

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尋常性乾癬治療剤

日本薬局方 タカルシトール軟膏

ボンアルファ® ハイ軟膏 20 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® ハイローション 20 μ g/g**Bonalfa® High Ointment 20 μ g/g****Bonalfa® High Lotion 20 μ g/g**

剤形	軟膏	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 20.87 μ g (タカルシトールとして 20 μ g:0.002%) 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	2002 年 7 月 5 日	2006 年 3 月 15 日
薬価基準収載	2002 年 8 月 30 日	2006 年 6 月 9 日
販売開始年月日	2002 年 10 月 23 日	2006 年 6 月 27 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	2
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	3
6. RMPの概要	3

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	9
2. 製剤の組成	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	13
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13
9. 溶出性	16
10. 容器・包装	16
11. 別途提供される資材類	17
12. その他	17

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	18
2. 効能又は効果に関連する注意	18
3. 用法及び用量	18
4. 用法及び用量に関連する注意	18
5. 臨床成績	19

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	25
2. 薬理作用	25

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	38
2. 薬物速度論的パラメータ	39
3. 母集団(ポピュレーション)解析	39
4. 吸収	39
5. 分布	41
6. 代謝	43
7. 排泄	44
8. トランスポーターに関する情報	44
9. 透析等による除去率	44
10. 特定の背景を有する患者	44
11. その他	45

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	46
2. 禁忌内容とその理由	46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46
5. 重要な基本的注意とその理由	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47
7. 相互作用	49
8. 副作用	50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
10. 過量投与	55
11. 適用上の注意	55
12. その他の注意	55

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 56
2. 毒性試験 56

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 59
2. 有効期間 59
3. 包装状態での貯法 59
4. 取扱い上の注意 59
5. 患者向け資材 59
6. 同一成分・同効薬 59
7. 国際誕生年月日 59
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 60
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 60
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容 60
11. 再審査期間 60
12. 投薬期間制限に関する情報 60
13. 各種コード 61
14. 保険給付上の注意 61

XI. 文献

1. 引用文献 62
2. その他の参考文献 63

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 64
2. 海外における臨床支援情報 64

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 65
2. その他の関連資料 65

略 語 表

略語	略語内容
ALP	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
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高血中濃度
CYP	薬物代謝酵素 cytochrome P450(チトクローム P450)
ELISA	酵素結合免疫吸着検査法
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	50%致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
PTH	副甲状腺ホルモン
QOL	Quality of Life
RMP	医薬品リスク管理計画
T _{1/2}	消失半減期

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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。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⁾。

帝人株式会社（現 帝人ファーマ株式会社）が開発したタカルシトール〔1 α , 24(R)-dihydroxyvitaminD₃、以下 1 α , 24(R)-(OH)₂D₃〕は *in vitro* において表皮細胞に対する増殖抑制作用及び分化誘導作用を有し^{2,3)}、その活性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-dihydroxyvitaminD₃、以下 1 α , 25-(OH)₂D₃〕とほぼ同等であり、受容体に対する親和性も同等である⁴⁾が、カルシトリオールに比較して体内からの消失が早く⁴⁾、血清カルシウム濃度の上昇作用が弱い²⁾ことが明らかにされた。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、また皮疹の部位や重症度などに応じて、異なる剤形の外用剤を使い分ける臨床現場のニーズに対応して、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 が開発、販売されている。

一連のボンアルファ[®]2 μ g/g 製剤は、上市以来、多くの乾癬患者において使用されている。しかし、発売後の治療経験から、ボンアルファ[®]軟膏 2 μ g/g や他の外用療法でも治りにくい皮疹の存在が明らかとなり、このような難治性皮疹に対する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 2 μ g/g の開発後もタカルシトールの薬理作用に関する研究を継続し、高濃度のタカルシトールにおいて新たに皮膚局所で抗炎症作用を有することを見出した⁵⁾。また、皮膚における抗炎症作用や表皮における増殖抑制・分化誘導作用がタカルシトール濃度依存的に増強される⁵⁾ことも明らかとなり、高濃度製剤の開発に着手した。臨床試験^{6~10)}の結果、20 μ g/g の製剤濃度で、1日1回、1日200 μ g までの投与量で有効性と安全性が確認されたことから、2002年7月にボンアルファ[®]ハイ軟膏 20 μ g/g として、「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）」を効能・効果として製造承認を受け、2002年10月に発売した。

また、乾癬皮疹の好発部位の一つである被髪頭部や広範囲の皮疹への薬剤塗布に適した剤形として高濃度製剤においてもローション剤の開発に着手した。尋常性乾癬の難治性皮疹に対するボンアルファ[®]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 の比較試験¹¹⁾の結果、有効性と安全性は同程度であることが確認され、2006年3月に製造販売承認を受けた。

一方、ボンアルファ[®]ハイ軟膏 20 μ g/g については尋常性乾癬の非難治性の皮疹を対象に臨床試験を実施し、効能・効果の承認事項一部変更承認申請を行い、2006年12月に承認された。同様にボンアルファ[®]ハイローション 20 μ g/g についても効能・効果の承認事項一部変更承認申請を行い、2008年8月に承認された。これにより、ボンアルファ[®]ハイ軟膏・ハイローション 20 μ g/g の効能・効果は「尋常性乾癬」となった。

I. 概要に関する項目

以上より、刺激性が少ない乾癬治療薬であるボンアルファ®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 に、さらにボンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g、ボンアルファ®ハイローション 20μg/g が加わることで、活性型ビタミン D₃ 外用剤による乾癬治療法の選択肢がさらに広がることが期待される。

ボンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g の承認から 4 年間の再審査期間を終了し、有効性と安全性が確認され、ボンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g 及びボンアルファ®ハイローション 20μg/g は「薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない」との審査結果が 2009 年 3 月に通知された。

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

- (1) 尋常性乾癬に 1 日 1 回塗布で十分な治療効果を示す活性型ビタミン D₃ 製剤である^{7~12)}。
(「V.5.臨床成績」の項参照)
- (2) 難治性の皮疹に対して有効性が認められている^{6~11)}。(「V.5.臨床成績」の項参照)
- (3) タカルシトールの高濃度ローション製剤であるボンアルファ®ハイローション 20μg/g は、特に被髪頭部における難治性皮疹に良好な有用性を示す¹¹⁾。(「V.5.(4)-2) 比較試験[ローション]」の項参照)
- (4) 皮膚における表皮細胞の増殖抑制作用、分化誘導作用、抗炎症作用を有する尋常性乾癬治療薬である(マウス、*in vitro*)^{2,3,5,13,14)}。(「VI.2.薬理作用」の項参照)
- (5) 副作用発現頻度は、ボンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g で 4.2%(24 例/567 例)[承認時及び効能効果追加承認時]、ボンアルファ®ハイローション 20μg/g で 10.5%(8 例/76 例)[承認時]である。
市販後の特定使用成績調査における副作用発現頻度は、ボンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g とボンアルファ®ハイローション 20μg/g で 3.3%(26 例/783 例)[再審査終了時]である。
重大な副作用として、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。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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®ハイ軟膏 20μg/g、ボンアルファ®ハイローション 20μg/g

(2) 洋名

Bonalfa® High Ointment 20μg/g、Bonalfa® High Lotion 20μg/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)

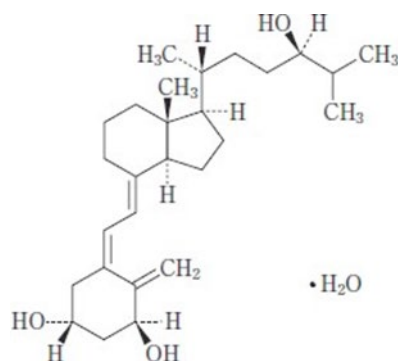
(2) 洋名(命名法)

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-H(軟膏)

TV-02-HS(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 25 mg, エタノール(99.5), 5mL, 100mm)

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (265 nm): 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

		保存条件				保存 期間	試験結果
		温度	相対湿度	光	包装形態		
長期保存 試験		室温 ^{注1)}	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	36 ヶ月	規格内
		5℃					規格内
苛酷試験	加温試験	60℃	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	28 日	3 ロット中 1 ロットで 28 日後に約 4%の 含量低下が認めら れたが、他の 2 ロッ トは規格内であつ た。
		80℃				12 時間	4～8 時間後に顕著 な含量低下が認め られ、12 時間後に 約 20～35%の含量 低下が認められた。
		100℃				30 分	10 分以後、融解に よるプレ体への異性 化を伴う顕著な経 時変化が認められ た。30 分後に約 60%の含量低下が 認められた。
	加湿試験	25℃	50%	遮光	無色 ガラス瓶 開栓	6 ヶ月	規格内
			80%				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 ヶ月後に約 20%の 含量低下が認めら れた。
		30℃	—	サンシャイン カーボン アーク灯光 ^{注4)}		45 時間	15 時間以後、顕著 な経時変化が認め られ 45 時間後に約 30%の含量低下が 認められた。
	加速試験	40℃	75%	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	6 ヶ月	6 ヶ月後に約 2～5% の含量低下が認め られた。

注 1) 9.4～32.1℃、平均 22.4℃

注 2) 9.4～30.9℃、平均 20.1℃

注 3) 照度: 1,700Lux (昼間)

注 4) 照度: 30,000Lux

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方「タカルシトール水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟膏剤

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®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
色調・性状	白色～微黄色・ 無臭・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: 261.3 (25℃) (JIS K2220 に規定される方法により測定)

〔ローション〕

pH: 7.0～8.0 (日局一般試験法、pH 測定法)

粘度: 862.6 (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)の含量及び添加剤

販売名		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
有効成分	名称	日局 タカルシトール水和物	
	含量 (1g 中)	20.87µg (タカルシトールとして 20µg:0.002%)	
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、 キサントランガム、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

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の可逆的熱異性体としてプレ体、分解生成物としてタキステロール体、トランス体等が混入する可能性が考えられる。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

〔軟膏〕

試験		保存条件				保存期間	結果
		温度	湿度	光	包装形態		
苛酷試験	温度	50℃	—*1	遮光	無色ガラス 瓶開栓	3 ヶ月	規格内
		60℃					3 ヶ月後に約 5%の含量低 下が認めら れた。
		70℃					3 ヶ月後に約 10%の含量 低下が認め られた。
	湿度	25℃	22%RH*2	遮光	無色ガラス シャーレ	総照度:120 万 lux・hr 総近紫外放射エネル ギー:373W・h/m ²	規格内
			90%RH				
	光	25℃	—	D65 の 光源	無色ガラス シャーレ	約 1,000lux、 24 時間	約 80%の含 量低下が認 められた。 24 時間後に 約 10%の含 量低下が認 められた。
長期保存 試験		25℃	60%RH	遮光	チューブ	39 ヶ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH			6 ヶ月	

*1:成り行き湿度

*2:酢酸カリウム飽和水溶液を用いて調湿した。

IV. 製剤に関する項目

【ローション】

試験		保存条件				保存期間	結果
		温度	湿度	光	保存形態		
長期保存試験		25℃	40%RH	暗所	プラスチック容器	36 ヶ月	規格内
加速試験		40℃	23%RH	暗所	プラスチック容器	6 ヶ月	規格内
中間的試験		30℃	60%RH	暗所	プラスチック容器	12 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	5℃	—	暗所	プラスチック容器	3 ヶ月	規格内
					無色ガラス瓶 (密栓)		
		-10℃	—	暗所	プラスチック容器	3 ヶ月	規格内
					無色ガラス瓶 (密栓)		
		60℃	—	暗所	プラスチック容器	3 ヶ月	外観変化 pH 低下 含量低下 (-17.8%)
					無色ガラス瓶 (密栓)		外観変化 pH 低下 含量低下 (-15.4%)
		4~50℃ 24 時間 周期	—	暗所	プラスチック容器	30 日	規格内
					無色ガラス瓶 (密栓)		
	湿度	25℃	22%RH	暗所	無色ガラス瓶 (開栓)	3 ヶ月	外観変化
	光	25℃	—	D65 蛍光ランプ 5000Lux	無色ガラスシャーレ	10 日	含量低下 (-65.2%)
					無色ガラスシャーレ (アルミ箔遮光)		規格内
					プラスチック容器	10 日	含量低下 (-6.0%)
					プラスチック容器 (シュリンク包装)		含量低下 (-5.8%)
					プラスチック容器 (紙箱入り)		規格内
					プラスチック容器 (アルミ箔遮光)		規格内
				白色蛍光ランプ 3900Lux 及び 近紫外蛍光ランプ 1200μW/cm ²	プラスチック容器	13 日	含量低下 (-6.1%)
					プラスチック容器 (シュリンク包装)		含量低下 (-4.5%)

