

劇薬

処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により
使用すること

※日本薬局方
タカルシトール軟膏

※日本薬局方
タカルシトールローション

活性型VD₃尋常性乾癬治療剤

ボンアルファ[®] ハイ軟膏 20 μ g/g

ボンアルファ[®] ハイローション 20 μ g/g

タカルシトール水和物製剤

Bonalfa[®] High Ointment 20 μ g/g

Bonalfa[®] High Lotion 20 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)

	軟膏	ローション
承認番号	21400AMZ00525000	21800AMZ10239000
薬価収載	2002年8月	2006年6月
販売開始	2004年10月	2006年6月
効能追加	2006年12月	2008年8月
再審査結果	2009年3月	2009年3月

【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	ボンアルファハイ 軟膏 20 μ g/g	ボンアルファハイ ローション 20 μ g/g
剤形	軟膏	ローション
有効成分	名称	タカルシトール水和物
	含量(1g中)	20.87 μ g（タカルシトールとして20 μ g：0.002%）
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、ステアリン 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	—
色調・性状	白色～微黄色・ 無臭・軟膏	白色・乳剤性ローション

【効能・効果】

尋常性乾癬

【用法・用量】

通常1日1回適量を患部に塗布する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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水和物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 μ gまでとする。

【使用上の注意】

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。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤は活性型ビタミンD₃製剤であり、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。以下のような場合には、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）の検査を定期的（使用開始2～4週後に1回、その後は医師の判断により必要に応じて適宜）に行い、これらの検査値に異常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。（「重大な副作用」の項参照、高カルシウム血症で見られる症状については「過量投与」の項参照）
 - ・皮疹が広範囲にある等の理由により、本剤を1日に10g近く使用する場合や皮膚重症度が高く、皮膚のバリア機能が低下して本剤の経皮吸収が増加する可能性のある患者に使用する場合
 - ・腎機能が低下している患者に使用する場合
 - ・本剤との相互作用が懸念される薬剤を投与している患者に使用する場合や本剤の使用開始前にシクロスポリンによる治療が行われた患者に使用する場合（「相互作用」の項参照）
- 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。
- 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。）

3. 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
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 乳酸カルシウム水和物 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。

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 カルシボトリオール 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。

4. 副作用

軟膏では、承認時および効能追加承認時の臨床試験における安全性評価対象567例中24例（4.2%）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（1.8%）、そう痒9件（1.6%）、ヒリヒリ感7件（1.2%）、発赤7件（1.2%）、腫脹4件（0.7%）等であった。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/542例（0.2%）が、サイアザイド系利尿剤併用症例に認められた。（ボンアルファハイ軟膏20 μ g/g効能追加承認時）

市販後の特定使用成績調査における安全性評価対象783例中26例（3.3%）に35件の副作用（臨床検査値異常も含む）が認められた。主な副作用は、発赤9件（1.1%）、刺激感8件（1.0%）等であった。（ボンアルファハイ軟膏20 μ g/g、ボンアルファハイローション20 μ g/g再審査終了時）

なお、ローションでは、安全性評価対象76例中8例（10.5%）に10件の自他覚的副作用が認められた。報告された症状は、刺激感2件（2.6%）、ヒリヒリ感2件（2.6%）、そう痒2件（2.6%）、発赤2件（2.6%）、色素沈着1件（1.3%）、接触皮膚炎1件（1.3%）であった。副作用としての臨床検査値の異常は、認められなかった。なお、ローションと軟膏の比較試験では、両剤の副作用発現率に差は認められなかった^{1), 2)}。（ボンアルファハイローション20 μ g/g 承認時）

(1) 重大な副作用

高カルシウム血症（頻度不明）：高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状（倦怠感、食欲不振等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、使用を中止し、血清カルシウム値、尿中カルシウム値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。（「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明 ^{注1)}	1%以上	1%未満
	精神神経系	頭痛		
皮膚 ^{注2)}			刺激感、そう痒、ヒリヒリ感、発赤	腫脹、色素沈着、接触皮膚炎
肝臓	AST(GOT)上昇、LDH上昇、ALP上昇			ALT(GPT)上昇
電解質		尿中カルシウム上昇		血清カルシウム上昇、血清リンの低下
内分泌		intact PTH低下		
腎臓				尿たん白陽性、血清クレアチニン上昇
血液	白血球の増多			

