－31%	－53%	＋19%	－25%	不変
3	－63%	－19%	－7%	－70%	かなり軽快
4	－30%	＋71%	－15%	－22%	不変
5	－4%	－10%	－28%	±0%	やや軽快
平均値	－27%	－3%	＋5%	－33%	
4 週間処置群					
6	－66%	－61%	－58%	－70%	著しく軽快
7	－55%	－62%	－69%	－81%	著しく軽快
8	－28%	－26%	－11%	－33%	やや軽快
9	－20%	＋65%	－7%	＋18%	やや軽快
10	－58%	－64%	－25%	－67%	かなり軽快
平均値	－45%	－30%	－34%	－47%	

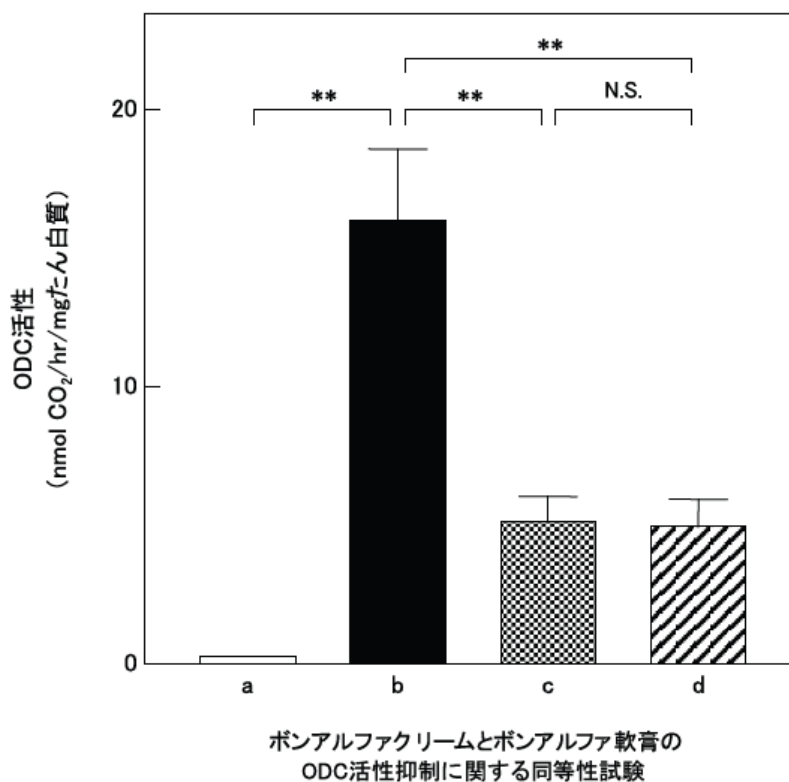
* 変動率は処置前の値に対する処置後の値の百分率

注) 本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

VI. 薬効薬理に関する項目

④TPA を塗布したヘアレスマウス表皮⁹⁾

TPA 塗布により細胞増殖を刺激したヘアレスマウスの表皮に、ボンアルファ軟膏(2 μ g/g)もしくはボンアルファクリーム(2 μ g/g)を塗布し、ODC 活性を測定した。その結果、ボンアルファ軟膏及びボンアルファクリームは、コントロールに対して ODC 活性をそれぞれ 68%、69%と有意に抑制し、両剤の ODC 活性抑制作用は同等であった。



a. TPA (-)、無処置 (N=5)

b. TPA (+)、無処置 (N=5)

c. TPA (+)、ボンアルファ軟膏(2 μ g/g) (N=14)

d. TPA (+)、ボンアルファクリーム(2 μ g/g) (N=14)

図中の値は平均値 $\pm$ 標準偏差を表す。

図中の*は TPA 塗布、無処置群に対する有意差を表す。

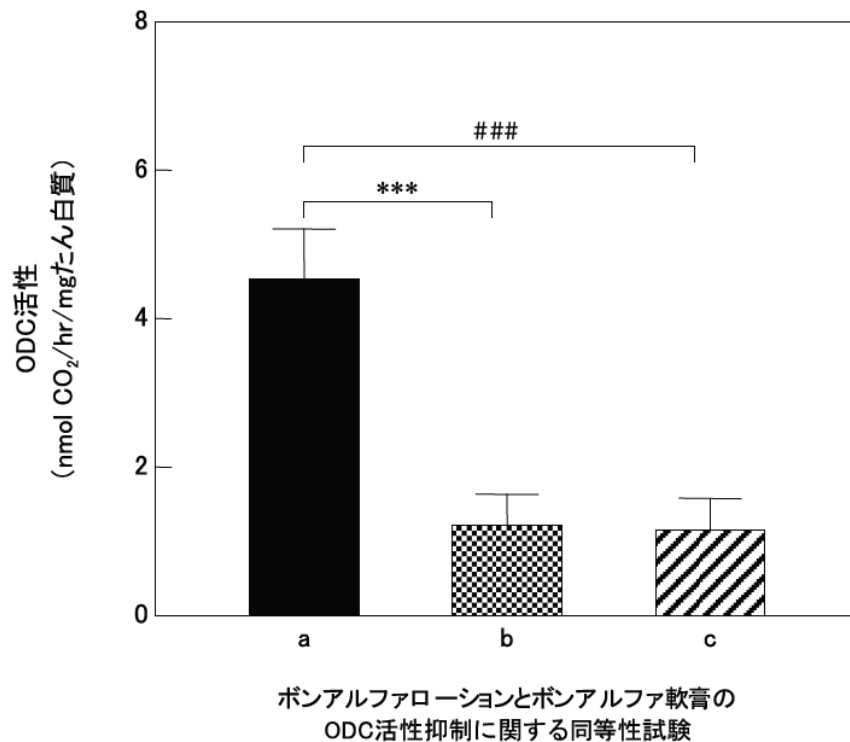
* *: $p < 0.01$ (Dunnett 検定)

N.S.: ボンアルファクリーム塗布群とボンアルファ軟膏塗布群の間に有意な差が認められないことを示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤TPA を塗布したヘアレスマウス表皮¹⁰⁾

TPA 塗布により細胞増殖を刺激したヘアレスマウスの表皮に、ボンアルファ軟膏(2 μ g/g)もしくはボンアルファローション(2 μ g/g)を塗布し、ODC 活性を測定した。その結果、ボンアルファ軟膏及びボンアルファローションは、コントロールに対して ODC 活性をそれぞれ 74%、73%と有意に抑制し、両剤の ODC 活性抑制作用は同等であった。



- a. TPA (+)、無処置 (N=6)
- b. TPA (+)、ボンアルファローション (2 μ g/g) (N=20)
- c. TPA (+)、ボンアルファ軟膏 (2 μ g/g) (N=20)

図中の値は平均値 $\pm$ 標準偏差を表す。

TPA (+)、無処置群に対して***: $p < 0.001$ (Student t 検定)

TPA (+)、無処置群に対して###: $p < 0.001$ (Wilcoxon 検定)