IV. 製剤に関する項目

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)

配合変化試験成績(社内資料)

〔軟膏〕

	配合薬剤名 (販売会社名)	項目	試験開始時	2 週間目	4 週間目
ステロイド外用剤	アンテベート軟膏 0.05% (鳥居薬品)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	98.4	101.8
	マイザー軟膏 0.05% (田辺三菱製薬)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	100.4	98.8
	ネリゾナ軟膏 0.1% (バイエル)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	97.5	97.5
	トプシム軟膏 0.05% (田辺三菱製薬)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	103.3	98.3
	フルメタ軟膏 (塩野義製薬)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	91.4	84.1
	リンデロン-V 軟膏 0.12% (塩野義製薬)	外観	微帯黄白色 におい無し	微帯黄白色 におい無し	微帯黄白色 におい無し
		含量(%)	100.0	99.4	99.8
	リンデロン-VG 軟膏 0.12% (塩野義製薬)	外観	微帯黄白色 におい無し	微帯黄白色 におい無し	微帯黄白色 におい無し
		含量(%)	100.0	100.8	100.8
	メサデルム軟膏 0.1% (大鵬薬品工業)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	99.6	99.0
	リドメックスコーワ軟膏 0.3% (興和)	外観	微帯黄白色 におい無し	微帯黄白色 におい無し	微帯黄白色 におい無し
		含量(%)	100.0	95.5	94.2

IV. 製剤に関する項目

	配合薬剤名 (販売会社名)	項目	試験開始時	2 週間目	4 週間目
その他外用剤	亜鉛華軟膏	外観	わずかに黄みを帯びた乳白色 におい無し	わずかに黄みを帯びた乳白色 におい無し	わずかに黄みを帯びた乳白色 におい無し
		含量(%)	100.0	100.4	98.9
	ゲンタシン軟膏 0.1% (MSD)	外観	微帯黄白色 におい無し	微帯黄白色 におい無し	微帯黄白色 におい無し
		含量(%)	100.0	98.8	98.0
	10%サリチル酸 ワセリン軟膏 東豊 (東豊薬品)	外観	微帯黄白色 におい無し	微帯黄白色 におい無し	微帯黄白色 におい無し
		含量(%)	100.0	86.8	87.5
	ヒルドイドソフト軟膏 0.3% (マルホ)	外観	乳白色 におい無し	乳白色 におい無し	乳白色 におい無し
		含量(%)	100.0	99.4	100.8
	ウレパールクリーム 10% (大塚製薬)	外観	乳白色 わずかににおい	乳白色 わずかににおい	乳白色 わずかににおい
		含量(%)	100.0	100.8	86.3
	セラチナミンコーワクリーム 20% (興和)	外観	乳白色 におい無し	乳白色 におい無し	乳白色 におい無し
		含量(%)	100.0	102.6	102.9

試験方法: 1. 配合比 ポンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g: 配合薬剤 = 1:1

2. 保存条件 25°C±2°C/60%RH±5%(包装形態:ポリスチレン製シャーレ)

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

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験成績(社内資料)

【ローション】

	配合薬剤名 (販売会社名)	項目	試験開始時	2 週間目	4 週間目
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)	外観	白色 イソプロパノール臭	白色 イソプロパノール臭	白色 イソプロパノール臭
		含量(%)	100.0	96.0	98.7
	アンテベート ローション 0.05% (鳥居薬品)	外観	白色 におい無し	白色 わずかに特異なにおい	白色 わずかに特異なにおい
		含量(%)	100.0	98.2	100.2
	フルメタローション (塩野義製薬)	外観	白色 イソプロパノール臭	白色ゲル状 イソプロパノール臭	白色ゲル状 イソプロパノール臭
		含量(%)	100.0	97.3	98.3
	メサデルム ローション 0.1% (大鵬薬品工業)	外観	白色 特異なにおい	白色 特異なにおい	白色 特異なにおい
		含量(%)	100.0	99.3	100.6
	リンデロン-VG ローション (塩野義製薬)	外観	白色 わずかに特異なにおい	白色 わずかに特異なにおい	白色 わずかに特異なにおい
		含量(%)	100.0	97.8	99.9
	デルモゾール DP ローション 0.064% (岩城製薬)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	98.1	99.5
	ネリゾナソリユーション 0.1% (バイエル)	外観	白色、不溶性の塊 わずかにエタノール臭	白色ゲル状エタノール臭 液の分離	白色ゲル状エタノール臭 液の分離
		含量(%)	100.0	98.7	98.0
	トプシムローション 0.05% (田辺三菱製薬)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 わずかに特異なにおい
		含量(%)	100.0	98.7	98.2
	パNDERローション 0.1% (大正富山医薬品)	外観	白色 イソプロパノール臭	白色 イソプロパノール臭	白色 イソプロパノール臭
		含量(%)	100.0	99.3	98.8
	エクラーローション 0.3% (久光製薬)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	99.2	99.0
	リンデロン-V ローション (塩野義製薬)	外観	白色 わずかに特異なにおい	白色 わずかに特異なにおい	白色 わずかに特異なにおい
		含量(%)	100.0	99.1	98.9
	リドメックスコーワ ローション 0.3% (興和)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	99.4	98.9
	フルコート外用液 0.01% (田辺三菱製薬)	外観	白色ゲル状 におい無し	白色ゲル状 におい無し	白色ゲル状 におい無し
		含量(%)	100.0	99.0	98.9
	サイバースローション 0.05% (佐藤製薬)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	100.2	100.2
	キンダロンローション 0.05% (佐藤製薬)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	99.5	99.7
	マイアロンローション 0.05% (佐藤製薬)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	99.8	99.7

IV. 製剤に関する項目

	配合薬剤名 (販売会社名)	項目	試験開始時	2 週間目	4 週間目
その他	ヒルドイドローション 0.3% (マルホ)	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	99.7	99.4
	ウレパールローション 10% (大塚製薬)	外観	白色 わずかに特異なにおい	白色 わずかに特異なにおい	白色 わずかに特異なにおい
		含量(%)	100.0	100.4	100.1
	生理食塩液	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	100.0	99.7
	滅菌精製水	外観	白色 におい無し	白色 におい無し	白色 におい無し
		含量(%)	100.0	100.4	99.4
	プロピレングリコール	外観	白色ゲル状 におい無し	白色ゲル状 におい無し	白色ゲル状 におい無し
		含量(%)	100.0	99.4	98.6

試験方法: 1. 配合比 ボンアルファ[®]ハイローション 20 μ g/g: 配合薬剤=1:1
 2. 保存条件 25°C $\pm$ 2°C/60%RH $\pm$ 5% (包装形態: ガラス製ねじ口瓶)
 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

9. 溶出性

該当しない

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 $\times$ 1、10g $\times$ 10 (アルミチューブ入り)

【ローション】10g $\times$ 1、10g $\times$ 10 (プラスチック容器入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

【軟膏】チューブ: 容器; アルミニウム

キャップ: ポリエチレン

【ローション】ボトル: ポリエチレン

ノズル: ポリエチレン

キャップ: ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

【軟膏】

- ①健康成人 30 名を対象として、軟膏(4、8、16、24 μ g/g)を用い、20 分 closed patch test、48 時間 closed patch test 及び photo patch test による皮膚刺激性試験を実施した。その結果、正常皮膚に対して臨床上問題となる刺激性は認められなかった¹⁵⁾。
- ②ウサギにおける皮膚一次刺激性試験¹⁶⁾及びモルモットにおける光毒性試験¹⁷⁾において、軟膏(24 μ g/g)及び軟膏基剤ともに刺激性は認められなかった。
- ③ウサギにおける 4 週間累積皮膚刺激性試験において、軟膏(24 μ g/g)及び軟膏基剤ともに軽度の刺激性が認められたが、貼付 20 日目頃より刺激は軽減し、回復性が認められた¹⁸⁾。
- ④ウサギにおける軟膏(20 μ g/g)とカルシポトリオール軟膏(50 μ g/g)との比較累積皮膚刺激性試験(1 日 1 回 7 日間連続閉塞塗布)において、軟膏(20 μ g/g)は「軽度の刺激性」を有すると判定された¹⁹⁾。

【ローション】

- ①皮膚一次刺激性試験²⁰⁾及び眼粘膜一次刺激性試験²¹⁾はウサギ、光毒性試験²²⁾はモルモットを用いて検討した結果、ローション(20 μ g/g)及びローション基剤とも軽度の皮膚一次刺激性がみられたが、眼粘膜一次刺激性及び光毒性反応は認められなかった。
- ②累積皮膚刺激性試験²³⁾はウサギを用いて検討した結果、ローション(20 μ g/g)及びローション基剤とも軽度の刺激性がみられたが、投与終了後は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
尋常性乾癬

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 1 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

軟膏(20 μ g/g)1 日 1 回と 1 日 2 回塗布における最終全般改善度は、それぞれ 84.8%と 86.1%といずれも十分な有効性を示し、有意差が認められなかったことから、薬剤塗布の際に患者にかかる負担を軽減することにより日常生活・社会生活での QOL の向上に貢献でき、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、軟膏(20 μ g/g)の用法は 1 日 1 回塗布とした。(「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

7.用法及び用量に関連する注意
7.1 1 日の使用量は本剤として 10g までとする。ただし、他のタカルシロ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ロールとして 200 μ g までとする。
7.2 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。

(解説)

- 7.1 タカルシロールとして 200 μ g/日までの投与量でカルシウム代謝調節ホルモン等の変動が認められたことから、血清カルシウム上昇の可能性を考慮すれば、1 日投与量の上限をタカルシロールとして 200 μ g/日とすることが妥当であると考えられた。(「V.5.(2)臨床薬理試験[軟膏]」の項参照)
- 7.2 臨床試験結果にもとづき、6 週間程度は症状の経過をみることとし、それでも皮疹の改善が認められない場合は使用を中止することが妥当であると判断した。皮疹の改善が認められない場合に漫然と使用を続けると、血中タカルシロール濃度が上昇することにより血清カルシウム値が上昇する可能性があるため設定した。

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〕

①皮膚刺激性試験（パッチテスト）¹⁵⁾

健康成人 30 例を対象として、軟膏(4、8、16、24 μ g/g)を用い、20 分 closed patch test、48 時間 closed patch test 及び photo patch test による皮膚刺激性試験を実施した。その結果、軟膏には、正常皮膚に対して臨床上問題となる刺激性はないと判断した。

〔社内報告：皮膚刺激性試験（健康成人） 2001.〕

②単回投与試験²⁴⁾

健康成人 18 例を対象に、軟膏(8、16、24 μ g/g)をタカルシトールとして 120 μ g/日、160 μ g/日、200 μ g/日を単回投与した。

その結果、いずれの投与量においても自覚症状・他覚所見、皮膚所見、生理学的検査、臨床検査値等で、タカルシトール軟膏に起因する異常所見は認められなかった。また、タカルシトールは血清及び尿中には検出されず、カルシウム代謝への影響は認められなかった。