注1) 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での報告による。

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。

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。

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。]

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。]

8. 過量投与

本剤を1日10g（タカルシトールとして200 μ g/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。（「重要な基本的注意」の項参照）

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。

【薬物動態】

1. 健康成人男子

健康成人男子に軟膏（8～24 μ g/g）をタカルシトールとして120、160及び200 μ g/日を単回及び5日間反復塗布したとき（単回18例、反復6例）、血清中及び尿中の未変化体濃度はすべて定量限界*¹未満であった³⁾。

2. 尋常性乾癬患者

尋常性乾癬患者に軟膏（20 μ g/g）をタカルシトールとして140及び200 μ g/日を28日間反復塗布したとき、7例中5例及び7例中4例で塗布後4時間に血清中に未変化体が検出されたが、いずれの投与量も塗布後24時間で定量限界*²値または定量限界*²未満であった。また、尿中未変化体濃度もすべて定量限界*²未満であった⁴⁾。

尋常性乾癬患者に軟膏（20 μ g/g）又はローション（20 μ g/g）をタカルシトールとして200 μ g/日、8日間反復塗布し、両剤の血中移行性について比較検討を行った。ローションでは、8例中1例で塗布後12時間の血清中に未変化体が検出され、軟膏では、7例中4例で塗布後4時間に、あるいは塗布後4及び12時間に検出された。なお、塗布開始日及び塗布8日目における塗布後24時間の血清中未変化体濃度はローション及び軟膏ともに定量限界*³未満であった¹⁾。

* 1 定量限界：タカルシトールとして血清並びに尿中25pg/mL

* 2 定量限界：タカルシトールとして血清中15pg/mL、尿中20pg/mL

* 3 定量限界：タカルシトール水和物として血清中15pg/mL

(参考)

本剤は、既に臨床で使用されているボンアルファ軟膏2 μ g/g、ボンアルファローション2 μ g/gの有効成分であるタカルシトール水和物のみが10倍増量された高濃度製剤であり、基剤等の処方については変更されていない。タカルシトール水和物の濃度を変えた軟膏製剤を調製し、ラットにおける吸収及び代謝について検討した結果、軟膏中のタカルシトール水和物濃度に依存的な薬物動態パラメータが得られた。このことより、本剤の吸収以降の体内動態（分布、代謝及び排泄）は、ボンアルファ軟膏2 μ g/gのそれと同様であると考えられた。

(1) 吸収

ラットに主薬を³H標識した軟膏を経皮投与したとき、血漿中放射能濃度は塗布開始後2時間で最高値に達し、経時的に減少した⁵⁾。

また、ラットに主薬を³H標識した軟膏（タカルシトール水和物として2~40 μ g/g）を経皮投与したとき、未変化体の最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）は製剤中濃度に依存して増加した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⁵⁾。

(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1 α , 24(R), 25-(OH)₂D₃が認められた^{5), 7), 8)}。

また、ラットに主薬を³H標識した軟膏（タカルシトール水和物として2~40 μ g/g）を経皮投与したとき、各製剤間で代謝に差異はみられなかった⁶⁾。

(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^{7), 8)}。

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⁵⁾。

【臨床成績】

ボンアルファ軟膏2 μ g/gを4週間投与しても十分な効果が得られなかった尋常性乾癬の難治性皮疹を対象に、34施設で実施したボンアルファ軟膏2 μ g/gとボンアルファハイ軟膏20 μ g/gの比較試験において、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86.4%（51例/59例）であった⁹⁾。またステロイド外用剤を3週間投与しても十分な効果が得られなかった尋常性乾癬の難治性皮疹を対象に31施設で実施したステロイド難治部位に対する臨床試験において、有効率は88.9%（48例/54例）であった¹⁰⁾。他の外用療法を4週間実施しても十分な効果が得られなかった尋常性乾癬の難治性皮疹あるいは、過去の治療歴、皮疹の程度等から尋常性乾癬の難治性皮疹と判断された皮疹を対象に、30施設で実施したボンアルファハイローション20 μ g/gとボンアルファハイ軟膏20 μ g/gとの比較試験において、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それぞれ71.9%（41例/57例）及び73.0%（46例/63例）であり、両剤の有効性は同程度であった²⁾。治療歴、皮疹の程度等から尋常性乾癬の非難治性皮疹と判断された皮疹を対象に9施設で実施したボンアルファハイ軟膏20 μ g/g一般臨床試験において、有効率は91.2%（62例/68例）であった¹¹⁾。