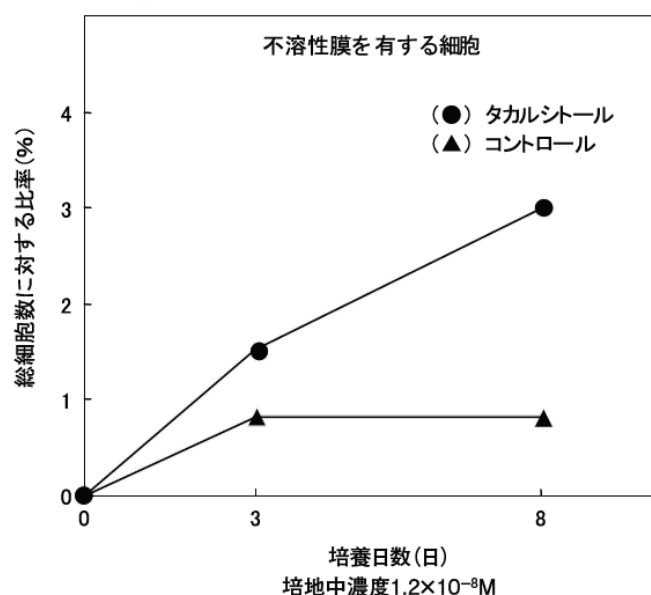
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 表皮細胞の分化誘導作用

①マウス培養表皮細胞⁴⁾

表皮基底細胞から角質細胞への分化の過程で、TGase の関与により細胞内に角化に必要な不溶性膜が形成される。この不溶性膜を有する細胞の出現、及び TGase 活性を表皮細胞の分化の指標として検討した。その結果、タカルシトール存在下で培養したマウス表皮細胞において、総細胞数に対する基底細胞数の比率が有意に減少する一方、不溶性膜を有する細胞の産生は促進され、これらは濃度及び時間に依存した変化であった。また、TGase 活性の誘導も認められた。

マウス培養表皮細胞の形態変化



マウス培養表皮細胞の TGase 活性の誘導

処置		コントロールに対する誘導率(%)
コントロール		1.00
タカルシトール	$1.2 \times 10^{-10} \text{M}$	$1.24 \pm 0.15^*$
	$1.2 \times 10^{-9} \text{M}$	$1.23 \pm 0.12^*$
	$1.2 \times 10^{-8} \text{M}$	$1.69 \pm 0.15^{**}$

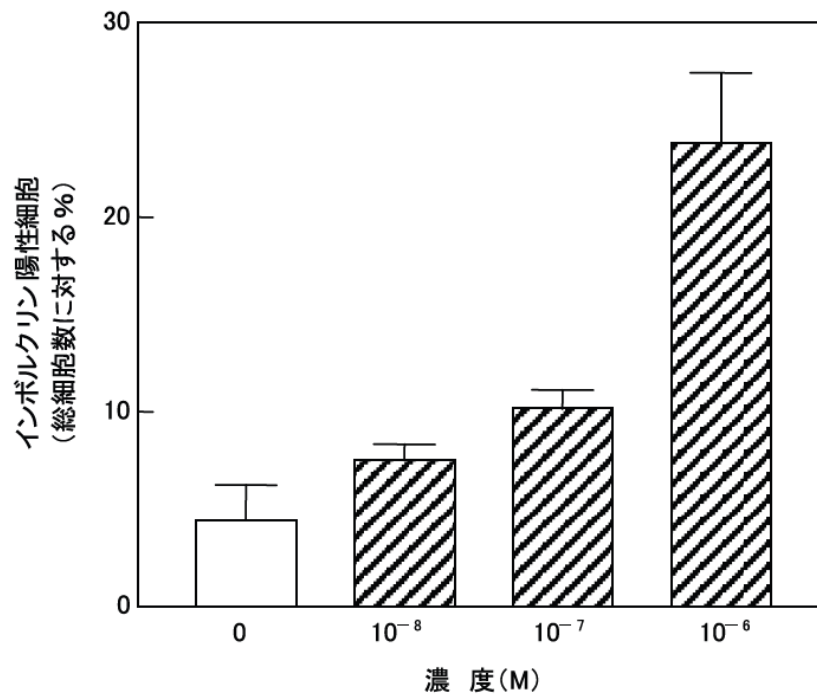
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

VI. 薬効薬理に関する項目

②正常ヒト培養表皮細胞⁷⁾

正常ヒト培養表皮細胞において、タカルシロール存在下で細胞内不溶性膜の前駆たん白質であるインボルクリン陽性細胞の割合が増加した。

正常ヒト培養表皮細胞のインボルクリン発現に及ぼす影響



③ヒト乾癬病巣部⁸⁾

乾癬患者にボンアルファ軟膏^{注)}を塗布した結果、病巣部の電子顕微鏡所見において、角質層にケラチンパターン^{注)}の形成、種々の形や大きさのケラトヒヤリンを有する顆粒層の形成、ケラチノサイトの密な接着等がみられ、病巣の正常な角化傾向が認められた。

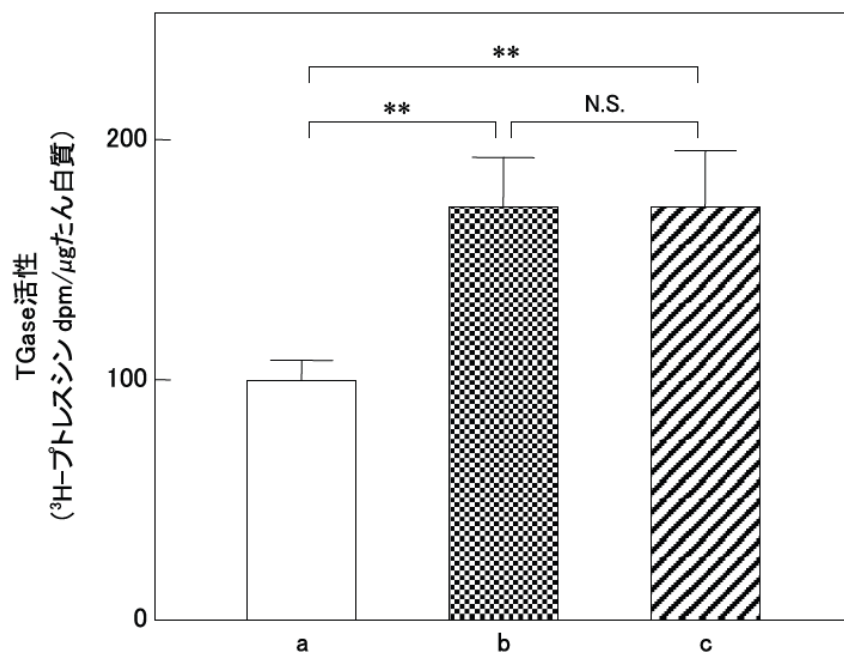
注) 本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

VI. 薬効薬理に関する項目

④ヘアレスマウス表皮⁹⁾

ヘアレスマウスの表皮に、ボンアルファ軟膏(2 μ g/g)もしくはボンアルファクリーム(2 μ g/g)を塗布し、TGase 活性を測定した。その結果、ボンアルファ軟膏及びボンアルファクリームの塗布により、TGase 活性がコントロールに対していずれも約 1.7 倍と有意に増加し、両剤の TGase 活性誘導作用は同等であった。

ボンアルファクリームとボンアルファ軟膏の TGase 活性誘導に関する同等性試験



a. 無処置 (N=6)

b. ボンアルファ軟膏 (2 μ g/g) (N=16)

c. ボンアルファクリーム (2 μ g/g) (N=14)