〔社内報告：安全性確認試験（健康成人） 2001.〕

③反復投与試験²⁴⁾

健康成人 6 例を対象に、軟膏(16、24 μ g/g)をタカルシトールとして 200 μ g/日を 5 日間単純塗布する反復投与試験を実施した。

その結果、自覚症状・他覚所見、皮膚所見、生理学的検査、臨床検査値等で、軟膏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、カルシウム代謝への影響は認められなかった。

以上の健康成人に対する結果より、タカルシトールとして 200 μ g/日 $\times$ 5 日間及び製剤濃度 24 μ g/g までの投与の安全性が確認された。

〔社内報告：安全性確認試験（健康成人） 2001.〕

④臨床薬理試験（乾癬患者における安全性確認試験）²⁵⁾

尋常性乾癬患者 14 例を対象に、軟膏(20 μ g/g)をタカルシトールとして 140 μ g/日 (n=7) または 200 μ g/日 (n=7) で 28 日間反復塗布した。

その結果、140 μ g/日群では、局所性副作用、全身性副作用はともに認められなかった。また、異常変動ではないが血清補正カルシウムの上昇が 1 例において認められ、試験開始前からの腎機能の低下に起因している可能性が考えられた。200 μ g/日群では、全身性副作用は認められなかったが、局所性副作用が 1 例 2 件（発赤 1 件、刺激感 1 件）で認められた。副作用とされた臨床検査値の異常変動は血清補正カルシウム上昇、血清クレアチニン上昇、尿中カルシウム 1 日排泄量上昇及び intact PTH 低下の各 1 件（1 例 4 件）であった。血清補正カルシウムの

V. 治療に関する項目

異常変動は、軟膏と合併症治療薬として使用されていたサイアザイド系利尿剤との相互作用の可能性が示唆された。

全 14 例中 9 例で塗布後 4 時間の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*値又は定量限界*未満であり、体内における未変化体の蓄積は認められなかった。有効性解析対象症例 11 例中 10 例で全般改善度が「かなり軽快」以上であった。以上より、腎機能低下例及びサイアザイド系利尿剤併用例の 2 例を除けば血清カルシウムは生理的な範囲内で恒常性が維持されていると考えられた。タカルシトールとして 200 μ g/日までの投与量でカルシウム代謝調節ホルモン等の変動が認められたことから、血清カルシウム上昇の可能性を考慮すれば、1 日投与量の上限をタカルシトールとして 200 μ g/日とすることが妥当であると考えられた。

* 定量限界:タカルシトール水和物として血清中 15pg/mL

[高濃度 TV-02 軟膏乾癬研究会:西日本皮膚科 2002; 64(2): 237-252.]

【ローション】

尋常性乾癬患者を対象にローション(20 μ g/g)又は軟膏(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した。その結果、ローションでは 8 例中 1 例、軟膏では 7 例中 4 例で血清中に未変化体が検出されたが、高カルシウム血症に関連した副作用及び副作用としての臨床検査値の異常変動は認められなかった。なお、ローションにおいて、局所性副作用が 1 例 2 件(そう痒の増強、発赤)、その他の副作用が 1 例 1 件(接触性皮膚炎)認められた。また、軟膏において局所性副作用が 1 例 1 件(発赤)認められた²⁶⁾。

[社内報告:薬物動態(尋常性乾癬患者) 2005.]

(3) 用量反応探索試験

【軟膏】

前期第II相臨床試験⁶⁾

軟膏(2 μ g/g)を 1 日 2 回 4 週間塗布しても全般改善度が「やや軽快」以下であった左右対称の尋常性乾癬皮疹を有する患者 88 例を対象に、一側に軟膏(20 μ g/g)を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、他側に軟膏(2 μ g/g)を 1 日 2 回塗布し、軟膏(20 μ g/g)の有効性及び安全性についての予備検討を軟膏(2 μ g/g)との左右比較にて行った。併せて、本試験では軟膏(20 μ g/g)を 1 日 1 回と 1 日 2 回塗布した場合の有効性・有用性を比較し、軟膏(20 μ g/g)の用法についても検討した。

その結果、最終全般改善度において「かなり軽快」以上の有効率は、軟膏(20 μ g/g)1 日 1 回投与群において軟膏(2 μ g/g)51.5%に対し軟膏(20 μ g/g)84.8%、軟膏(20 μ g/g)1 日 2 回投与群において軟膏(2 μ g/g)55.6%に対し軟膏(20 μ g/g)86.1%であり、いずれの群も軟膏(20 μ g/g)が有意に優れていた($p=0.002$ 、 $p<0.001$ 、1 標本 Wilcoxon 検定)。また、すべての症例において局所性副作用、全身性副作用及び治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はなく、安全性に問題は認められなかった。

以上より、軟膏(2 μ g/g)を4週間塗布しても十分な効果が認められない尋常性乾癬皮疹に対し継続して軟膏(2 μ g/g)を塗布するより、軟膏(20 μ g/g)に切り替えた方が効果があると考えられた。

また、軟膏(20 μ g/g)1日1回と1日2回塗布における最終全般改善度は、それぞれ84.8%と86.1%といずれも十分な有効性を示し、有意差が認められなかったことから、薬剤塗布の際に患者にかかる負担を軽減することにより日常生活・社会生活でのQOLの向上に貢献でき、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、軟膏(20 μ g/g)の用法は1日1回塗布とした。

[高濃度 TV-02 軟膏乾癬研究会:西日本皮膚科 2002; 64(1): 74-87.]

注)本剤の承認された用法用量は、「通常1日1回、適量を患部に塗布する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 無作為化並行用量反応試験

〔軟膏〕

後期第II相臨床試験⁷⁾

軟膏(2 μ g/g)1日2回4週間塗布しても全般改善度が「やや軽快」以下であった左右対称の尋常性乾癬皮疹を有する患者102例を対象に、軟膏(4、8、20 μ g/g)の二重盲検左右比較試験により有効性と安全性についての濃度依存性を検討した。

軟膏(4、8、20 μ g/g)のいずれか2種類の薬剤を1日1回片側最大2g(タカルシロールとして8~40 μ g)、4週間単純塗布した。

その結果、全般改善度で「かなり軽快」以上の有効率は、軟膏(4 μ g/g)、軟膏(8 μ g/g)と軟膏(20 μ g/g)の順にそれぞれ46.0%、71.0%、と78.7%であり、濃度依存性が認められた($p < 0.001$ 、片側、1標本 Wilcoxon 検定)。安全性では、局所性副作用は軟膏(4 μ g/g)ではヒリヒリ感1件、軟膏(8 μ g/g)ではヒリヒリ感1件、刺激感1件が発現したが、軟膏(20 μ g/g)での局所性副作用は認められず、発現頻度の製剤濃度にしたがった上昇は認められなかった。また、全身性副作用及び臨床検査値の異常変動はいずれも認められなかった。

以上より、軟膏(2 μ g/g)を4週間塗布しても十分な効果が認められない尋常性乾癬皮疹に対して、軟膏(20 μ g/g)が最も有用性が高いと考えられた。

[高濃度 TV-02 軟膏乾癬研究会:西日本皮膚科 2002; 64(1): 88-104.]

2) 比較試験

〔軟膏〕

第III相臨床試験(二重盲検左右比較試験)⁸⁾

軟膏(2 μ g/g)を1日2回4週間塗布し、全般改善度が「やや軽快」以下の左右対称の尋常性乾癬皮疹を有する患者67例を対象に、軟膏(20 μ g/g)1日1回塗布による有効性及び局所性副作用を軟膏(2 μ g/g)1日2回塗布との二重盲検左右比較試験にて検討した。

その結果、皮膚所見の合計点数の変化において、軟膏(20 μ g/g)は軟膏(2 μ g/g)と比較して

V. 治療に関する項目

有意に優れていることが認められた($p < 0.001$, 2 標本 Wilcoxon 検定)。最終全般改善度の「かなり軽快」以上の有効率は軟膏(20 μ g/g) 86.4%、軟膏(2 μ g/g) 64.4%であり、軟膏(20 μ g/g)が有意に優れていることが認められた($p < 0.001$, 2 標本 Wilcoxon 検定)。また、すべての症例において局所性副作用、全身性副作用及び治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はなく、安全性に問題は認められなかった。

以上より、軟膏(2 μ g/g)を 4 週間塗布しても十分な効果が認められない尋常性乾癬皮疹に対し軟膏(20 μ g/g)を 1 日 2 回の用法でそのまま塗布を継続するよりも、軟膏(20 μ g/g)に切り替えて 1 日 1 回の用法で塗布した方が有意に高い有効率及び皮疹が早期に改善されることが示された。

[高濃度 TV-02 軟膏乾癬研究会: 西日本皮膚科 2002; 64(1): 105-119.]

【ローション】

難治性乾癬皮疹に対するローション(20 μ g/g)比較試験¹¹⁾

尋常性乾癬患者の他の外用療法(タカルシトール 2 μ g/g 含有製剤、あるいは strong または very strong のステロイド外用剤)を 4 週間実施しても十分な効果が得られない皮疹あるいは、過去の治療歴、皮疹の程度等から難治性と判断される皮疹を対象に、ローション(20 μ g/g)と軟膏(20 μ g/g)の有効性と安全性を、1 日 1 回 12 週間塗布の多施設共同、無作為化、オープン、並行群間比較試験により検討した。

その結果、有効性解析対象症例における全般改善度が「かなり軽快」以上の有効率は、ローション(20 μ g/g)で 71.9%(41 例/57 例)(95%信頼区間: 60.3~83.6%)、軟膏(20 μ g/g)で 73.0%(46 例/63 例)(95%信頼区間: 62.1%~84.0%)であった。また、安全性については、ローション(20 μ g/g)は安全性解析対象 68 例中、局所性副作用は 6 例(8.8%)7 件で認められ、その内訳は刺激感及びヒリヒリ感各 2 件、そう痒、発赤及び色素沈着各 1 件であった。一方、軟膏(20 μ g/g)は安全性解析対象 70 例中、局所性副作用は 5 例(7.1%)6 件で認められ、その内訳はヒリヒリ感 4 件、そう痒及び発赤各 1 件であった。両剤とも副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。

以上より、ローション(20 μ g/g)と軟膏(20 μ g/g)の有効性と安全性は同程度であると考えられた。

[高濃度 TV-02 ローション乾癬研究会: 西日本皮膚科 2006; 68(4): 426-444.]

2) 安全性試験

【軟膏】

長期投与試験¹⁰⁾

尋常性乾癬患者 160 例を対象に、軟膏(20 μ g/g)1 日 1 回 10g(タカルシトールとして 200 μ g)を上限として 26 週間ないし 54 週間塗布し、タカルシトール軟膏(20 μ g/g)の長期使用での安全性及び有効性を検討した。

その結果、全身性副作用は認められなかった。局所性副作用は 16 例(10.4%)25 件で発現したが、すべて軟膏(2 μ g/g)で報告されている症状であり、その程度は軽度又は中等度であった。

V. 治療に関する項目

また重症度、発現頻度が塗布期間と共に上昇することは認められなかった。副作用とされた臨床検査値の異常変動は、intact PTH の低下 5 例 (3.3%)、GPT 上昇 1 例 (0.6%) であった。

血清補正カルシウムの異常変動は認められなかったが、1 例が中止基準 (11.0mg/dL) を超えたため中止となった。この症例は活性型ビタミン D₃ と併用注意とされる薬剤 (SM 散: 沈降炭酸カルシウムを含有する健胃消化剤) を合併症治療薬として治験中併用していたことから、この薬剤との相互作用の可能性が考えられた。

クレアチニン値が中止基準 (1.5mg/dL 以上) を超えたため中止した症例は 5 例あり、うち 2 例で血清カルシウムの上昇が認められた。腎機能が低下している患者に投与された場合、血清カルシウムが上昇する可能性が示唆された。

軟膏 (20μg/g) の 1 日最大塗布量 10g (タカルシトールとして 200μg) での 54 週間塗布において、intact PTH 及び 1α, 25-(OH)₂D₃ の低下が有意に認められた。この intact PTH 及び 1α, 25-(OH)₂D₃ の低下は、タカルシトールが経皮吸収され血中に移行することにより、カルシウム調節機能が働いたことによるものであると考えられる。また、併用薬との相互作用の可能性が疑われた症例及び腎機能が低下していた症例を除くと、血清カルシウムは生理的な範囲内で恒常性が維持されていると考えられ、1 日投与量の上限をタカルシトールとして 200μg/日とすることが妥当であることが確認された。

最終全般改善度「かなり軽快」以上の有効率は、26 週時で 93.0% (107 例/115 例)、54 週時で 93.2% (69 例/74 例) であった。

以上より、軟膏 (20μg/g) は 1 日最大塗布量 10g (タカルシトールとして 200μg) で 54 週間塗布しても、尋常性乾癬患者に対して有効な薬剤であると考えられた。

[高濃度 TV-02 軟膏乾癬研究会: Eur J Dermatol 2002; 12(5): 463-468.]