【薬効薬理】

1. 皮膚における抗炎症作用

培養ヒト表皮細胞を用いた検討において、タカルシトールは炎症性サイトカインであるIL-8の産生を濃度依存的に抑制した¹²⁾。TPA（12-O-テトラデカノイルフォルボール-13-アセテート）塗布により炎症を惹起したヘアレスマウス皮膚において、タカルシトールはミエロペルオキシダーゼ（MPO）活性を指標とした好中球浸潤を抑制した¹³⁾。軟膏（タカルシトールとして20 μ g/g）も同様の作用を示した¹⁴⁾。

ヘアレスマウスにおいて、軟膏（タカルシトールとして20 μ g/g）は、TPA塗布により惹起される皮膚の炎症性変化を有意に改善した¹⁴⁾。

2. 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^{15), 16)}。

TPA塗布により細胞増殖を刺激したヘアレスマウス表皮において、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。軟膏（タカルシトールとして20 μ g/g）も同様の作用を示した¹⁴⁾。

なお、ODC活性の抑制作用において軟膏とローションは同等であった¹⁷⁾。

また、乾癬患者にボンアルファ軟膏2 μ g/g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¹⁸⁾。

3. 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、タカルシトールは角化に必要な細胞内不溶性膜（コーニファイドエンベロウ）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¹⁵⁾。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¹⁹⁾。

ヘアレスマウスの表皮において、軟膏（タカルシトールとして20 μ g/g）はTGase活性を上昇させた¹⁴⁾。また、ボンアルファ軟膏2 μ g/gを塗布後の乾癬患者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²⁰⁾。

4. 表皮細胞の1 α , 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

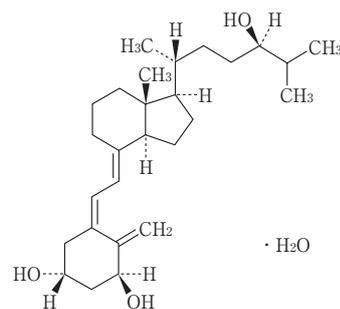
マウス及び正常ヒト表皮細胞中のレセプターに対して、タカルシトールは強い親和性を示した^{15), 16)}。

※【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（Tcacalcitol Hydrate）

化学名：(1S, 3R, 5Z, 7E, 24R)-9, 10-Secocholesta-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×1、10g×10（アルミチューブ入り）

ローション

10g×1、10g×10（プラスチック容器入り）

【主要文献】

- 社内報告：薬物動態（尋常性乾癬患者）、2005
- 高濃度TV-02ローション乾癬研究会：西日本皮膚科、68(4)426、2006
- 社内報告：安全性確認試験（健康成人）、2001
- 高濃度TV-02軟膏乾癬研究会：西日本皮膚科、64(2)237、2002
- 太田知裕ほか：薬物動態、5(1)39、1990
- 社内報告：血中濃度推移（ラット）、2002
- 太田知裕ほか：薬物動態、5(1)3、1990
- 太田知裕ほか：薬物動態、5(1)63、1990
- 高濃度TV-02軟膏乾癬研究会：西日本皮膚科、64(1)105、2002
- 高濃度TV-02軟膏乾癬研究会：Eur. J. Dermatol., 12(6) 553、2002
- 社内報告：一般臨床試験（尋常性乾癬患者）、2007
- 社内報告：IL-8産生に対する作用（正常ヒト表皮細胞）、1999
- 社内報告：抗炎症作用（TPA塗布ヘアレスマウス）、2000
- Sato, H. et al. : J. Dermatol., 30(7)510、2003
- Matsunaga, T. et al. : J. Dermatol., 17(3)135、1990

- 16) Matsumoto, K. et al. : J. Dermatol., 17(2)97, 1990
- 17) 社内報告：表皮細胞増殖抑制作用 (TPA塗布ヘアレスマウス), 2003
- 18) 川原 繁ほか：日本皮膚科学会雑誌, 99(13)1407, 1989
- 19) Kobayashi, T. et al. : J. Dermatol., 17(11)707, 1990
- 20) 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