図中の値は平均値 $\pm$ 標準偏差を表す。

図中の*は無処置群に対する有意差を表す。

* *: $p < 0.01$ (Dunnett 検定)

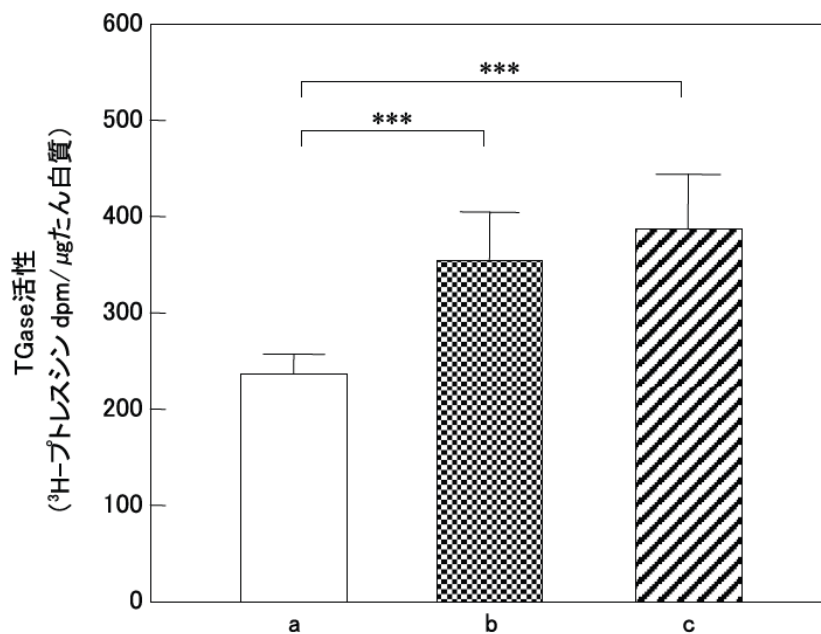
N.S.: ボンアルファクリーム塗布群とボンアルファ軟膏塗布群の間に有意な差が認められないことを示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤ヘアレスマウス表皮¹⁰⁾

ヘアレスマウスの表皮に、ボンアルファ軟膏(2 μ g/g)もしくはボンアルファローション(2 μ g/g)を塗布し、TGase 活性を測定した。その結果、ボンアルファ軟膏及びボンアルファローションの塗布により、TGase 活性がコントロールに対してそれぞれ 1.6 倍、1.5 倍と有意に増加し、両剤の TGase 活性誘導作用は同等であった。

ボンアルファローションとボンアルファ軟膏の TGase 活性誘導に関する同等性試験



a. 無処置 (N=6)

b. ボンアルファローション (2 μ g/g) (N=17)

c. ボンアルファ軟膏 (2 μ g/g) (N=17)

図中の値は平均値 $\pm$ 標準偏差を表す。

無処置群に対して***: $p < 0.001$ (Student t 検定)

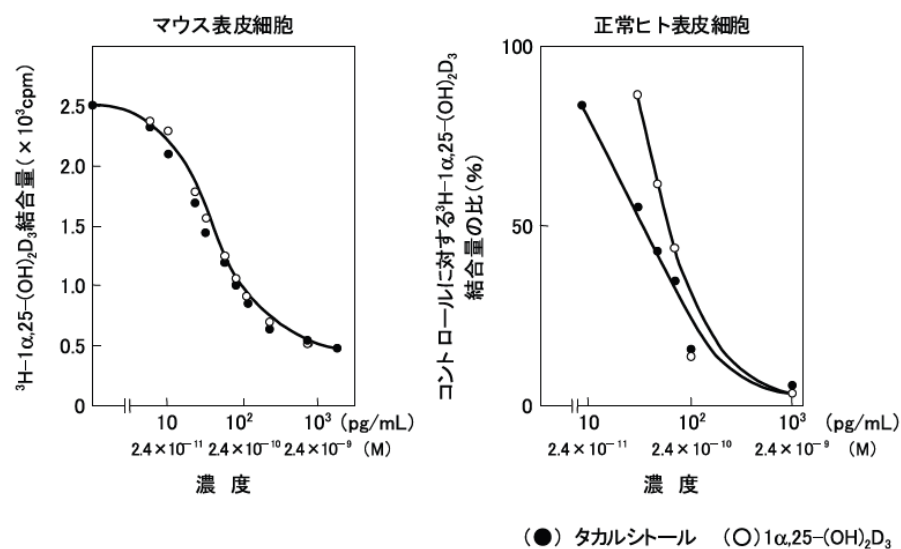
VI. 薬効薬理に関する項目

3) 表皮細胞の特異的受容体に対する親和性

マウス表皮細胞中の $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ に対する受容体との結合能を検討した結果、タカルシトールは $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ の結合部位に対して完全に競合した⁴⁾。

また、正常ヒト表皮細胞においてもタカルシトールは $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 受容体に対する結合能を有し、その親和性は $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりもやや強かった²⁾。

表皮細胞中の受容体に対する親和性



(3) 作用発現時間・持続時間

「VII.1.血中濃度の推移」を参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

【軟膏】^{注)}

健康成人男子及び乾癬患者に軟膏をタカルシトールとして 20～80 μ g 単回あるいは 40～80 μ g/日を 7 日間経皮投与したとき、健康成人男子における未変化体の血清中濃度は、12 例中 3 例で 26～33pg/mL を示し、乾癬患者 (n=17) においては全例検出限界 (25pg/mL) 以下であった^{23,24)}。

【クリーム】^{注)}

健康成人男子にクリームをタカルシトールとして 40 μ g 単回 (n=3) 又は 1 日 2 回 (n=3)、あるいは 80 μ g/日を 7 日間 (n=5) 経皮投与したとき、未変化体の血清中濃度はすべて検出限界 (25pg/mL) 以下であった²⁵⁾。

【ローション】^{注)}

健康成人男子に、ローションをタカルシトールとして 40 μ g 単回 (n=6)、あるいは 80 μ g/日を 5 日間 (n=6) 経皮投与したとき、未変化体の血清中濃度はすべて定量限界 (15pg/mL) 未満であった²⁶⁾。

注) 本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

上記、血中濃度の推移の項参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当しない

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) 消失速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当しない

4. 吸収

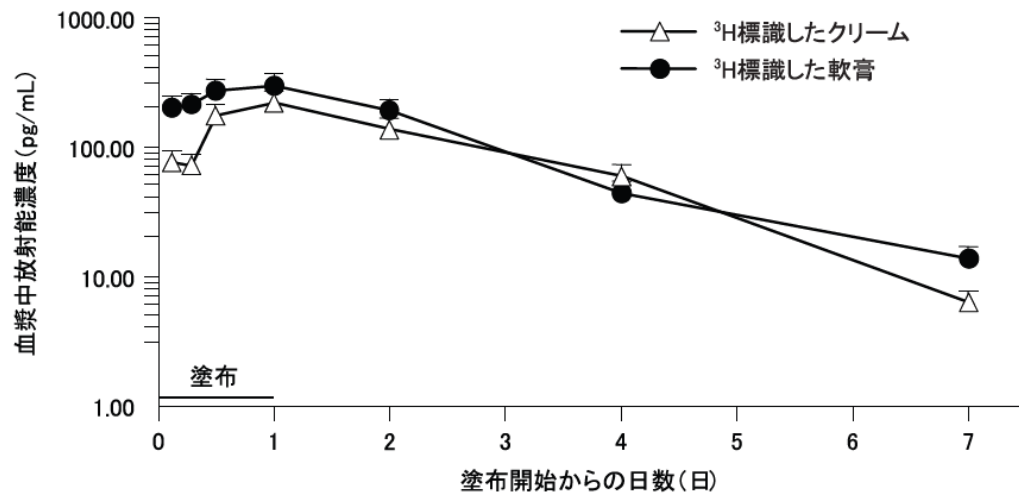
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