(5) 患者・病態別試験

〔軟膏〕

①ステロイド外用剤難治部位に対する臨床試験⁹⁾

strong 又は very strong クラス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重症度が中等度以上の尋常性乾癬皮疹を有する患者 82 例を対象に、軟膏 (20μg/g) を 1 日 1 回 12 週間単純塗布し、有効性及び安全性を検討した。

その結果、最終全般改善度の「かなり軽快」以上の有効率は 88.9% (95%信頼区間: 77.4～95.8%) であった。また、安全性評価対象 80 例中 3 例 (3.8%) 5 件で局所性副作用が発現し、その内訳はそう痒 2 件、発赤 1 件、刺激感 2 件であった。全身性副作用の発現は認められなかった。副作用とされた臨床検査値の異常変動は尿たん白陽性の 1 件であった。

以上のことから、軟膏 (20μg/g) は、strong 又は very strong クラスのステロイド外用剤で明らかな改善傾向が認められない乾癬皮疹に対して、有効な薬剤であると考えられた。

[高濃度 TV-02 軟膏乾癬研究会: Eur J Dermatol 2002; 12(6): 553-557.]

V. 治療に関する項目

②尋常性乾癬に対する一般臨床試験¹²⁾

尋常性乾癬患者の治療歴、皮疹部位、皮疹の程度から非難治性皮疹と判断され、その皮疹の紅斑、浸潤・肥厚のいずれかの皮膚所見の重症度が中等度以上である患者を対象に、軟膏(20 μ g/g)を1日1回5g(タカルシロールとして100 μ g)を上限として8週間単純塗布し、有効性及び安全性を検討した。その結果、有効性判定症例68例における「かなり軽快」以上の改善率は91.2%(62例/68例)(95%信頼区間:84.4~97.9%)であった。また、安全性評価症例72例において、副作用と判断された有害事象は、臨床検査値の異常変動の無機リン低下1例(1.4%)1件であった。以上のことから、軟膏(20 μ g/g)は、尋常性乾癬の非難治性皮疹に対して有効な薬剤であると考えられた。

[社内報告:一般臨床試験(尋常性乾癬患者) 2007.]

(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

特定使用成績調査(データはボンアルファ®ハイ軟膏20 μ g/gのみ)

目的:腎機能障害及び肝機能障害症例における安全性・有効性の検討

実施期間:2003/10/14~2006/3/31

調査票収集症例数:894例

うち 安全性評価対象 : 783例

腎機能障害症例 : 10例

肝機能障害症例 : 38例

有効性評価対象 : 739例

腎機能障害症例 : 9例

肝機能障害症例 : 38例

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

該当しない

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(増殖、分化)、皮膚(炎症)

作用機序:

① 皮膚における抗炎症作用(*in vitro*、マウス)

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²⁷⁾。

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⁵⁾。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⁵⁾。

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⁵⁾。

② 表皮細胞に対する増殖抑制作用(*in vitro*、マウス、臨床)

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^{2,3)}。

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⁵⁾。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⁵⁾。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²⁸⁾。

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²⁹⁾。

③ 表皮細胞に対する分化誘導作用(*in vitro*、マウス、臨床)

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²⁾。

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¹³⁾。

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⁵⁾。

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³⁰⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

④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(*in vitro*)

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^{2,3)}。

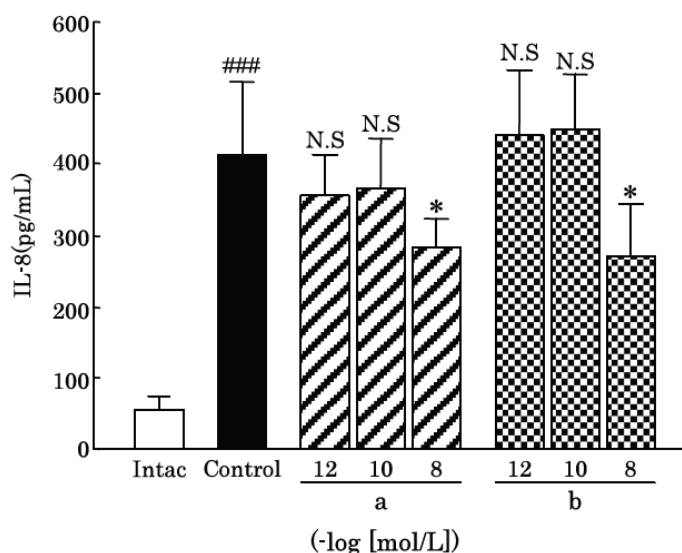
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 皮膚における抗炎症作用

①炎症性サイトカイン(IL-8)の産生に対する作用²⁷⁾ (*in vitro*)

正常ヒト培養表皮細胞の培養液中に、TNF- α とINF- γ を添加して24時間培養後、培養液中に産生されるIL-8を酵素免疫測定法(ELISA法)で測定した。このTNF- α /INF- γ 刺激によるIL-8産生に対する影響を、タカルシトール、あるいはベタメタゾン吉草酸エステル(各 $1\times 10^{-12}\text{M}$ 、 $1\times 10^{-10}\text{M}$ 、 $1\times 10^{-8}\text{M}$)を同時添加して検討した。

その結果、タカルシトールはIL-8産生を $1\times 10^{-8}\text{M}$ で有意に抑制し、その値はコントロール群の68.6%であった。



正常ヒト培養表皮細胞の TNF- α /INF- γ 刺激による
IL-8 産生に対するタカルシトールの作用

a. タカルシトール

b. ベタメタゾン吉草酸エステル

図中の値は各群6例の平均値 $\pm$ 標準偏差を表す。

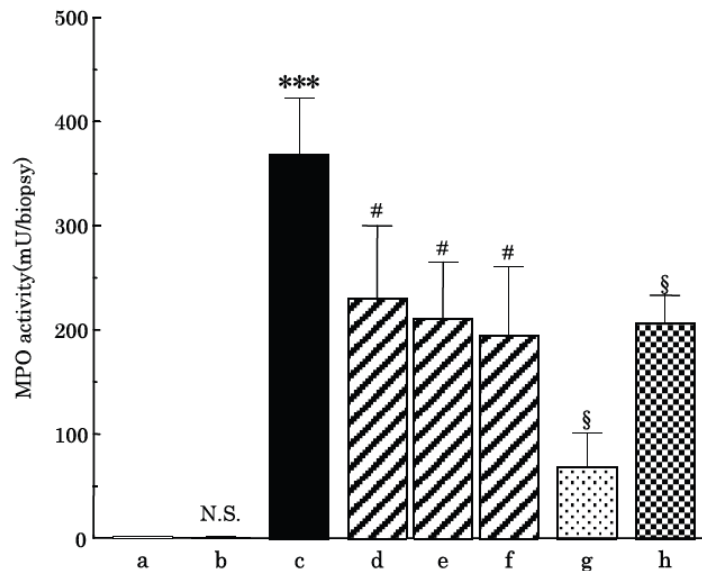
インタクト群に対して ###: $p < 0.001$ (Student's *t*-test)

コントロール群に対して N.S.: 有意差なし、*: $p < 0.025$ (Williams test、下側)

VI. 薬効薬理に関する項目

②TPA を塗布したヘアレスマウス皮膚の MPO 活性に対する作用⁵⁾(マウス)

TPA 塗布により MPO 活性を誘導したヘアレスマウスの背部皮膚に、タカルシトール軟膏(基剤、2、20 μ g/g)、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏(1.2mg/g)、あるいはプレドニゾロン軟膏(5mg/g)を 30mg 塗布し、24 時間後に塗布部位の MPO 活性を測定した。その結果、タカルシトール軟膏は MPO 活性を 0 μ g/g(基剤)～20 μ g/g の用量で有意に抑制した。



TPA 塗布により誘導された皮膚 MPO 活性に対するタカルシトール軟膏の作用

- | | |
|----------------|-----------------------------|
| a. TPA(－)、無処置 | e. タカルシトール軟膏(2 μ g/g) |
| b. TPA(－)、アセトン | f. タカルシトール軟膏(20 μ g/g) |
| c. TPA(＋)、無処置 | g. プレドニゾロン軟膏(5mg/g) |
| d. タカルシトール軟膏基剤 | h. ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏(1.2mg/g) |

図中の値は各群 5 例の平均値 $\pm$ 標準偏差を表す。

- | | |
|------------------|--|
| TPA(－)、無処置群に対して | N.S.: 有意差なし、(Student's <i>t</i> -test) |
| TPA(－)、アセトン群に対して | ***: $p < 0.001$ 、(Aspin-Welch's <i>t</i> -test) |
| TPA(＋)、無処置群に対して | #: $p < 0.025$ (Williams test、下側) |
| TPA(＋)、無処置群に対して | §: $p < 0.001$ (Dunnett test) |

VI. 薬効薬理に関する項目

③TPA を塗布したヘアレスマウス皮膚の炎症性変化に対する作用⁵⁾ (マウス)

TPA を塗布したヘアレスマウスの背部皮膚にタカルシトール軟膏(基剤、2、20 μ g/g)、あるいはバタメタゾン吉草酸エステル軟膏(1.2mg/g)を 30mg 塗布し、24 時間後に塗布部位の皮膚をヘマトキシリン・エオジン(HE)染色にて病理組織学的に検査した。その結果、TPA 塗布により惹起された表皮萎縮、表皮細胞浮腫、棘融解、炎症性細胞浸潤を抑制した。タカルシトール軟膏(2 μ g/g)の作用は、タカルシトール軟膏基剤と同程度であった。タカルシトール軟膏(20 μ g/g)の作用は、タカルシトール軟膏(2 μ g/g)の作用より有意に強かった。

病理組織学的評価結果(1)

評価項目	①TPA (-)					②TPA (+) (10nmol/animal)					③TPA (+)/タカルシトール 軟膏基剤					④TPA (+)/ タカルシトール軟膏 (2 μ g/g)					⑤TPA (+)/ タカルシトール軟膏 (20 μ g/g)				
	n=7					n=7					n=7					n=7					n=7				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
表皮萎縮	5	2						2	4	1		6	1			5	2				5	2			
表皮肥厚	7							4	3		1		4	2			4	3					4	3	
表皮細胞 浮腫	7							2	5			1	3	3			4	3				6	1		
棘融解	7					3	3	1			7					7					7				
細胞浸潤 (表皮)	7						1	4	2		1		4	2		1		5	1			7			
細胞浸潤 (真皮)	7									7		1		6			2	5				1	5	1	
細胞浸潤 (皮下)	7								2	5		1	2	3	1		2	4	1				7		
総和	47	2	0	0	0	3	4	13	16	13	9	9	14	16	1	8	5	19	16	1	12	16	17	4	0

