

※2013年4月改訂

8 7 2 6 9 1

注) 注意一医師等の処方箋により
使用すること

	軟 膏	ク リ ー ム	ロ ー シ ョ ン
承認番号	21500AMZ00477000	21500AMZ00478000	21500AMZ00479000
薬価収載	2004年7月	2004年7月	2004年7月
販売開始	2004年10月	2006年12月	2004年10月
再審査結果	2003年3月	2003年3月	2003年3月

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

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

タカルシトール水和物製剤

Bonalfa® Ointment 2 μ g/g

Cream 2 μ g/g

Lotion 2 μ g/g

貯 法	室温、遮光した気密容器保存
使用期限	製造後3年(外箱に表示)

【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

【組成・性状】

販売名		ボンアルファ 軟膏 2 $\mu\text{g/g}$	ボンアルファ クリーム 2 $\mu\text{g/g}$	ボンアルファ ローション 2 $\mu\text{g/g}$
剤形		軟膏	クリーム	ローション
有効成分	名称	タカルシトール水和物		
	含量 (1 g中)	2.087 μg (タカルシトールとして 2 μg : 0.0002%)		
添加物		白色ワセリン、 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
pH		—	6.0～8.0	7.0～8.0
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

【効能・効果】

乾癬、魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色糠疹

【用法・用量】

通常1日2回適量を患部に塗布する。

【使用上の注意】

1. 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。また、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。（「相互作用」の項参照）

2. 相互作用

〔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	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

3. 副作用

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%）、ALP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1)}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2)}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。

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*、そう痒*、刺激感*	腫脹*
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)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	

*このような症状が強い場合には、使用を中止すること。

4. 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ので、使用が過度にならないよう注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦に対する安全性は確立していないので、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。

6. 小児等への投与

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。]

7. 適用上の注意

使用部位：眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。

【薬物動態】

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20μg～80μg単回あるいは40μg～80μg/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^{1), 2)}。
健康成人男子に、クリームをタカルシトールとして40μg単回（n=3）又は1日2回（n=3）、あるいは80μg/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³⁾。
健康成人男子に、ローションをタカルシトールとして40μg単回（n=6）、あるいは80μg/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⁴⁾。

（参考）

(1)吸収

ヘアレスマウスに主薬を³H標識した軟膏及びクリームを経皮投与（24時間塗布）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⁵⁾。
また、ヘアレスマウスに主薬を³H標識した軟膏及びローションを経皮投与（24時間塗布）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⁶⁾。

(2)分布

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⁷⁾。

(3)代謝

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、又はラットに主薬を³H標識した軟膏を経皮投与（24時間塗布）したとき、血漿中には未変化体及び代謝物 1α, 24(R), 25-(OH)₃D₃が認められた^{7)～9)}。

(4)排泄

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^{8), 9)}。
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⁷⁾。

【臨床成績】

臨床効果^{10)～17)}

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。
乾癬を対象としたプラセボとの比較試験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% (16/16)	—	83.8% (31/37)
掌跖膿疱症	67.7% (21/31)	—	—	67.7% (21/31)
掌跖角化症	50.0% (6/12)	—	—	50.0% (6/12)
毛孔性紅色 枇糠疹	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

【薬効薬理】

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^{18), 19)}。
TPA（12-O-テトラデカノイルフォルボル-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^{20), 21)}。
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²²⁾。

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（コニファイドエンベロップ）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¹⁸⁾。
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^{20), 21)}。
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²³⁾。
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正常な角化傾向が認められた²⁴⁾。

3. 表皮細胞の $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ に特異的なたん白受容体(レセプター)に対する親和性

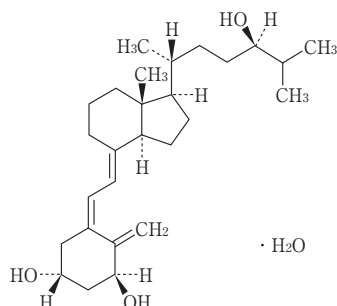
マウス及び正常ヒト表皮細胞中のレセプターに対して、タカルシトールは強い親和性を示した^{18), 19)}。

※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タカルシトール水和物 (Tacalcitol Hydrate)

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

化学構造式：



分子式：C₂₇H₄₄O₃ · H₂O

分子量：434.65

融 点：約100℃

性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。光によって分解する。

【包 装】

軟膏

10g×10（アルミチューブ入り）

100g、500g（プラスチック製瓶入り）

クリーム

10g×10（アルミチューブ入り）

100g（プラスチック製瓶入り）

ローション

10g×10（プラスチック製瓶入り）

【主要文献】

- 1) 西山茂夫ほか：北里大学皮膚科報告（未発表）：安全性確認試験（健康成人、軟膏），1989
- 2) TV-02軟膏研究会：西日本皮膚科，51(2)317，1989
- 3) 西山茂夫ほか：北里大学皮膚科報告（未発表）：安全性確認試験（健康成人、クリーム），1995
- 4) 入江 伸ほか：九州臨床薬理クリニック報告（未発表）：安全性確認試験（健康成人、ローション），1997
- 5) 社内報告：薬物動態（ヘアレスマウス、軟膏・クリーム），1994
- 6) 社内報告：薬物動態（ヘアレスマウス、軟膏・ローション），1997
- 7) 太田知裕ほか：薬物動態，5(1)39，1990
- 8) 太田知裕ほか：薬物動態，5(1)3，1990
- 9) 太田知裕ほか：薬物動態，5(1)63，1990
- 10) TV-02軟膏研究会：西日本皮膚科，51(5)963，1989
- 11) TV-02軟膏研究会：西日本皮膚科，51(5)970，1989
- 12) 永江祥之介ほか：西日本皮膚科，52(1)97，1990
- 13) TV-02軟膏研究会：西日本皮膚科，53(6)1252，1991
- 14) TV-02軟膏研究会：西日本皮膚科，51(6)1182，1989
- 15) TV-02クリーム乾癬研究会：西日本皮膚科，58(1)144，1996
- 16) TV-02クリーム魚鱗癬研究会：西日本皮膚科，58(1)154，1996
- 17) TV-02ローション研究会：西日本皮膚科，60(6)822，1998
- 18) Matsunaga, T. et al.: J. Dermatol., 17(3)135, 1990
- 19) Matsumoto, K. et al.: J. Dermatol., 17(2)97, 1990
- 20) Sato, H. et al.: Dermatology, 192(3)233, 1996
- 21) 佐藤裕明ほか：応用薬理，56(1)33，1998
- 22) 川原 繁ほか：日本皮膚科学会雑誌，99(13)1407，1989
- 23) Kobayashi, T. et al.: J. Dermatol., 17(11)707，1990
- 24) 上田恵一ほか：皮膚科紀要，84(3)341，1989

【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求ください。

佐藤製薬株式会社 医薬事業部

〒107-0051 東京都港区元赤坂1丁目5番27号

TEL 03-5412-7817

FAX 03-3796-6560

発売元

佐藤製薬株式会社

東京都港区元赤坂1丁目5番27号

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号