〈参考〉

- ①ヘアレスマウスに ^3H 標識した軟膏またはクリームを経皮投与(塗布量:60ng/匹、塗布時間:24 時間、非密封法)したとき、両剤の血漿中放射能濃度推移は同様であると考えられた。塗布後 24 時間以降の血漿中放射能濃度の見かけの半減期は、軟膏で 1.34 日、クリームで 1.18 日であった²⁸⁾。

ヘアレスマウスに ^3H 標識したクリーム又は軟膏を経皮投与した場合の血漿中放射能濃度推移

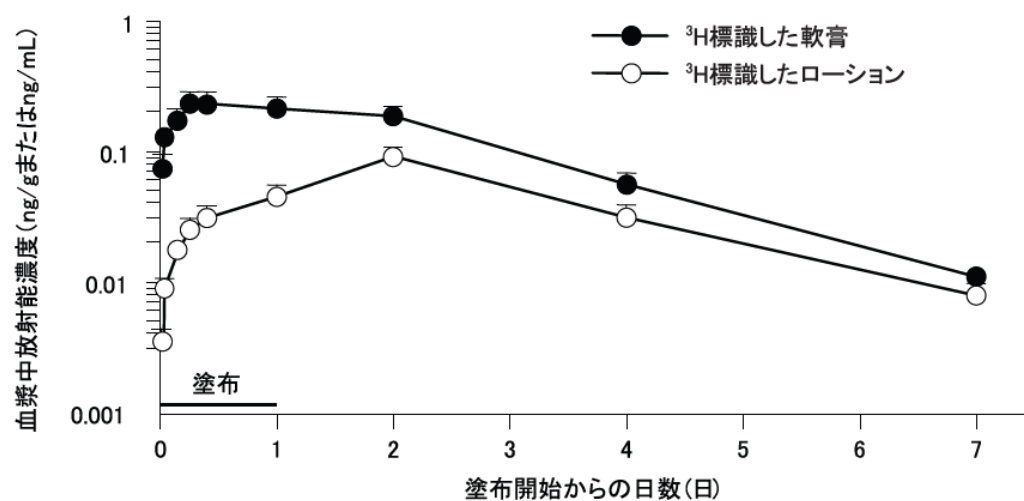


塗布量:60ng/匹、例数:N=4、ただし塗布後 4 日目のクリーム及び塗布後 7 日目の軟膏は N=3 の値、各値は平均値±標準偏差を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

②ヘアレスマウスに ^3H 標識した軟膏またはローションを経皮投与(塗布量:60ng/匹、塗布時間:24時間、非密封法)したとき、ローション塗布群の血漿中放射能濃度は軟膏塗布群に比して低い傾向を示した。塗布後2日以降の見かけの半減期は軟膏で1.20日、ローションで1.46日であった²⁹⁾。

ヘアレスマウスに ^3H 標識したローション又は軟膏を経皮投与した場合の血漿中放射能濃度推移



塗布量:60ng/匹、例数:N=3、各値は平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

該当資料なし

〈参考〉

ラットに主薬を ^3H 標識した軟膏を経皮投与(24 時間塗布)したとき、投与部位の皮膚中に未変化体が高濃度に認められた。また、肝臓、小腸組織に比較的高い放射能濃度が認められた³⁾。

雄ラットに ^3H 標識(0.4 μg)した軟膏を経皮投与後の放射能分布

(タカルシトール pg 当量/組織湿重量 1g)

臓器組織	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	96hr
血漿	191 $\pm$ 14	158 $\pm$ 25	83 $\pm$ 7	88 $\pm$ 6	32 $\pm$ 2	17 $\pm$ 1
脳	18 $\pm$ 1	17 $\pm$ 2	10 $\pm$ 1	17 $\pm$ 2	13 $\pm$ 1	9 $\pm$ 0
顎下腺	72 $\pm$ 4	N.D.	N.D.	43 $\pm$ 2	N.D.	N.D.
胸腺	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
心臓	78 $\pm$ 1	66 $\pm$ 7	39 $\pm$ 3	46 $\pm$ 2	25 $\pm$ 1	N.D.
肺	82 $\pm$ 4	78 $\pm$ 12	42 $\pm$ 3	47 $\pm$ 4	31 $\pm$ 2	N.D.
肝臓	131 $\pm$ 6	127 $\pm$ 24	143 $\pm$ 15	223 $\pm$ 24	60 $\pm$ 4	13 $\pm$ 0
腎臓	86 $\pm$ 5	96 $\pm$ 2	67 $\pm$ 7	68 $\pm$ 5	31 $\pm$ 1	23 $\pm$ 2
脾臓	51 $\pm$ 2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
膵臓	85 $\pm$ 6	66 $\pm$ 8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
精巣	21 $\pm$ 1	29 $\pm$ 5	18 $\pm$ 2	21 $\pm$ 1	10 $\pm$ 0	N.D.
筋肉	26 $\pm$ 1	19 $\pm$ 3	13 $\pm$ 1	14 $\pm$ 0	N.D.	N.D.
白色脂肪	57 $\pm$ 13	N.D.	N.D.	45 $\pm$ 4	41 $\pm$ 4	41 $\pm$ 4
精巣上体	N.D.	46 $\pm$ 8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
皮膚(非塗布部)	N.D.	314 $\pm$ 84	N.D.	70 $\pm$ 4	N.D.	N.D.
皮膚(塗布部)	9129 $\pm$ 671	17959 $\pm$ 1083	12195 $\pm$ 88	6802 $\pm$ 575	1520 $\pm$ 275	443 $\pm$ 78
小腸組織	72 $\pm$ 2	96 $\pm$ 17	88 $\pm$ 4	161 $\pm$ 4	61 $\pm$ 4	16 $\pm$ 1

N.D.:検出限界以下

VII. 薬物動態に関する項目

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに皮下³⁰⁾及び経皮投与後³⁾、極めて少量であるが脳に移行することが認められた。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考:ラット〉

妊娠 14 日目及び 19 日目のラットに皮下投与したとき、いずれの妊娠時期においても母獣血漿中濃度及びその消失に大きな差は認められなかった。また、ごく一部が未変化体又は代謝物として胎仔に移行することが認められ、投与 2 時間後の胎仔/母獣血漿中濃度比は、妊娠 14 日目で 0.1、妊娠 19 日目で 0.08 であった³¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

授乳中のラットに皮下投与したところ、未変化体及び代謝物が乳汁中に少量ながら認められた。乳汁中の未変化体濃度は血漿中未変化体濃度の約 1/10 であった³¹⁾。

(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

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿における³H 標識したタカルシロール水和物のたん白結合率を遠心限外濾過法により検討した結果はいずれも検出限界以下であり、100%と計算された³²⁾。