表中の値は動物の数を表す(n=7)。TPA (-) 群は TPA の溶媒であるアセトンのみを塗布した。

-: 変化なし(normal)、±: 軽微(slight)、+: 軽度(mild)、

++: 中等度(marked)、+++: 高度(severe)

TPA (+)、無処置群に対して

*: $p < 0.05$ 、***: $p < 0.001$ (nonparametric type[joint ranking] Turkey-Kramer test)

TPA (+)、タカルシトール軟膏(2 μ g/g) 群に対して

¶¶: $p < 0.01$ (nonparametric type[joint ranking] Turkey-Kramer test)

TPA (+)、タカルシトール軟膏基剤塗布群に対して

N.S. not signification, #: $p < 0.05$ (nonparametric type[joint ranking] Turkey-Kramer test)

TPA (+)、無処置群に対して

§§ $p < 0.001$ (Wilcoxon[non continuity correction] test)

VI. 薬効薬理に関する項目

病理組織学的評価結果(2)

評価項目	①TPA(－)					②TPA(＋) (10nmol/animal)					③TPA(＋)/ タカルシトール軟膏 (20μg/g)					④TPA(＋)/ ベタメタゾン吉草酸 エステル軟膏				
	n=7					n=7					n=7					n=7				
	－	±	＋	++	+++	－	±	＋	++	+++	－	±	＋	++	+++	－	±	＋	++	+++
表皮萎縮	7							2	4	1	6	1				7				
表皮肥厚	7								7				1	6				2	5	
表皮細胞浮腫	7							2	5		7					3	4			
棘融解	7					5	2				7					6	1			
細胞浸潤 (表皮)	6	1					1	4	2		6	1				3	4			
細胞浸潤 (真皮)	7									7			6	1				6	1	
細胞浸潤 (皮下)	6	1							1	6			7			1	6			
総和	47	2	0	0	0	5	3	8	19	14	13	14	15	7	0	13	8	22	6	0

表中の値は動物の数を表す(n=7)。TPA(－)群は TPA の溶媒であるアセトンのみを塗布した。

－:変化なし(normal)、±:軽微(slight)、+:軽度(mild)、

++:中等度(marked)、+++ :高度(severe)

TPA(＋)、タカルシトール軟膏(20μg/g)群に対して

N.S. not significant(nonparametric type[joint ranking]Dunnett test)

TPA(－)、無処置群に対して

§§ p<0.001(Wilcoxon[non continuity correction]test)

TPA(＋)、無処置群に対して

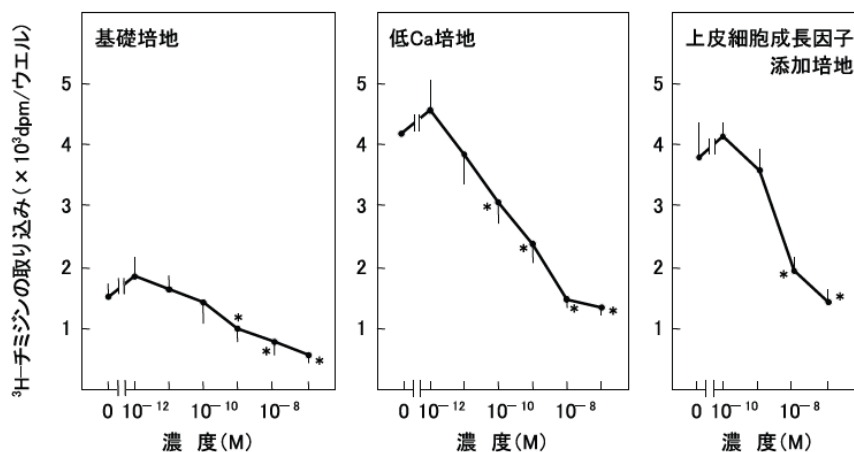
*** :p<0.001(Wilcoxon[non continuity correction]test)

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 表皮細胞に対する増殖抑制作用

①マウス培養表皮細胞の DNA 合成抑制作用 ^{2,13)} (in vitro)

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²⁾。低カルシウム培地²⁾あるいは上皮細胞成長因子添加培地¹³⁾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。



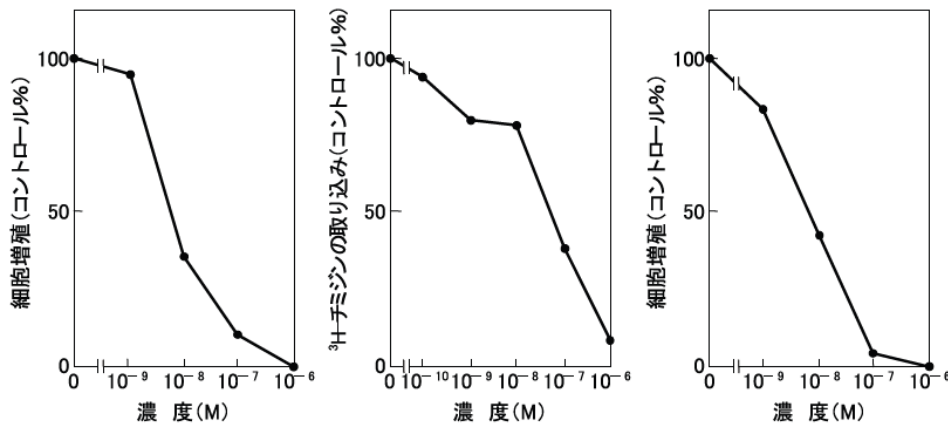
マウス培養表皮細胞の DNA 合成抑制作用

* P<0.01(検定方法未記載)

②正常及び乾癬病巣部由来のヒト培養表皮細胞の増殖抑制作用 ³⁾ (in vitro)

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を指標とした 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

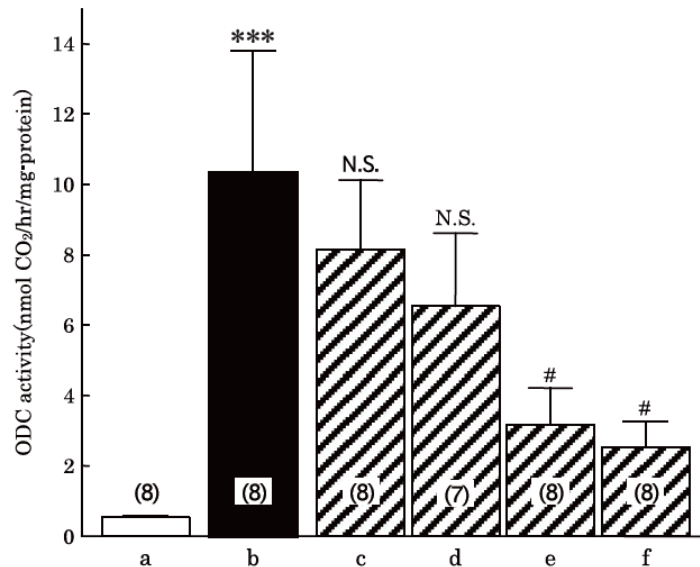
乾癬病巣部由来ヒト培養細胞の

細胞増殖抑制作用

VI. 薬効薬理に関する項目

③TPA を塗布したヘアレスマウス表皮の ODC 活性に対する作用⁵⁾ (マウス)

TPA を塗布したヘアレスマウスの背部皮膚に、タカルシトール軟膏(基剤、0.2、2、20 μ g/g)、あるいはベタメタゾン吉草酸エステル軟膏(1.2mg/g)を 30mg 塗布し、細胞増殖の指標として塗布 5 時間後に表皮の ODC 活性を測定した。その結果、TPA 塗布により惹起された ODC 活性をタカルシトール軟膏は 0 μ g/g (基剤)～20 μ g/g の間で用量依存的に、かつ 2 μ g/g 以上の用量では有意に抑制した。



TPA 塗布により誘導された表皮 ODC 活性に対するタカルシトール軟膏の作用

- | | |
|-----------------|------------------------------|
| a. TPA (－)、アセトン | d. タカルシトール軟膏 (0.2 μ g/g) |
| b. TPA (＋)、無処置 | e. タカルシトール軟膏 (2 μ g/g) |
| c. タカルシトール軟膏基剤 | f. タカルシトール軟膏 (20 μ g/g) |

図中の値は 7～8 例の平均値 $\pm$ 標準偏差を表す。図中の () 内の値は n 数を表す。

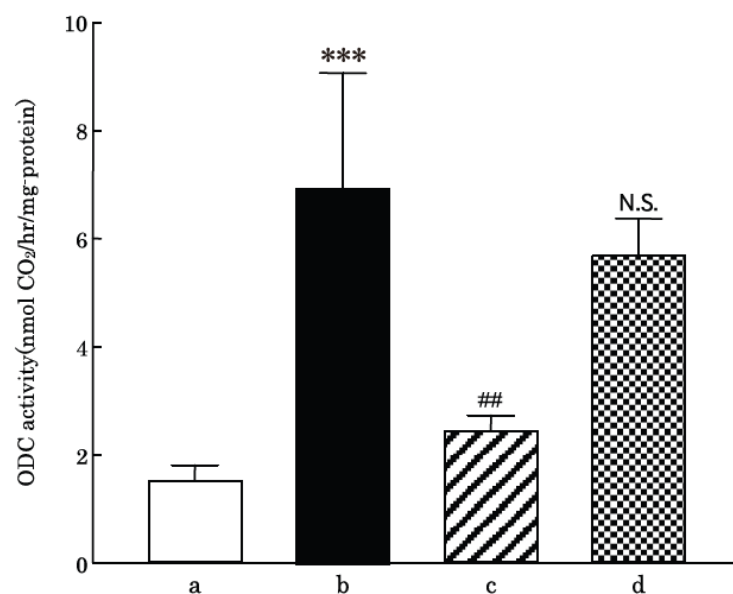
TPA (－)、アセトン群に対して *** : $p < 0.001$ (Aspin-Welch's *t*-test)

TPA (＋)、無処置群に対して

N.S.: 有意差なし、#: $p < 0.025$ (nonparametric type [joint ranking]

Williams test[Shirley test]、下側)

VI. 薬効薬理に関する項目



TPA 塗布により誘導された表皮 ODC 活性に対するタカルシトール軟膏の作用

- | | |
|-----------------|------------------------------|
| a. TPA (－)、アセトン | c. タカルシトール軟膏 (20µg/g) |
| b. TPA (＋)、無処置 | d. ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏 (1.2mg/g) |

図中の値は 8 例の平均値±標準偏差を表す。

TPA (－)、アセトン群に対して *** : $p < 0.001$ (Aspin-Welch's *t*-test)

TPA (＋)、無処置群に対して

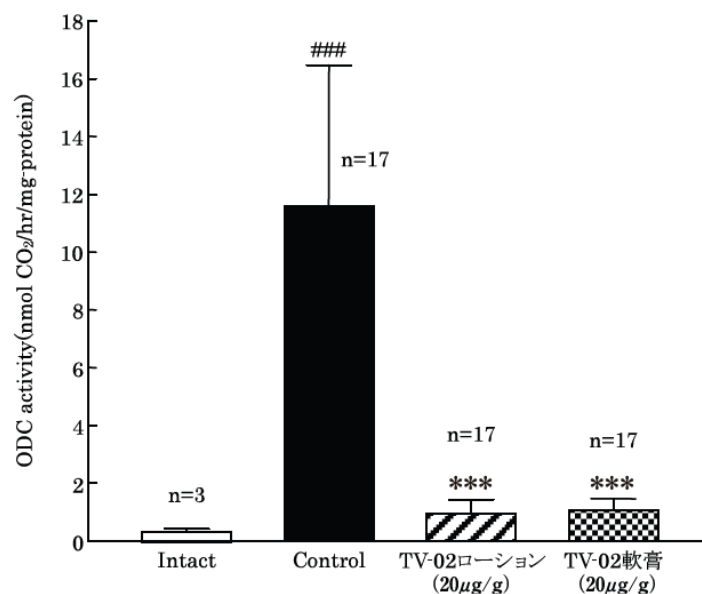
N.S.: 有意差なし、## : $p < 0.01$ (nonparametric type [joint ranking] Dunnett test)

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の ODC 活性に対するタカルシトールローション (20 μ g/g) とタカルシトール軟膏 (20 μ g/g) の作用²⁸⁾ (マウス)

TPA を塗布したヘアレスマウスの背部皮膚に、タカルシトールローション (20 μ g/g) もしくはタカルシトール軟膏 (20 μ g/g) を 30mg/匹塗布し、細胞増殖の指標として塗布 5 時間後に表皮の ODC 活性を測定した。

その結果、TPA により誘導された ODC 活性をタカルシトールローション (20 μ g/g) 及びタカルシトール軟膏 (20 μ g/g) はいずれも有意に抑制し、両剤の薬理学的同等性が示された。



TPA を塗布したヘアレスマウスの表皮 ODC 活性に対する
TV-02 ローション (20 μ g/g) と TV-02 軟膏 (20 μ g/g) の作用

Intact :アセトンのみ塗布

Control: TPA のみ塗布

TV-02 ローション (20 μ g/g) : TPA + TV-02 ローション (20 μ g/g) 塗布

TV-02 軟膏 (20 μ g/g) : TPA + TV-02 軟膏 (20 μ g/g) 塗布

データは平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

図中の値は各群の例数を示した。

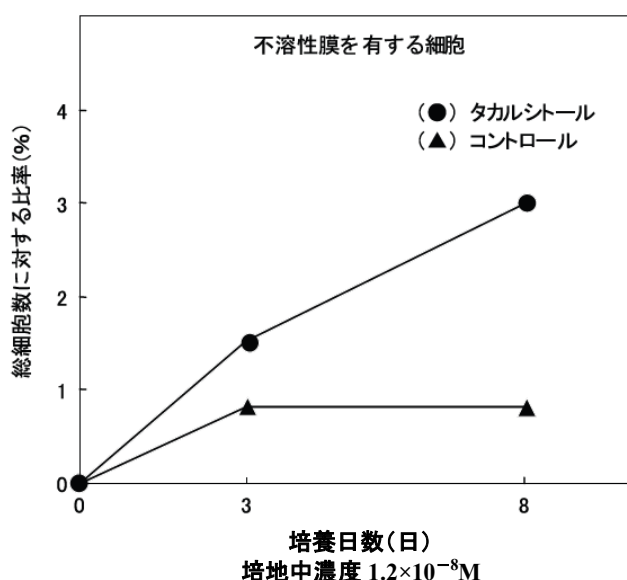
***: $p < 0.001$ で Control 群と比較して有意な差を認めた (Aspin-Welch's *t*-test)。

###: $p < 0.001$ で Intact 群と比較して有意な差を認めた (Aspin-Welch's *t*-test)。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 表皮細胞の分化誘導作用

①マウス培養表皮細胞の形態変化及びトランスグルタミナーゼ活性の誘導作用^{2,31)} (*in vitro*)
 表皮基底細胞から角質細胞への分化の過程で、インボルクリン等の前駆たん白質をトランスグルタミナーゼ (TGase) が架橋することにより細胞内に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、タカルシトールを添加して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比率は増加し、これらは濃度 (0 、 1.2×10^{-10} 、 1.2×10^{-9} 、 1.2×10^{-8} M) 及び時間 (添加後 $0 \sim 8$ 日) に依存した変化であった²⁾。また、TGase 活性の誘導も濃度 (0 、 1.2×10^{-9} 、 2.4×10^{-9} 、 4.8×10^{-9} 、 1.2×10^{-8} 、 2.4×10^{-8} M) に依存して認められた²²⁾。



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 活性に対するタカルシトールの作用

処置	コントロールに対する誘導率 (%)
コントロール	1.00 ± 0.08
タカルシトール 1.2×10^{-9} M	1.35 ± 0.12 **
2.4×10^{-9} M	1.41 ± 0.10 **
4.8×10^{-9} M	1.56 ± 0.25 **
1.2×10^{-8} M	1.66 ± 0.34 **
2.4×10^{-8} M	1.77 ± 0.24 **

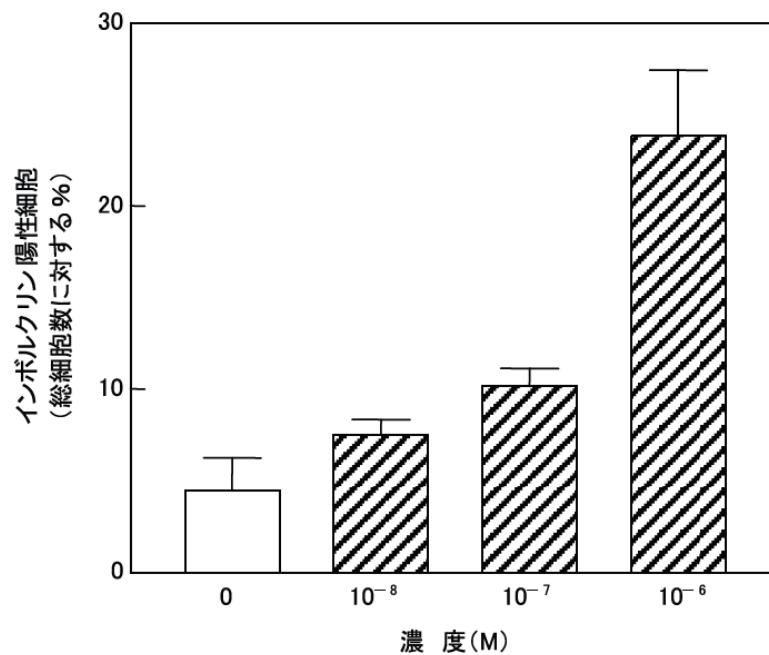
表中の値は 8 例の平均値 ± 標準偏差を表す。

コントロールに対して ** : $p < 0.001$ (検定方法未記載)

VI. 薬効薬理に関する項目

②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¹⁴⁾ (*in vitro*)

タカルシロールを添加して培養した正常ヒト培養表皮細胞において、インボルクリン陽性細胞の割合を、表皮細胞の分化の指標として検討した。その結果、タカルシロールの処理で総細胞数に対するインボルクリン陽性細胞の割合が増加した。インボルクリン陽性細胞の割合は、無添加が $6.4 \pm 1.2\%$ であるのに対して、 10^{-7}M で $9.8 \pm 0.7\%$ 、 10^{-6}M で $24.1 \pm 3.3\%$ であった。

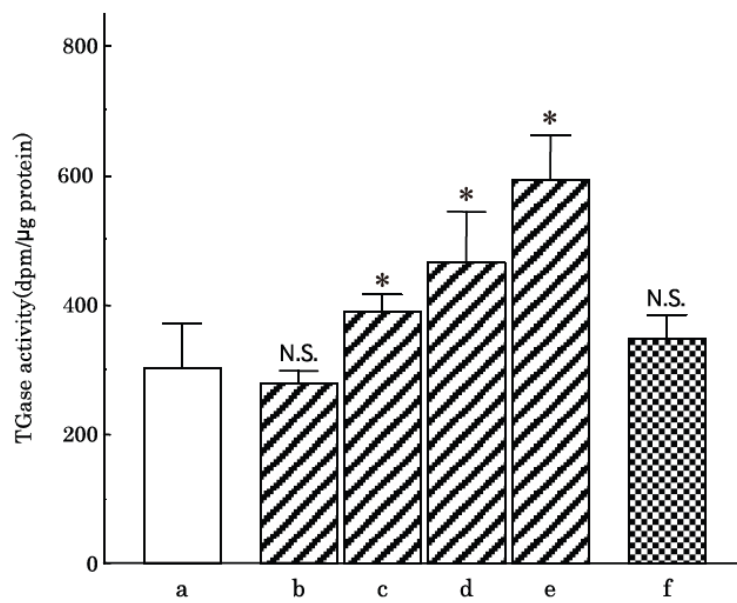


正常ヒト培養表皮細胞のインボルクリン発現に及ぼす影響

VI. 薬効薬理に関する項目

③ヘアレスマウス表皮の TGase 活性に対する作用⁵⁾(マウス)

ヘアレスマウスの背部皮膚にタカルシトール軟膏(基剤、0.2、2、20 μ g/g)、あるいはベタメタゾン吉草酸エステル軟膏(1.2mg/g)を30mg塗布し、24時間後に塗布部位の表皮のTGase活性を測定した。その結果、タカルシトール軟膏は0 μ g/g(基剤)~20 μ g/gの間で用量依存的に、かつ0.2 μ g/g以上の用量で有意にTGase活性を誘導した。



タカルシトール軟膏による表皮 TGase 活性の誘導作用

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| a. 無処置 | d. タカルシトール軟膏(2 μ g/g) |
| b. タカルシトール軟膏基剤 | e. タカルシトール軟膏(20 μ g/g) |
| c. タカルシトール軟膏(0.2 μ g/g) | f. ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏(1.2mg/g) |

図中の値は各群5例の平均値 $\pm$ 標準偏差を表す。

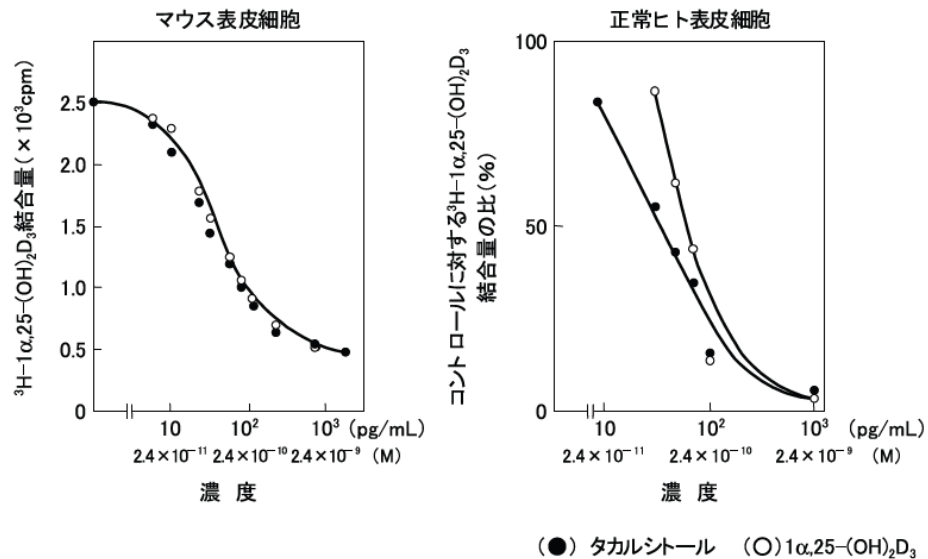
無処置群に対して N.S.:有意差なし、*: $p<0.025$ (Williams test、上側)

無処置群に対して N.S.:有意差なし(Dunnett test)

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 表皮細胞の特異的受容体に対する親和性^{2,3)} (*in vitro*)

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 $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ とほぼ同じ結合能を有し、50%置換値はいずれも $7 \times 10^{-11}\text{M}$ であった²⁾。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³⁾。



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」を参照すること。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

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濃度はすべて定量限界*¹未満であった²⁴⁾。

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²⁵⁾。

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 200 μ g/日を上限として 54 週間反復経皮投与したとき、塗布前及び塗布開始後 2、4、8、14、26 週の時点のいずれかで血清中に未変化体が検出された症例は 154 例中 48 例であり、このとき検出された血清中未変化体濃度は 15~132pg/mL であった¹⁰⁾。