〈参考〉

ラットに³H 標識したタカルシロール水和物を投与したとき、投与 2～8 時間後の血漿たん白結合率は 90.0～98.6%であり、投与 24 時間後では 48.6%であった³²⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

〈参考〉

ラット³⁰⁾及びイヌ³³⁾に皮下投与、またラットに経皮投与³⁾したとき、血漿中には未変化体及び代謝物 1 α , 24(R), 25-(OH)₃D₃ が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ラット及びイヌに ^3H 標識したタカルシトール水和物を皮下投与したとき、それぞれ 10 日及び 11 日までに約 15%は尿中に、約 80%は糞中に排泄された^{30,33)}。

また、ラットに主薬を ^3H 標識した軟膏を単回(24 時間塗布)及び 7 日間反復経皮投与したとき、それぞれ単回塗布後 11 日及び最終塗布終了後 6 日までの尿糞中への排泄は約 30%であり、皮下投与と同様に糞中排泄が主であった³⁾。

(2) 排泄率

^3H 標識したタカルシトール水和物の尿糞中への排泄率^{3,30,33,34)}

投与経路		動物種	投与量	尿		糞		総排泄率 (%)
				排泄率(%)	期間	排泄率(%)	期間	
単回投与	皮下	ラット	0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	17.9	10 日間	76.2	10 日間	94.1
		イヌ		12.7	11 日間	81.3	11 日間	94.0
	経皮	ラット	0.4 $\mu\text{g}/\text{head}$	3.6	11 日間	26.9	11 日間	30.6
		イヌ		検出限界 以下	11 日間	検出限界 以下	11 日間	—
連続投与	皮下	ラット	0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 21 日間	10.8	最終投与後 6 日間	87.6	最終投与後 6 日間	98.4
	経皮	ラット	0.4 $\mu\text{g}/\text{head}$ 7 日間	2.4	最終塗布後 6 日間	29.7	最終塗布後 6 日間	32.1

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

本剤は活性型ビタミン D₃ 製剤であり、類薬(活性型ビタミン D₃ 外用剤)との併用又は大量投与によ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、類薬との併用又は大量投与に際しては、血清カルシウムや尿中カルシウム及び腎機能(クレアチニン、BUN 等)に注意し、観察を十分に行うこと。[10.2 参照]

(解説)

本剤は活性型ビタミン D₃ 製剤であり、タカルシロールが血中に移行した場合には血清カルシウムを上昇させる可能性がある。

市販後の副作用報告において、類薬(活性型ビタミン D₃ 外用剤)との併用で、「高カルシウム血症」又は「高カルシウム血症に伴う腎機能低下」が発現した症例が集積されていることから、類薬(活性型ビタミン D₃ 外用剤)との併用又は大量投与の際に血清カルシウムや尿中カルシウム及び腎機能(クレアチニン、BUN 等)に注意するよう記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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投与すること。

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性が確立していないため設定した。(「VII.5.(2) 血液－胎盤関門通過性」、「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(解説)

授乳婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。(「VII.5.(3) 乳汁への移行性」、「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

使用が過度にならないよう注意すること。一般に生理機能が低下している。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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 カルシポトリオール マキサカルシトール等 [8.参照]	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 直ちに本剤及び併用薬の使 用を中止し、経過を観察する こと。	相加作用

(解説)

市販後の副作用報告において、類薬(活性型ビタミン D₃ 外用剤)との併用で、「高カルシウム血症」又は「高カルシウム血症に伴う腎機能低下」が発現した症例が集積されていることから記載した。

8. 副作用

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
種類 \ 頻度	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、 そう痒、刺激感	腫脹
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、 ALP 上昇	
その他	白血球の増多、血清リンの低下、 尿たん白陽性	

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

副作用の概要

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。

主な症状はそう痒 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^注)の再審査終了時)

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%)、そう痒 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^注)の再審査終了時)

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%)、そう痒 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^注)の再審査終了時)

^注 販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔軟膏〕

時期	承認時集計	使用成績調査	合計
調査施設数	27	503	529
調査症例数	547	3,119	3,666
副作用等の発現症例数	14	96	110
副作用等の発現件数	18	145	163
副作用等の発現症例率	2.56%	3.08%	3.00%

副作用の種類	発現例数(%)		
	発現件数(%)		
	承認時集計	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	0(0.00)	43(1.38)	43(1.17)
乾癬悪化	0(0.00)	5(0.16)	5(0.14)
皮膚落屑	0(0.00)	3(0.10)	3(0.08)
鱗屑	0(0.00)	2(0.06)	2(0.05)
そう痒	0(0.00)	31(0.99)	31(0.85)
膿疱	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
皮疹	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
皮膚亀裂	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
角化(症)	0(0.00)	2(0.06)	2(0.05)
肝臓・胆管系障害	2(0.37)	11(0.35)	13(0.35)
AST(GOT)上昇	2(0.37)	10(0.32)	12(0.33)
ALT(GPT)上昇	2(0.37)	8(0.26)	10(0.27)
代謝・栄養障害	5(0.91)	13(0.42)	18(0.49)
Al-p 上昇	3(0.55)	5(0.16)	8(0.22)
血中クレアチニン上昇	0(0.00)	2(0.06)	2(0.05)
LDH 上昇	1(0.18)	2(0.06)	3(0.08)
血清総蛋白減少	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

糖尿	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
BUN 上昇	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血清無機リン低下	1(0.18)	0(0.00)	1(0.03)
トリグリセリド上昇	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
BUN 減少	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血中クレアチニン減少	0(0.00)	2(0.06)	2(0.05)
赤血球障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
赤血球増加(症)	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
ヘマトクリット値増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
白血球・網内系障害	2(0.37)	5(0.16)	7(0.19)
白血球減少(症)	0(0.00)	3(0.10)	3(0.08)
白血球増多(症)	2(0.37)	2(0.06)	4(0.11)
血小板・出血凝血障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血小板減少(症)	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
泌尿器系障害	0(0.00)	3(0.10)	3(0.08)
尿たん白陽性	0(0.00)	3(0.10)	3(0.08)
一般的全身障害	3(0.55)	17(0.55)	20(0.55)
頭痛	1(0.18)	0(0.00)	1(0.03)
ヒリヒリ感	2(0.37)	13(0.42)	15(0.41)
ほてり	0(0.00)	2(0.06)	2(0.05)
末梢性浮腫	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
手足の腫脹	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
適用部位障害	4(0.73)	35(1.12)	39(1.06)
接触性皮膚炎	0(0.00)	4(0.13)	4(0.11)
投与部位刺激感	2(0.37)	16(0.51)	18(0.49)
投与部位発赤	2(0.37)	17(0.55)	19(0.52)

(ボンアルファ軟膏^{注)}の再審査終了時)

注) 販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

〔クリーム〕

時期	承認時集計	使用成績調査	合計
調査施設数	40	92	132
調査症例数	84	251	335
副作用等の発現症例数	3	10	13
副作用等の発現件数	6	14	20
副作用等の発現症例率	3.57%	3.98%	3.88%

副作用の種類	発現例数(%)		
	発現件数(%)		
	承認時集計	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	0(0.00)	7(2.79)	7(2.09)
鱗屑	0(0.00)	2(0.80)	2(0.06)
そう痒	0(0.00)	3(1.20)	3(0.90)
皮膚乾燥	0(0.00)	2(0.80)	2(0.60)
皮膚亀裂	0(0.00)	1(0.40)	1(0.30)
泌尿器系障害	1(1.19)	0(0.00)	1(0.30)
尿たん白陽性	1(1.19)	0(0.00)	1(0.30)
一般的全身障害	2(2.38)	1(0.40)	3(0.90)
ヒリヒリ感	2(2.38)	1(0.40)	3(0.90)
適用部位障害	2(2.38)	5(1.99)	7(2.09)
投与部位刺激感	2(2.38)	0(0.00)	2(0.60)
投与部位発赤	1(1.19)	5(1.99)	6(1.79)

(ボンアルファクリーム^{注)}の再審査終了時)

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

【ローション】

調査施設数	40
調査症例数	85
副作用等の発現症例数	3
副作用等の発現件数	4
副作用等の発現症例率	3.5%

副作用の種類	発現件数(%)
一般的全身障害	
ヒリヒリ感	1 (1.2)
適用部位障害	
投与部位刺激感	1 (1.2)
投与部位発赤	1 (1.2)
皮膚・皮膚付属器障害	
そう痒	1 (1.2)

(ボンアルファローション^{注)}の再審査終了時)

注) 販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用時

眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。

(解説)

眼への誤投与を避けさせるため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

タカルシトールの一般薬理作用についてマウス、ラット、モルモット、イヌ等を用いて検討したが、中枢神経系³⁵⁾、呼吸・循環器系³⁵⁾、消化器系³⁶⁾、及び血液系³⁶⁾に及ぼす影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

タカルシトールの急性毒性(LD₅₀µg/kg)³⁷⁾

動物種 性 投与経路	マウス		ラット		イヌ
	雄	雌	雄	雌	雄
経口	3,050	3,414	3,388	3,279	—
皮下	420	419	100	129	約 10
静脈内	559	606	566	1,086	—

(2) 反復投与毒性試験

Wistar 系ラットに 0.5µg/kg までの量を 13 週間皮下投与³⁸⁾、5.0µg/kg までの量を 13 週間経皮投与³⁹⁾、及び 0.1µg/kg までの量を 12 ヶ月間皮下投与した試験⁴⁰⁾において、最大無影響量はそれぞれ 0.004µg/kg、0.008µg/kg 及び 0.004µg/kg であった。

また、ビーグル犬に 0.05µg/kg までの量を 13 週間⁴¹⁾及び 0.025µg/kg までの量を 12 ヶ月間皮下投与した試験⁴²⁾において、最大無影響量は 0.002µg/kg 及び 0.001µg/kg であった。

なお、高用量群では高カルシウム血症に起因すると思われる体重及び摂餌量の減少、腎・胃・大動脈等の石灰沈着、胸腺の萎縮等がみられたが、これらの所見は投与を中止することにより回復性がみられた。

(3) 遺伝毒性試験

「IX. 2.(4)がん原性試験」の項参照

IX. 非臨床に関する項目

(4) がん原性試験

変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の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によって検討した結果、変異原性は認められなかった⁴³⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

SD 系ラットの妊娠前・妊娠初期⁴⁴⁾、器官形成期⁴⁵⁾及び周産期・授乳期⁴⁶⁾に皮下投与した試験、及びヒマラヤ種ウサギの器官形成期に皮下投与した試験⁴⁷⁾において、親動物に対する生殖への影響、胎児に対する致死作用、発育抑制作用、催奇形作用等は認められず、また出生仔の発育・機能・生殖等にも影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

〔軟膏〕

モルモットによる光毒性試験¹⁹⁾、ウサギによる眼粘膜一次刺激性試験²⁰⁾及びウサギによる皮膚一次刺激性試験²⁰⁾において、軟膏(20µg/g)及び軟膏基剤ともに刺激性は認められなかった。ウサギによる4週間累積皮膚刺激性試験²⁰⁾において、軟膏及び軟膏基剤ともに軽度の刺激性が認められたが、いずれにおいても塗布終了後に回復性がみられた。

〔クリーム〕

モルモットによる光毒性試験²¹⁾において、光毒性反応は認められなかった。ウサギによる皮膚一次刺激性試験²¹⁾において、クリーム(10µg/g)及びクリーム基剤ともに軽度の刺激性が認められた。また、ウサギによる4週間累積皮膚刺激性試験²¹⁾において、クリーム及びクリーム基剤ともに中等度の刺激性が認められたが、いずれにおいても塗布終了後に回復性がみられた。

〔ローション〕

ウサギによる皮膚一次刺激性試験²²⁾において、ローション(20µg/g)及びローション基剤に軽度の刺激性が認められた。ウサギによる眼粘膜一次刺激性試験²²⁾及びモルモットによる光毒性試験²²⁾において反応は認められなかった。また、ウサギによる累積皮膚刺激性試験²²⁾において、ローション(20µg/g)及びローション基剤に軽度の刺激性が認められたが、投与終了により回復性が認められた。

(7) その他の特殊毒性

抗原性

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応、PCA 反応、沈降反応及び Schultz-Dale 反応の結果、抗原性は認められなかった⁴⁸⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤(ボンアルファ軟膏 2μg/g、ボンアルファクリーム 2μg/g、ボンアルファローション 2μg/g):劇薬、
処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分(タカルシトール水和物):毒薬

2. 有効期間

有効期間:3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

〈ローション〉

プラスチック製瓶入り包装において、外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:なし

くすりのしおり:あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:ボンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g、ボンアルファ®ハイローション 20μg/g

同効薬:エトレチナート、シクロスポリン、ベタメタゾン吉草酸エステル、ヒドロコルチゾン、カルシポトリ
オール、マキサカルシトール等

7. 国際誕生年月日

1993 年 10 月 1 日

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

〔軟膏〕

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ボンアルファ軟膏	1993 年 10 月 1 日	20500AMZ00541000	1993 年 11 月 26 日	—
旧販売名 ボンアルファ軟膏 2μg	2001 年 7 月 17 日	21300AMZ00575000	2001 年 9 月 7 日	—
販売名変更 ボンアルファ軟膏 2μg/g	2003 年 8 月 1 日	21500AMZ00477000	2004 年 7 月 9 日	1993 年 12 月 9 日

〔クリーム〕

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ボンアルファクリーム	1996 年 12 月 20 日	20800AMZ10311000	1997 年 6 月 27 日	—
旧販売名 ボンアルファクリーム 2μg	2001 年 7 月 17 日	21300AMZ00576000	2001 年 9 月 7 日	—
販売名変更 ボンアルファクリーム 2μg/g	2003 年 8 月 1 日	21500AMZ00478000	2004 年 7 月 9 日	1997 年 8 月 19 日

〔ローション〕

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ボンアルファローション	1999 年 9 月 27 日	21100AMZ00646000	1999 年 11 月 26 日	—
旧販売名 ボンアルファローション 2μg	2001 年 7 月 17 日	21300AMZ00577000	2001 年 9 月 7 日	—
販売名変更 ボンアルファローション 2μg/g	2003 年 8 月 1 日	21500AMZ00479000	2004 年 7 月 9 日	2000 年 1 月 18 日

2023 年 7 月より帝人ファーマ株式会社より岩城製薬株式会社へ承継された。

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月

〔軟膏〕 2003 年 3 月

〔クリーム〕 2003 年 3 月

〔ローション〕 2003 年 3 月

X. 管理的事項に関する項目

内容:薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

〔軟膏〕 1993 年 10 月 1 日～1999 年 9 月 30 日(2003 年 3 月 26 日再審査結果通知)

〔クリーム〕 1996 年 12 月 20 日～1999 年 9 月 30 日(2003 年 3 月 26 日再審査結果通知)

〔ローション〕 1999 年 9 月 27 日～1999 年 9 月 30 日(2003 年 3 月 26 日再審査結果通知)

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	規格容量	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ボンアルファ軟膏 2μg/g	10g×10	2691700M1053	2691700M1053	106670804	620002324
ボンアルファクリーム 2μg/g	10g×10	2691700N1059	2691700N1059	106671503	620002323
ボンアルファローション 2μg/g	10g×10	2691700Q1047	2691700Q1047	106672203	620002325

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 森本茂人ほか.:皮膚.1986; 28(2):155-162.
- 2) Matsumoto K, et al.: J. Dermatol. 1990; 17(2):97-103. (PMID:2158504)
- 3) 太田知裕ほか.:薬物動態.1990; 5(1):39-52.
- 4) Matsunaga T, et al.: J. Dermatol. 1990; 17(3):135-142. (PMID:2162363)
- 5) 三村博英ほか.:帝人(株)生物医学総合研究所報告.1990.
- 6) 川原 繁ほか.:日本皮膚科学会雑誌.1989; 99(13):1407-1408.
- 7) Kobayashi T, et al.: J. Dermatol. 1990; 17(11):707-709. (PMID:2094749)
- 8) 上田恵一ほか.:皮膚科紀要.1989; 84(3):341-358.
- 9) Sato H, et al.: Dermatology.1996; 192(3):233-238. (PMID:8726637)
- 10) 佐藤裕明ほか.:応用薬理.1998; 56(1):33-40.
- 11) TV-02 軟膏研究会.:西日本皮膚科.1989; 51(5):963-969.
- 12) TV-02 軟膏研究会.:西日本皮膚科.1991; 53(6):1252-1261.
- 13) TV-02 軟膏研究会.:西日本皮膚科.1989; 51(5):970-979.
- 14) 永江祥之介ほか.:西日本皮膚科.1990; 52(1):97-101.
- 15) TV-02 軟膏研究会.:西日本皮膚科.1989; 51(6):1182-1189.
- 16) TV-02 クリーム乾癬研究会.:西日本皮膚科.1996; 58(1):144-153.
- 17) TV-02 クリーム魚鱗癬研究会.:西日本皮膚科.1996; 58(1):154-158.
- 18) TV-02 ローション研究会.:西日本皮膚科.1998; 60(6):822-831.
- 19) 土本雅弘ほか.:薬理と治療.1989; 17(10):4803-4817.
- 20) 遠乗弘美ほか.:薬理と治療.1989; 17(10):4789-4801.
- 21) 遠乗弘美ほか.:帝人(株)生物医学総合研究所報告.1993.
- 22) 遠乗弘美ほか.:帝人(株)生物医学総合研究所報告.1997.
- 23) 西山茂夫ほか.:北里大学皮膚科報告(未発表).1989.
- 24) TV-02 軟膏研究会.:西日本皮膚科. 1989; 51(2):317-324.
- 25) 西山茂夫ほか.:北里大学皮膚科報告.1995.
- 26) 入江 伸ほか.:九州臨床薬理クリニック報告.1997.
- 27) TV-02 軟膏研究会.:西日本皮膚科. 1989; 51(2):310-316.
- 28) 高橋康弘ほか.:帝人(株)生物医学総合研究所報告.1994.
- 29) 高橋康弘ほか.:帝人(株)生物医学総合研究所報告.1997.
- 30) 太田知裕ほか.:薬物動態.1990; 5(1):3-23.
- 31) 山本 勝ほか.:薬物動態.1990; 5(1):53-62.
- 32) 太田知裕ほか.:帝人(株)生物医学総合研究所報告.1990.
- 33) 太田知裕ほか.:薬物動態.1990; 5(1):63-69.
- 34) 太田知裕ほか.:薬物動態.1990; 5(1):25-37.
- 35) 土本雅弘ほか.:応用薬理.1990; 39(1):1-14.

- 36) 土本雅弘ほか.: 応用薬理.1990; 39(1):15-27.
- 37) 伊沢義弘ほか.: 薬理と治療.1989; 17(10):4615-4644.
- 38) 金谷 浩ほか.: 薬理と治療.1989; 17(11):5243-5300.
- 39) 金谷 浩ほか.: 薬理と治療.1989; 17(11):5301-5367.
- 40) 金谷 浩ほか.: 薬理と治療.1989; 17(11):5369-5427.
- 41) 相良 潔ほか.: 薬理と治療.1989; 17(10):4645-4707.
- 42) 相良 潔ほか.: 薬理と治療.1989; 17(10):4708-4771.
- 43) 笠原義典ほか.: 薬理と治療.1989; 17(10):4773-4788.
- 44) 松沢景子ほか.: 薬理と治療.1989; 17(10):4819-4827.
- 45) 松沢景子ほか.: 薬理と治療.1989; 17(10):4829-4849.
- 46) 菅原茂樹ほか.: 薬理と治療.1989; 17(10):4861-4879.
- 47) 松沢景子ほか.: 薬理と治療.1989; 17(10):4851-4859.
- 48) 土本雅弘ほか.: 基礎と臨床.1989; 23(14):5323-5326.

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

日本における含量、効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

日本における承認内容

含量: 1g 中にタカルシトール水和物を 2.087 μ g (タカルシトールとして 2 μ g:0.0002%) 含有する。 効能・効果: 乾癬、魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色秕糠疹 用法・用量: 通常 1 日 2 回適量を患部に塗布する。

主な外国での発売状況は下記のとおりである。

①軟膏剤 (2～4 μ g/g)

イギリス、ドイツ、イタリア等 15 カ国

②ローション剤 (4 μ g/g)

ドイツ、イタリア等 9 カ国で販売されている。

(2018 年 8 月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

1. ボンアルファ軟膏^注配合変化試験成績

	配合薬剤名 (販売会社名)	開始時含量	色 臭い	2週間後含量 外観変化	4週間後含量 外観変化
ステロイド外用剤	デルモベート軟膏 0.05% (グラクソ・スミスクライン)	100.0	白～微黄白色 なし	97.4 —	98.5 —
	ジフラル軟膏 0.05% (アステラス)	100.0	白色 なし	73.4 —	39.9 —
	ダイアコート軟膏 0.05% (ファイザー)	100.0	白色 なし	94.7 —	96.4 —
	マイザー軟膏 0.05% (田辺三菱製薬)	100.0	白色 なし	96.4 —	93.7 —
	ネリゾナ軟膏 0.1% (バイエル)	100.0	白色 なし	100.2 —	100.7 —
	バンデル軟膏 0.1% (大正富山)	100.0	白色 なし	97.3 —	90.8 —
	トプシム軟膏 0.05% (田辺三菱製薬)	100.0	白色 なし	100.8 —	100.4 —
	リンデロン-DP 軟膏 (塩野義製薬)	100.0	白～微黄白色 なし	101.5 —	99.6 —
	リンデロン-VG 軟膏 0.12% (塩野義製薬)	100.0	白～微黄白色 なし	94.8 —	85.1 —
	フルメタ軟膏 (塩野義製薬)	100.0	白～微黄白色 なし	87.2 —	77.7 —
	メサデルム軟膏 0.1% (大鵬薬品)	100.0	白色 なし	104.3 —	102.5 —
	プロバデルム軟膏 0.025% (協和発酵キリン)	100.0	白～微黄白色 なし	71.3 —	28.4 —
	ボアラ軟膏 0.12% (マルホ)	100.0	白～微黄白色 なし	98.7 —	87.1 —
	リドメックスコーワ軟膏 0.3% (興和)	100.0	白～微黄白色 なし	100.0 —	101.1 —
	キンダベート軟膏 0.05% (グラクソ・スミスクライン)	100.0	白～微黄白色 なし	100.2 —	87.0 —
	アルメタ軟膏 (塩野義製薬)	100.0	白～微黄白色 あり	94.8 —	75.7 —

試験方法: 1. 配合比 ボンアルファ軟膏^注: 配合薬剤=1:1

2. 保存条件 25℃相対湿度 75%

3. 含量 保存試料中のタカルシトール残存量(対開始時%で表示)を HPLC 法により測定

注) 販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

XIII. 備考

	配合薬剤名 (販売会社名)	開始時含量	色 臭い	2 週間後含量 外観変化	4 週間後含量 外観変化
その他の外用剤	ゲンタシン軟膏 0.1% (MSD)	100.0	白～微黄白色 あり	87.3 —	61.7 —
	10%サリチル酸ワセリン軟膏東豊 (東豊薬品)	100.0	白色 なし	75.3 —	53.1 —
	ヒルドイドクリーム 0.3% (マルホ)	100.0	白色 あり	100.3 —	102.3 —
	ザーネ軟膏 0.5% (エーザイ)	100.0	白～微黄白色 なし	98.7 水分の分離	102.2 水分の分離
	ユベラ軟膏 (エーザイ)	100.0	白～微黄白色 なし	105.8 —	104.5 —
	ウレパールクリーム 10% (大塚製薬)	100.0	白色 なし	96.1 —	91.0 —
	ケラチナミンコーワクリーム 20% (興和)	100.0	白色 なし	86.4 —	83.3 きめの粗さ目立つ
	パスタロンクリーム 10% (佐藤製薬)	100.0	白色 なし	94.3 —	97.7 —

試験方法: 1. 配合比 ボンアルファ軟膏^{注)}: 配合薬剤 = 1:1

2. 保存条件 25℃相対湿度 75%

3. 含量 保存試料中のタカルシトール残存量(対開始時%で表示)を HPLC 法により測定

注) 販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

2. ボンアルファクリーム^{注)}配合変化試験成績

	配合薬剤名 (販売会社名)	開始時含量	色 臭い	2週間後含量 外観変化	4週間後含量 外観変化
ステロイド外用剤	デルモベートクリーム 0.05% (グラクソ・スミスクライン)	100.0	白色 あり	98.4 —	97.9 —
	ジフラークリーム 0.05% (アステラス)	100.0	白色 なし	98.5 —	97.9 —
	ダイアコートクリーム 0.05% (ファイザー)	100.0	白色 なし	97.3 —	97.8 —
	マイザークリーム 0.05% (田辺三菱製薬)	100.0	白色 なし	97.2 —	97.3 —
	ネリゾナユニバーサルクリーム 0.1% (バイエル)	100.0	白色 あり	99.6 —	94.8 —
	パンドルクリーム 0.1% (大正富山)	100.0	白色 なし	97.2 —	94.3 —
	トプシムクリーム 0.05% (田辺三菱製薬)	100.0	白色 あり	100.2 —	96.9 —
	アンテベートクリーム 0.05% (鳥居)	100.0	白色 なし	99.4 —	99.4 —
	フルメタクリーム (塩野義製薬)	100.0	白色 あり	103.8 —	100.8 —
	リンデロン-DP クリーム (塩野義製薬)	100.0	白色 なし	95.0 —	91.1 —
	リンデロン-V クリーム 0.12% (塩野義製薬)	100.0	白色 なし	96.3 —	95.8 —
	リンデロン-VG クリーム 0.12% (塩野義製薬)	100.0	白色 なし	98.0 —	95.7 —
	メサデルムクリーム 0.1% (大鵬薬品)	100.0	極微黄色 あり	95.5 —	95.1 —
	プロパデルムクリーム 0.025% (協和発酵キリン)	100.0	白色 なし	96.4 —	93.0 —
	ポアラクリーム 0.12% (マルホ)	100.0	白色 なし	99.2 —	94.5 —
	リドメックスコーワクリーム 0.3% (興和)	100.0	白色 なし	98.5 —	95.0 —
その他外用剤	ロコイドクリーム 0.1% (鳥居)	100.0	白色 なし	97.8 —	92.7 —
	ゲンタシンクリーム 0.1% (MSD)	100.0	白色 なし	97.6 —	93.3 —
	ヒルドイドソフト軟膏 0.3% (マルホ)	100.0	白色 あり	98.3 —	92.0 —
	パスタロンソフト軟膏 10% (佐藤製薬)	100.0	白色 あり	97.3 —	94.9 —

試験方法: 1. 配合比 ボンアルファクリーム^{注)}: 配合薬剤 = 1: 1

2. 保存条件 25℃相対湿度 75%

3. 含量 保存試料中のタカルシトール残存量(対開始時%で表示)を HPLC 法により測定

注) 販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

XIII. 備考

3. ボンアルファローション^{注)}配合変化試験成績

	配合薬剤名 (販売会社名)	配合時の 外観変化	開始時含量	2週間後含量 外観変化	4週間後含量 外観変化
ステロイド外用剤	デルモベートスカルプローション 0.05% (グラクソ・スミスクライン)	—	100.0	101.0	103.0
	ネリゾナソリューション 0.1% (バイエル)	白色ゲル状の 相分離	測定不能	測定不能	測定不能
	パンデルローション 0.1% (大正富山)	—	100.0	97.0	100.0
	トプシムローション 0.05% (田辺三菱製薬)	—	100.0	110.0	108.0
	リンデロン-V ローション (塩野義製薬)	—	100.0	104.0	93.0
	リンデロン-VG ローション (塩野義製薬)	—	100.0	95.0	98.0
	フルメタローション (塩野義製薬)	白色ゲル状の 沈殿物	100.0	94.0	83.0
	リドメックスコーワローション 0.3% (興和)	—	100.0	100.8	95.3
	フルコート外用液 0.01% (田辺三菱製薬)	白色ゲル状の 沈殿物	100.0	58.0	42.0
その他外用剤	生理食塩液	—	100.0	103.0	101.0
	プロピレングリコール	ゲル化	100.0	65.0	68.0
	消毒用エタノール	白色ゲル状の 相分離	100.0	90.0	91.0
	滅菌精製水	—	100.0	103.0	101.0

試験方法: 1. 配合比 ボンアルファローション^{注)}: 配合薬剤 = 1:1

2. 保存条件 25℃相対湿度 75%

3. 含量 保存試料中のタカルシトール残存量(対開始時%で表示)を HPLC 法により測定

注) 販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。