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²⁶⁾。

*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

(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」を参照すること。

(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

(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

該当資料なし

4. 吸収

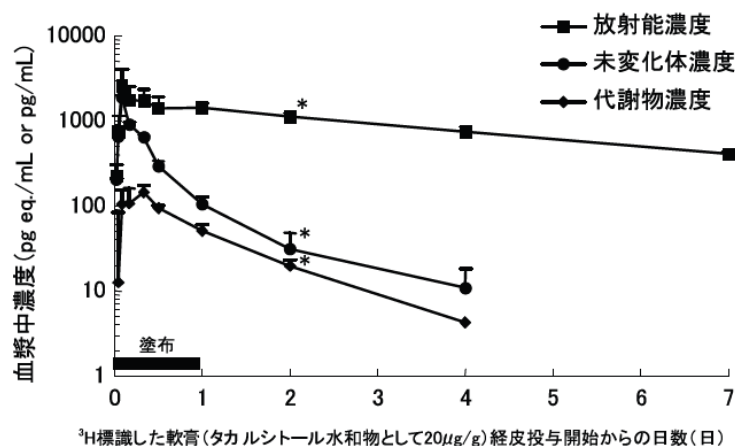
該当資料なし

〈参考:ラット〉

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。

VII. 薬物動態に関する項目

- (1) 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 $20\mu\text{g/g}$)を経皮投与したとき、血漿中未変化体濃度は塗布開始後 2 時間で最高値に達し、そのときの最高血漿中濃度 (C_{max}) は 1880pg/mL であった。以降 1.12 日の半減期 ($T_{1/2}$) で消失し、血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC) は $14.9\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ であった³²⁾。



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 $20\mu\text{g/g}$)を
単回経皮投与したときの血漿中放射能、未変化体及び代謝物濃度推移

(例数: $n=4$ 、ただし*は $n=3$ 、各値は平均値+標準偏差を示す。)

- (2) 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、20、 $40\mu\text{g/g}$)を単回経皮投与したとき、血漿中未変化体濃度は C_{max} 及び AUC とともに製剤中タカルシトール濃度依存的に増加した³²⁾。

血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ (ラット)

^3H 標識した軟膏の タカルシトール水和物濃度	投与量 ($\mu\text{g/匹}$)	C_{max} (pg/mL) 平均値±標準偏差	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (日)
$2\mu\text{g/g}$	0.2	102 ± 37.2	4	2.47	1.19
$20\mu\text{g/g}$	2	1880 ± 1010	2	14.9	1.12
$40\mu\text{g/g}$	4	3640 ± 2300	4	38.2	1.37

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〉

①単回投与

ラットに主薬を ^3H 標識した軟膏をタカルシトールとして $0.4\mu\text{g}/\text{匹}$ の投与量で単回経皮投与 (24 時間塗布) したとき、投与初期では主として投与部位近傍の皮下組織、肝、腎及び小腸組織に比較的高い放射能が認められたが、放射能が滞留する臓器組織は認められなかった³³⁾。

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

ラットに皮下⁴⁾及び経皮投与³³⁾後、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児に移行することが認められ、投与 2 時間後の胎児/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³⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考:ラット〉

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³⁴⁾。

(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³⁵⁾。

〈参考:ラット〉

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³⁵⁾。

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

該当資料なし

〈参考:ラット、イヌ〉

ラット⁴⁾あるいはイヌ³⁶⁾に³H 標識したタカルシトール水和物をタカルシトールとして 0.4μg/kg の投与量で単回皮下投与したとき、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。このとき、ラット胆汁中には大部分が不活性な水溶性代謝物として排泄された。その一部は 23 位がカルボン酸となったカルシトリック酸として同定された。

ラットに主薬を³H 標識した軟膏をタカルシトールとして 0.4μg/匹の投与量で単回経皮投与したとき、塗布部位皮膚では未変化体が大部分であり、一部水溶性代謝物が生成するものの、1α, 24(R), 25-(OH)₃D₃ は生成しなかった³³⁾。

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、20、40μg/g)を単回経皮投与したとき、いずれの投与製剤においても血漿中代謝物として 1α, 24(R), 25-(OH)₃D₃ が認められ、その生成量は製剤中タカルシトール濃度依存的に増加した³²⁾。

一方、ラットの各組織のホモジネートにタカルシトールを添加してインキュベートしたとき、代謝物 1α, 24(R), 25-(OH)₃D₃ は肝、腎及び腸粘膜で生成した³⁷⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

〈参考:ラット、イヌ〉

ラット及びイヌに ^3H 標識したタカルシ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^{4,36,38)}。

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³³⁾。

(2) 排泄率

該当資料なし

〈参考:ラット、イヌ〉

タカルシール水和物の尿糞中排泄率

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	0.4μg/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	0.4μg/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	0.4μg/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	0.4μg/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

VII. 薬物動態に関する項目

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

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 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ため、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。

- ・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疹重症度が高く、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

[9.2、10.2、11.1.1、13.1 参照]

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(解説)

本剤は活性型ビタミン D₃ 製剤であり、タカルシト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。

軟膏の承認時までの臨床試験において、健康成人 32 例を対象とした第I相臨床試験では、血清中にタカルシトールは検出されなかった。また、尋常性乾癬患者を対象とした臨床薬理試験では 14 例中 9 例、長期投与試験では 154 例中 48 例で血清中にタカルシトールが検出された。両試験で血清カルシウムの上昇した症例は 8 例認められたが、いずれも腎機能が低下していた患者あるいは本剤との相互作用が懸念される薬剤を使用している患者であった。したがって、以下のような血清カルシウム値が上昇する可能性がある場合、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)の検査を定期的に行うことが重要と考え、本項を設定した。

- 本剤を 1 日に 10g 近く使用する場合や、重症度が高い皮疹に使用する場合：

軟膏の長期投与試験において、腎機能低下が疑われる患者で血清カルシウム値の上昇が認められた症例(6 例)のうち、5 例の 1 日薬剤使用量が開始時で 10g であった。高用量を要する患者は通常、皮疹面積が広範囲で吸収量が相対的に高くなることより、血清カルシウム値が上昇する可能性があると考えられる。なお、皮疹重症度が高い患者では、皮膚のバリア機能の低下でタカルシトールの経皮吸収が増加することにより、血清カルシウム値が上昇するものと考えられる。

- 腎機能が低下している患者に使用する場合：

尿中へのカルシウム排泄能が低下していることにより、血清カルシウム値が上昇するものと考えられる。

- 本剤との相互作用が懸念される薬剤を使用している場合や併用する場合：

これらの薬剤が尿中カルシウムの排泄を減少させたり、腸管でのカルシウム吸収を促進させたり、あるいは作用が相加されたりすることにより血清カルシウムの上昇をもたらすものと考えられる。

8.2 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く、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。

(解説)

臨床試験において、密封療法の使用経験がないこと、並びに密封療法に対する一般的注意(皮膚からの薬剤吸収量が単純塗布に比べて増加する)を考慮し、設定した。

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

9.2 腎機能障害患者

血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。[8.1 参照]

(解説)

臨床試験において腎機能の低下患者で血清カルシウム値の上昇が認められた症例があったため設定した。

(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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(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。

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
サイアザイド系利尿剤 [8.1 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 [8.1 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 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 [8.1 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 [8.1 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。

(解説)

●サイアザイド系利尿剤

軟膏の臨床薬理試験で、サイアザイド系利尿剤を併用していた患者において血清カルシウム値の上昇が認められた症例があったため設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

- カルシウム含有製剤

本剤の作用として、腸管でのカルシウム吸収の促進があることから、カルシウム含有製剤と併用した場合、血清カルシウム値が上昇する可能性があるため設定した。

- ビタミン D 及びその誘導体

本剤はビタミン D₃ 製剤であり、類似のビタミン D 及びその誘導体と併用することにより、作用が相加され、血清カルシウム値が上昇する可能性があるため設定した。

- シクロスポリン

重症例ではシクロスポリンとの併用が考えられるが、シクロスポリンでは腎機能障害をおこす可能性が知られており、こうした薬剤による治療歴がある場合や併用する場合には、腎機能低下のため、血清カルシウム値が上昇する可能性があるため設定した。

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。
[8.1、13.1、13.2 参照]

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	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系			頭痛
皮膚	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		ALT 上昇	AST 上昇、LDH 上昇、ALP 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

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、承認時及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 20µg/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 20µg/g、ボンアルファ®ハイローション 20µg/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^{11,26)}。(ボンアルファ®ハイローション 20µg/g 承認時)

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 特定使用成績調査(ボンアルファ®ハイ軟膏 20µg/g)

①副作用症状

	特定使用成績調査
調査施設数	172
調査症例数	783
副作用等の発現症例数 (%)	18 (2.30)
副作用等の発現件数	26
副作用等の種類	発現件数 (%)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.38)^{注1)}
紅斑 ^{注2)}	2 (0.26)
蕁麻疹	1 (0.13)
全身障害および投与局所様態	17 (2.17)^{注1)}
適用部位紅斑	9 (1.15)
適用部位刺激感 ^{注3)}	10 (1.28)
適用部位そう痒感	2 (0.26)
適用部位反応 ^{注4)}	1 (0.13)
適用部位腫脹	1 (0.13)

(MedDRA9.0)

注 1) 器官別大分類は発現症例数 (発現症例率) を示した。

注 2) 医師による報告副作用名は「浸潤 (塗布部位に発現した皮膚症状)」

注 3) 医師による報告別作用名「ヒリヒリ感」2 件を含む

注 4) 医師による報告別作用名は「痂皮」

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

②臨床検査値異常

	特定使用成績調査
調査施設数	172
調査症例数	783
副作用等の発現症例数(%)	8 (1.02)
副作用等の発現件数	9
副作用等の種類	発現件数(%) ^{注)}
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.13)
血中ビリルビン増加	1 (0.13)
血中カルシウム増加	1 (0.13)
血中クレアチニン増加	1 (0.13)
血中尿素増加	2 (0.26)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.26)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.13)

(MedDRA9.0)

注) 発現率は当該臨床検査の実施の有無にかかわらず、調査症例数 783 例を母数として計算した。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

2) 臨床試験(ボンアルファ®ハイ軟膏 20µg/g 及びボンアルファ®ハイローション 20µg/g)

①副作用症状

	軟膏		ローション	臨床試験 合計
	承認時	効能追加承認時	承認時	
調査施設数	64	9	31	104
調査症例数	495	72	76	643
副作用等の発現症例数(%)	24(4.85)	0(0)	8(10.53)	32(4.98)
副作用等の発現件数	38	0	10	48
副作用等の種類	発現件数(%)			
全身障害および投与局所様態				
適用部位紅斑	7(1.41)	0(0.00)	2(2.63)	9(1.40)
適用部位刺激感 ^{注)}	17(3.43)	0(0.00)	4(5.26)	21(3.27)
適用部位そう痒感	9(1.82)	0(0.00)	2(2.63)	11(1.71)
適用部位腫脹	4(0.81)	0(0.00)	0(0.00)	4(0.62)
適用部位変色	1(0.20)	0(0.00)	1(1.32)	2(0.31)
接触性皮膚炎	0(0.00)	0(0.00)	1(1.32)	1(0.16)

(MedDRA9.0)

注) 医師による報告別作用名「ヒリヒリ感」軟膏承認時 7 件、ローション承認時 2 件の計 9 件を含む。

②臨床検査値異常

	軟膏		ローション	臨床試験 合計
	承認時	効能追加承認時	承認時	
調査施設数	64	9	31	104
調査症例数	495	72	76	643
副作用等の発現症例数(%)	7(1.41)	1(1.39)	0(0.00)	8(1.24)
副作用等の発現件数	11	1	0	12
副作用等の種類	発現件数/測定症例数(%)			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1/478(0.21)	0/72(0.00)	0/75(0.00)	1/625(0.16)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0/478(0.00)	0/72(0.00)	0/75(0.00)	0/625(0.00)
血中ビリルビン増加	0/467(0.00)	0/72(0.00)	0/73(0.00)	0/612(0.00)
血中カルシウム増加	1/470(0.21)	0/72(0.00)	0/75(0.00)	1/617(0.16)
血中クレアチニン増加	1/476(0.21)	0/72(0.00)	0/75(0.00)	1/623(0.16)
血中上皮小体ホルモン減少	6/166(3.61)	—/—	—/—	6/166(3.61)
血中尿素増加	0/474(0.00)	0/72(0.00)	0/75(0.00)	0/621(0.00)
尿中カルシウム増加	1/14(7.14)	—/—	—/—	1/14(7.14)
尿中蛋白陽性	1/470(0.21)	0/72(0.00)	0/75(0.00)	1/617(0.16)
血中アルカリホスファターゼ増加	0/474(0.00)	0/72(0.00)	0/75(0.00)	0/621(0.00)
血中リン減少	0/464(0.00)	1/72(1.39)	0/75(0.00)	1/611(0.16)

(MedDRA9.0)

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

13.過量投与

13.1 症状

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。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。

[8.1、11.1.1 参照]

13.2 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。[11.1.1 参照]

(解説)

本剤において過量投与での使用経験はないが、本剤は活性型ビタミン D₃ 製剤であり、過量投与により高カルシウム血症を発現する可能性があるため設定した。

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

- (1) 眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。
- (2) 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。

(解説)

- (1) 眼への誤投与を避けさせるため設定した。
- (2) 傷口などの表皮の欠損個所に本剤を塗布した場合、血中タカルシトール濃度が上昇することにより血清カルシウム値が上昇する可能性があるため設定した。

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」を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

タカルシトール的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³⁹⁾、呼吸・循環器系³⁹⁾、消化器系⁴⁰⁾、及び血液系⁴⁰⁾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(LD50 μ g/kg)⁴¹⁾

動物種 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

ラットに0.5 μ g/kg/日までの量を13週間皮下投与⁴²⁾、5.0 μ g/kg/日までの量を13週間経皮投与⁴³⁾、及び0.1 μ g/kg/日までの投与量を12ヵ月間皮下投与⁴⁴⁾した試験において、最大無影響量はそれぞれ0.004 μ g/kg/日、0.008 μ g/kg/日及び0.004 μ g/kg/日であった。

また、イヌに0.05 μ g/kg/日までの量を13週間⁴⁵⁾及び0.025 μ g/kg/日までの投与量を12ヵ月間皮下投与⁴⁶⁾した試験において、最大無影響量は0.002 μ g/kg/日及び0.001 μ g/kg/日であった。

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

(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⁵³⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前・妊娠初期⁴⁷⁾、器官形成期⁴⁸⁾及び周産期・授乳期⁴⁹⁾に皮下投与した試験、及びウサギの器官形成期に皮下投与した試験⁵⁰⁾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、催奇形作用等は認められず、また出生児の発育・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〕

ウサギにおける皮膚一次性試験¹⁶⁾及びモルモットにおける光毒性試験¹⁷⁾において、軟膏(24μg/g)及び軟膏基剤ともに刺激性は認められなかった。ウサギにおける4週間累積皮膚刺激性試験¹⁸⁾において、軟膏(24μg/g)及び軟膏基剤ともに軽度の刺激性が認められたが、貼付20日目頃より刺激は軽減し、回復性が認められた。また、ウサギにおけるカルシポトリオール軟膏(50μg/g)とタカルシオール軟膏(20μg/g)との比較累積皮膚刺激性試験(1日1回7日間連続閉塞塗布)において、タカルシオール軟膏(20μg/g)は「軽度の刺激性」を有すると判定された¹⁹⁾。

〔ローション〕

皮膚一次刺激性試験²⁰⁾及び眼粘膜一次刺激性試験²¹⁾はウサギ、光毒性試験²²⁾はモルモットを用いて検討した結果、ローション(20μg/g)及びローション基剤とも軽度の皮膚一次刺激性がみられたが、眼粘膜一次刺激性及び光毒性反応は認められなかった。累積皮膚刺激性試験²³⁾はウサギを用いて検討した結果、ローション(20μg/g)及びローション基剤とも軽度の刺激性がみられたが、投与終了後は回復性が認められた。

(7) その他の特殊毒性

1) 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⁵¹⁾。

2) 感作性

〔軟膏〕

モルモットにおける皮膚感作性試験において、軟膏(20μg/g)に皮膚感作性は認められなかった⁵²⁾。また、モルモットにおける皮膚光感作性試験において、軟膏(20μg/g)及び軟膏基剤にごく軽度の紅斑が認められた⁵³⁾。

IX. 非臨床に関する項目

【ローション】

モルモットを用いた皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験を実施した結果、ローション(2µg/g)及びローション基剤ともに皮膚感作性及び皮膚光感作性は認められなかった。

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®ハイ軟膏 20µg/g、ボンアルファ®ハイローション 20µg/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(日本薬局方 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〉

プラスチック容器入り包装において、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®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

同効薬: マキサカルシトール、カルシボトリオール、カルシボトリオール水和物/ベタメタゾンジプロピ
オン酸エステル配合剤、マキサカルシトール/ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステ
ル配合剤 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

販売名	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
ボンアルファ®ハイ 軟膏 20μg/g	2002 年 7 月 5 日	21400AMZ00525000	2002 年 8 月 30 日	2002 年 10 月 23 日
ボンアルファ®ハイ ローション 20μg/g	2006 年 3 月 15 日	21800AMZ10239000	2006 年 6 月 9 日	2006 年 6 月 27 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

〔ボンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g〕

効能・効果追加:2006 年 12 月 20 日(「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)」から「尋常性乾癬」への変更)

〔ボンアルファ®ハイローション 20μg/g〕

効能・効果追加:2008 年 8 月 25 日(「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)」から「尋常性乾癬」への変更)

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

〔ボンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g〕

2009 年 3 月

〔ボンアルファ®ハイローション 20μg/g〕

2009 年 3 月

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

〔ボンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g〕

4 年(2009 年 3 月 30 日再審査結果通知)

〔ボンアルファ®ハイローション 20μg/g〕

ボンアルファ®ハイ軟膏 20μg/g の再審査期間の残余期間(2009 年 3 月 30 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。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	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®ハイ 軟膏 20μg/g	2691700M2025	2691700M2025	114955503	660462006
ボンアルファ®ハイ ローション 20μg/g	2691700Q2027	2691700Q2027	117271303	620003869

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) Matsunaga T, et al: J Dermatol 1990; 17(3): 135-142. (PMID:2162363)
- 3) Matsumoto K, et al: J Dermatol 1990; 17(2): 97-103. (PMID:2158504)
- 4) 太田知裕ほか:薬物動態 1990; 5(1): 3-23.
- 5) Sato H, et al: J Dermatol 2003; 30(7): 510-524. (PMID:12928540)
- 6) 高濃度 TV-02 軟膏乾癬研究会:西日本皮膚科 2002; 64(1): 74-87.
- 7) 高濃度 TV-02 軟膏乾癬研究会:西日本皮膚科 2002; 64(1): 88-104.
- 8) 高濃度 TV-02 軟膏乾癬研究会:西日本皮膚科 2002; 64(1): 105-119.
- 9) 高濃度 TV-02 軟膏乾癬研究会:Eur J Dermatol 2002; 12(6): 553-557. (PMID:12459526)
- 10) 高濃度 TV-02 軟膏乾癬研究会:Eur J Dermatol 2002; 12(5): 463-468. (PMID:12370136)
- 11) 高濃度 TV-02 ローション乾癬研究会:西日本皮膚科 2006; 68(4): 426-444.
- 12) 社内報告:一般臨床試験(尋常性乾癬患者) 2007.
- 13) 社内報告:表皮細胞増殖抑制作用(マウス培養表皮細胞) 1990.
- 14) Kobayashi T, et al: J Dermatol 1990; 17(11): 707-709. (PMID:2094749)
- 15) 社内報告:皮膚刺激性試験(健康成人) 2001.
- 16) 社内報告:皮膚一次刺激性試験(ウサギ) 1995.
- 17) 社内報告:光毒性試験(モルモット) 1995.
- 18) 社内報告:累積皮膚刺激性試験(ウサギ) 1995.
- 19) 社内報告:累積皮膚刺激性試験(ウサギ) 1999.
- 20) 社内報告:皮膚一次刺激性試験(ウサギ) 1997.
- 21) 社内報告:眼粘膜一次刺激性試験(ウサギ) 1997.
- 22) 社内報告:光毒性試験(モルモット) 1997.
- 23) 社内報告:累積皮膚刺激性試験(ウサギ) 1997.
- 24) 社内報告:安全性確認試験(健康成人) 2001.
- 25) 高濃度 TV-02 軟膏乾癬研究会:西日本皮膚科 2002; 64(2): 237-252.
- 26) 社内報告:薬物動態(尋常性乾癬患者) 2005.
- 27) 社内報告:IL-8 産生に対する作用(正常ヒト表皮細胞) 1999.
- 28) 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.
- 29) 川原 繁ほか:日本皮膚科学会雑誌 1989; 99(13): 1407-1408.
- 30) 上田恵一ほか:皮膚科紀要 1989; 84(3): 341-358.
- 31) 松永高志ほか:薬理と治療 1993; 21(12):4575-4579.
- 32) 社内報告:血中濃度推移(ラット) 2002.
- 33) 太田知裕ほか:薬物動態 1990; 5(1): 39-52.
- 34) 山本 勝ほか:薬物動態 1990; 5(1): 53-62
- 35) 社内報告:血漿たん白結合率(ラット) 1990.

- 36) 太田知裕ほか: 薬物動態 1990; 5(1): 63-69.
- 37) Ishizuka S, et al: FEBS Letters 1980; 121(1):149-152. (PMID:7461109)
- 38) 太田知裕ほか: 薬物動態 1990; 5(1): 25-37.
- 39) 土本雅弘ほか: 応用薬理 1990; 39(1): 1-14.
- 40) 土本雅弘ほか: 応用薬理 1990; 39(1): 15-27.
- 41) 伊沢義弘ほか: 薬理と治療 1989; 17(10):4615-4644.
- 42) 金谷 浩ほか: 薬理と治療 1989; 17(11):5243-5300.
- 43) 金谷 浩ほか: 薬理と治療 1989; 17(11):5301-5367.
- 44) 金谷 浩ほか: 薬理と治療 1989; 17(11):5369-5427.
- 45) 相良 潔ほか: 薬理と治療 1989; 17(10):4645-4707.
- 46) 相良 潔ほか: 薬理と治療 1989; 17(10):4708-4771.
- 47) 松沢景子ほか: 薬理と治療 1989; 17(10):4819-4827.
- 48) 松沢景子ほか: 薬理と治療 1989; 17(10):4829-4849.
- 49) 菅原茂樹ほか: 薬理と治療 1989; 17(10):4861-4879.
- 50) 松沢景子ほか: 薬理と治療 1989; 17(10):4851-4859.
- 51) 土本雅弘ほか: 基礎と臨床 1989; 23(14):5323-5326.
- 52) 社内報告: 皮膚感作性試験(モルモット) 2000.
- 53) 社内報告: 皮膚光感作性試験(モルモット) 1998

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

- (1) 軟膏剤 (2～4 μ g/g) については、イギリス、ドイツ、イタリア等をはじめ 15 か国で販売されている。
- (2) ローション (4 μ g/g) については、ドイツ、イタリア等 9 か国で販売されている。
- (3) 軟膏剤 (2 μ g/g) は、韓国で販売されている。

(2018 年 1 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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし