

# 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2013に準拠して作成

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VD <sub>3</sub> 尋常性乾癬治療剤 <b>ボンアルファ®ハイ軟膏 20<math>\mu</math>g/g</b> <b>ボンアルファ®ハイローション 20<math>\mu</math>g/g</b> タカルシトール水和物製剤 <b>Bonalfa® High Ointment 20<math>\mu</math>g/g</b> <b>Bonalfa® High Lotion 20<math>\mu</math>g/g</b>
---	--

剤形	軟膏	ローション
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 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 $\mu$ g (タカルシトールとして20 $\mu$ g:0.002%) 含有	
一般名	和名: タカルシトール水和物 洋名: Tacalcitol Hydrate	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	2002年 7月 5日 2002年 8月30日 2002年10月23日	2006年 3月15日 2006年 6月 9日 2006年 6月27日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 帝人ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL: 0120-189-315 FAX: 03-5512-6707 医療関係者向けホームページ <a href="http://medical.teijin-pharma.co.jp/">http://medical.teijin-pharma.co.jp/</a>	

本IFは2014年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。  
 最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、医薬品医療機器等法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、医薬品医療機器等法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、医薬品医療機器等法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 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・製剤学的特性 ..... 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) ..... 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 4
7. CAS登録番号 ..... 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 ..... 6
4. 有効成分の定量法 ..... 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 7
2. 製剤の組成 ..... 8
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 ..... 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 8
5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 9
6. 溶解後の安定性 ..... 10
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ..... 11
8. 溶出性 ..... 13
9. 生物学的試験法 ..... 13
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 13
11. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 13
12. 力価 ..... 14
13. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 14
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 14
15. 刺激性 ..... 14
16. その他 ..... 14

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 15
2. 用法及び用量 ..... 15
3. 臨床成績 ..... 15

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物  
又は化合物群 ..... 22
2. 薬理作用 ..... 22

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 35
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 36
3. 吸収 ..... 37
4. 分布 ..... 38
5. 代謝 ..... 39
6. 排泄 ..... 40
7. トランスポーターに関する情報 ..... 41
8. 透析等による除去率 ..... 41

## 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 ..... 42
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) ..... 42
3. 効能又は効果に関連する  
使用上の注意とその理由 ..... 42
4. 用法及び用量に関連する  
使用上の注意とその理由 ..... 42
5. 慎重投与内容とその理由 ..... 42
6. 重要な基本的注意とその理由  
及び処置方法 ..... 43
7. 相互作用 ..... 44
8. 副作用 ..... 45
9. 高齢者への投与 ..... 49
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ..... 49
11. 小児等への投与 ..... 49
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 49
13. 過量投与 ..... 50
14. 適用上の注意 ..... 50
15. その他の注意 ..... 50
16. その他 ..... 50

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 51
2. 毒性試験 ..... 51

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ..... 53
2. 有効期間又は使用期限 ..... 53
3. 貯法・保存条件 ..... 53
4. 薬剤取扱い上の注意点 ..... 53
5. 承認条件等 ..... 53
6. 包装 ..... 53
7. 容器の材質 ..... 54
8. 同一成分・同効薬 ..... 54
9. 国際誕生年月日 ..... 54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ..... 54
11. 薬価基準収載年月日 ..... 54
12. 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 ..... 54
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日  
及びその内容 ..... 55
14. 再審査期間 ..... 55
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ..... 55
16. 各種コード ..... 55
17. 保険給付上の注意 ..... 55

## XI. 文献

1. 引用文献 ..... 56
2. その他の参考文献 ..... 57

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ..... 58
2. 海外における臨床支援情報 ..... 58

## XIII. 備考

- その他の関連資料 ..... 59



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

活性型ビタミンD<sub>3</sub>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D<sub>3</sub>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<sup>1)</sup>。

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 $\alpha$ , 24(R)-dihydroxyvitaminD<sub>3</sub>、以下1 $\alpha$ , 24(R)-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]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<sup>2),3)</sup>、その活性は生体由来の活性型ビタミンD<sub>3</sub>であるカルシトリオール[1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitaminD<sub>3</sub>、以下1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]とほぼ同等であり、受容体に対する親和性も同等である<sup>4)</sup>が、カルシトリオールに比較して体内からの消失が早く<sup>4)</sup>、血清カルシウム濃度の上昇作用が弱い<sup>2)</sup>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<sup>®</sup>軟膏2 $\mu$ g/g、ボンアルファ<sup>®</sup>クリーム2 $\mu$ g/g、ボンアルファ<sup>®</sup>ローション2 $\mu$ g/gが開発、販売されている。

一連のボンアルファ<sup>®</sup>2 $\mu$ 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<sup>®</sup>軟膏2 $\mu$ 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<sup>®</sup>軟膏2 $\mu$ 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<sup>5),6),7)</sup>。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<sup>5),6),7)</sup>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<sup>8)~12)</sup>の結果、20 $\mu$ g/gの製剤濃度で、1日1回、1日200 $\mu$ 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<sup>®</sup>ハイ軟膏20 $\mu$ 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<sup>®</sup>ハイローション20 $\mu$ g/gとボンアルファ<sup>®</sup>ハイ軟膏20 $\mu$ g/gの比較試験<sup>13)</sup>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<sup>®</sup>ハイ軟膏20 $\mu$ 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<sup>®</sup>ハイローション20 $\mu$ 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<sup>®</sup>ハイ軟膏・ハイローション20 $\mu$ g/gの効能・効果は「尋常性乾癬」となった。

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<sup>®</sup>軟膏2 $\mu$ g/g、ボンアルファ<sup>®</sup>クリーム2 $\mu$ g/g、ボンアルファ<sup>®</sup>ローション2 $\mu$ g/gに、さらにボンアルファ<sup>®</sup>ハイ軟膏20 $\mu$ g/g、ボンアルファ<sup>®</sup>ハイローション20 $\mu$ g/gが加わることにより、活性型ビタミンD<sub>3</sub>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<sup>®</sup>ハイ軟膏20 $\mu$ g/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<sup>®</sup>ハイ軟膏20 $\mu$ g/g及びボンアルファ<sup>®</sup>ハイローション20 $\mu$ g/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。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (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D<sub>3</sub>製剤です<sup>9)~14)</sup>。「V.-3. 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ます<sup>8)~13)</sup>。「V.-3. 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20 $\mu$ g/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します<sup>13)</sup>。「V.-3.-(5)-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す(マウス、*in vitro*)<sup>2),3),5),15),16)</sup>。「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20 $\mu$ g/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20 $\mu$ g/gで10.5%(8例/76例)[承認時]でした。  
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20 $\mu$ g/gとボンアルファハイローション20 $\mu$ g/gで3.3%(26例/783例)[再審査終了時]でした。  
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)

## II. 名称に関する項目

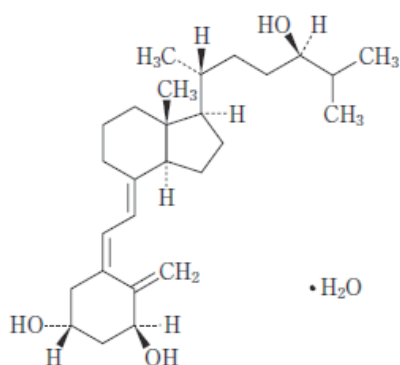
### 1. 販売名

- (1) 和名：ボンアルファ<sup>®</sup>ハイ軟膏 20 $\mu$ g/g、ボンアルファ<sup>®</sup>ハイローション 20 $\mu$ g/g
- (2) 洋名：Bonalfa<sup>®</sup> High Ointment 20 $\mu$ g/g、Bonalfa<sup>®</sup> High Lotion 20 $\mu$ g/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D<sub>3</sub>の基本構造(1a)由来のアルファを融合した。また活性型ビタミンD<sub>3</sub>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：C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O

分子量：434.65

### 5. 化学名(命名法)

化学名：(1S, 3R, 5Z, 7E, 24R)-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)

### 7. CAS登録番号

93129-94-3(一水塩)

## 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、クロロホルム、ジエチルエーテル及びジクロロメタンにやや溶けやすく、ヘキサン及び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)、沸点、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。

#### (7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ : +56～+60〔0.025g、エタノール(99.5)、5mL、100mm〕

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (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

	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 <sup>注1)</sup>	—	遮光	無色 ガラス瓶 密栓	36ヵ月	安定	
	5℃					安定	
苛酷試験	加温試験	—	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 ロットは安定であった。	
					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。	
					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ヵ月	安定
			80%				安定
	曝光試験	室温 <sup>注2)</sup>	—	室内散光 <sup>注3)</sup>	無色 ガラス瓶 密栓	6ヵ月	6ヵ月後に約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 <sup>注4)</sup>	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ヵ月	6ヵ月後に約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

### 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「タカルシトール水和物」による。

### 4. 有効成分の定量法

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) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別、外観及び性状

〔軟膏〕剤形：軟膏剤

性状：白色～微黄色の均一な軟膏で、においはない。

〔ローション〕剤形：ローション剤

性状：白色の乳剤性ローション

(3) 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)

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

〔ローション〕pH：7.0～8.0(日局一般試験法、pH測定法)

(6) 無菌の有無

無菌製剤ではない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1g中に日本薬局方タカルシトール水和物20.87 $\mu$ g(タカルシトールとして20 $\mu$ g:0.002%)を含有する。

(2) 添加物

	軟膏	ローション
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、 キサントガム、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

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない



## IV. 製剤に関する項目

### 5. 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ヵ月	安定			
		60℃					3ヵ月後に約5%の含量低下が認められた。			
		70℃					3ヵ月後に約10%の含量低下が認められた。			
	湿度	25℃	22%RH*2				D65の光源	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 <sup>2</sup>	安定
			90%RH							
	光	25℃	—							
約1,000lux、24時間				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		安定				
加速試験	40℃	75%RH								

\*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ヵ月	安定	
加速試験	40℃	23%RH	暗所	プラスチック容器	6ヵ月	安定	
中間的試験	30℃	60%RH	暗所	プラスチック容器	12ヵ月	安定	
苛酷試験	温度	5℃	—	暗所	プラスチック容器	3ヵ月	安定
					無色ガラス瓶 (密栓)		
		-10℃	—	暗所	プラスチック容器	3ヵ月	安定
					無色ガラス瓶 (密栓)		
		60℃	—	暗所	プラスチック容器	3ヵ月	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	安定
					無色ガラス瓶 (密栓)		
	湿度	25℃	22%RH	暗所	無色ガラス瓶 (開栓)	3ヵ月	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)		安定
					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)		安定
プラスチック容器 (アルミ箔遮光)					安定		
白色蛍光ランプ 3900Lux 及び 近紫外蛍光ランプ 1200 $\mu$ W/cm <sup>2</sup>					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%)

### 6. 溶解後の安定性

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 7. 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	
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	
ケ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   ボンアルファハイ軟膏20 $\mu$ g/g：配合薬剤=1:1  
 2.保存条件   25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C/60%RH $\pm$ 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
	ネリゾナソリューション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
	バンデルローション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 $\mu$ g/g：配合薬剤=1:1  
 2.保存条件 25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ 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

### 8. 溶出性

該当しない

### 9. 生物学的試験法

該当しない

### 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

〔軟膏〕日本薬局方「タカルシトール水和物」による。

〔ローション〕日本薬局方「タカルシトールローション」による。

### 11. 製剤中の有効成分の定量法

〔軟膏〕日本薬局方「タカルシトール水和物」による。

〔ローション〕日本薬局方「タカルシトールローション」による。



### 12. 力価

該当しない

### 13. 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。

### 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

### 15. 刺激性

〔軟膏〕

- ①健康成人30名を対象として、軟膏(4,8,16,24 $\mu$ 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問題となる刺激性は認められなかった<sup>17)</sup>。
- ②ウサギにおける皮膚一次刺激性試験<sup>18)</sup>及びモルモットにおける光毒性試験<sup>19)</sup>において、軟膏(24 $\mu$ 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 $\mu$ 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<sup>20)</sup>。
- ④ウサギにおける軟膏(20 $\mu$ g/g)とカルシポトリオール軟膏(50 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)は「軽度の刺激性」を有すると判定された<sup>21)</sup>。

〔ローション〕

- ①皮膚一次刺激性試験<sup>22)</sup>及び眼粘膜一次刺激性試験<sup>23)</sup>はウサギ、光毒性試験<sup>24)</sup>はモルモットを用いて検討した結果、ローション(20 $\mu$ 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<sup>25)</sup>はウサギを用いて検討した結果、ローション(20 $\mu$ 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。

### 16. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

尋常性乾癬

### 2. 用法及び用量

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 $\mu$ gまでとする。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

ボンアルファ軟膏2 $\mu$ 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 $\mu$ g/gとボンアルファハイ軟膏20 $\mu$ 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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

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 $\mu$ g/gとボンアルファハイ軟膏20 $\mu$ 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<sup>13)</sup>。

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 $\mu$ g/gの一般臨床試験において、有効率は91.2% (62例/68例)であった<sup>14)</sup>。

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

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

〔高濃度 TV-0ローション乾癬研究会：西日本皮膚科 2006; 68(4): 426-444.〕

〔社内報告：一般臨床試験(尋常性乾癬患者) 2007.〕

### (3) 臨床薬理試験

#### 〔軟膏〕

#### ① 皮膚刺激性試験(パッチテスト)<sup>17)</sup>

健康成人30例を対象として、軟膏(4、8、16、24 $\mu$ 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<sup>26)</sup>

健康成人18例を対象に、軟膏(8、16、24 $\mu$ g/g)をタカルシールとして120 $\mu$ g/日、160 $\mu$ g/日、200 $\mu$ 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<sup>26)</sup>

健康成人6例を対象に、軟膏(16、24 $\mu$ g/g)をタカルシールとして200 $\mu$ 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、タカルシールとして200 $\mu$ g/日×5日間及び製剤濃度24 $\mu$ 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)<sup>27)</sup>

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

その結果、140 $\mu$ 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 $\mu$ 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。タカルシールとして200 $\mu$ g/日までの投与量でカルシ

## V. 治療に関する項目

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 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)又は軟膏(20 $\mu$ g/g)をタカルシトールとして200 $\mu$ 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<sup>28)</sup>。

[社内報告：薬物動態(尋常性乾癬患者) 2005.]

### (4) 探索的試験

#### 〔軟膏〕

前期第II相臨床試験<sup>8)</sup>

軟膏(2 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)を1日1回又は1日2回、他側に軟膏(2 $\mu$ g/g)を1日2回塗布し、軟膏(20 $\mu$ g/g)の有効性及び安全性についての予備検討を軟膏(2 $\mu$ g/g)との左右比較にて行った。併せて、本試験では軟膏(20 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)1日1回投与群において軟膏(2 $\mu$ g/g)51.5%に対し軟膏(20 $\mu$ g/g)84.8%、軟膏(20 $\mu$ g/g)1日2回投与群において軟膏(2 $\mu$ g/g)55.6%に対し軟膏(20 $\mu$ g/g)86.1%であり、いずれの群も軟膏(20 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)を塗布するより、軟膏(20 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

##### 〔軟膏〕

後期第Ⅱ相臨床試験<sup>9)</sup>

軟膏(2 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)のいずれか2種類の薬剤を1日1回片側最大2g(タカルシトールとして8~40 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)、軟膏(8 $\mu$ g/g)と軟膏(20 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)ではヒリヒリ感1件、軟膏(8 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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)<sup>10)</sup>

軟膏(2 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)は軟膏(2 $\mu$ g/g)と比較して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 $\mu$ g/g)86.4%、軟膏(2 $\mu$ g/g)64.4%であり、軟膏(20 $\mu$ 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 $\mu$ 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(2 $\mu$ 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 $\mu$ 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.]



## V. 治療に関する項目

### 〔ローション〕

難治性乾癬皮疹に対するローション(20 $\mu$ g/g)比較試験<sup>13)</sup>

尋常性乾癬患者の他の外用療法(タカルシール2 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)と軟膏(20 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)で71.9%(41例/57例)(95%信頼区間:60.3~83.6%)、軟膏(20 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)と軟膏(20 $\mu$ 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.]

### 3) 安全性試験

#### 〔軟膏〕

長期投与試験<sup>12)</sup>

尋常性乾癬患者160例を対象に、軟膏(20 $\mu$ g/g)1日1回10g(タカルシールとして200 $\mu$ g)を上限として26週間ないし54週間塗布し、タカルシール軟膏(20 $\mu$ 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 $\mu$ 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。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D<sub>3</sub>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(20 $\mu$ g/g)の1日最大塗布量10g(タカルシールとして200 $\mu$ g)での54週間塗布において、intact PTH及び1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の低下が有意に認められた。このintact PTH及び1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の低下は、タカルシ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ールとして200 $\mu$ g/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(20 $\mu$ g/g)は1日最大塗布量10g(タカルシトールとして200 $\mu$ g)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.]

#### 4) 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<sup>11)</sup>

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(20 $\mu$ g/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(20 $\mu$ g/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.]

##### ② 尋常性乾癬に対する一般臨床試験<sup>14)</sup>

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 $\mu$ g/g)を1日1回5g(タカルシトールとして100 $\mu$ 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 $\mu$ 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.]

## V. 治療に関する項目

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

特定使用成績調査(データはボンアルファハイ軟膏20 $\mu$ 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試験の概要

該当しない

## 1. 薬理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D<sub>3</sub>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

## 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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>。軟膏(タカルシトールとして20 $\mu$ g/g)も同様の作用を示した<sup>5)</sup>。

ヘアレスマウスにおいて、軟膏(タカルシトールとして20 $\mu$ 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<sup>5)</sup>。

#### 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<sup>2),3)</sup>。

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<sup>5)</sup>。軟膏(タカルシトールとして20 $\mu$ g/g)も同様の作用を示した<sup>5)</sup>。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<sup>29)</sup>。

また、乾癬患者にボンアルファ軟膏2 $\mu$ 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<sup>30)</sup>。

#### 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<sup>2)</sup>。

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<sup>15)</sup>。

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 $\mu$ g/g)はTGase活性を上昇させた<sup>5)</sup>。

また、ボンアルファ軟膏2 $\mu$ 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<sup>31)</sup>。

#### ④ 表皮細胞の1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>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<sup>2),3)</sup>。

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

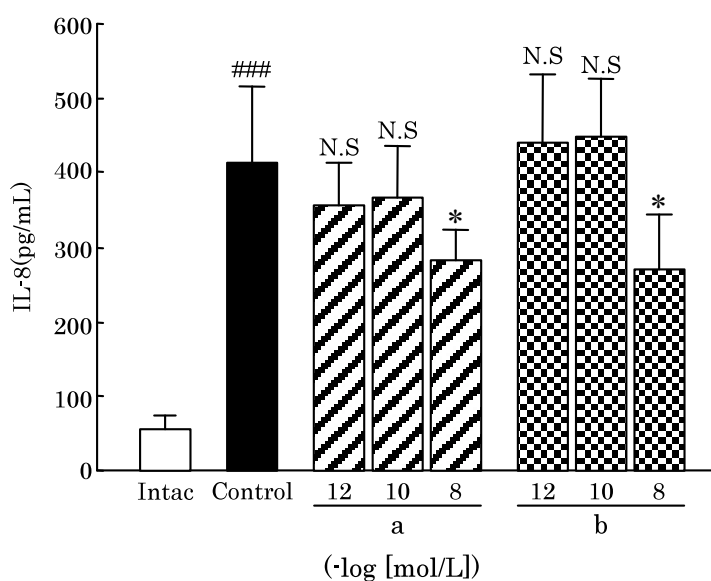
### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 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<sup>6)</sup>(*in vitro*)

正常ヒト培養表皮細胞の培養液中に、TNF- $\alpha$ とINF- $\gamma$ 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- $\alpha$ /INF- $\gamma$ 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 $1 \times 10^{-12}$ M、 $1 \times 10^{-10}$ M、 $1 \times 10^{-8}$ 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 $1 \times 10^{-8}$ 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- $\alpha$ /INF- $\gamma$ 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。

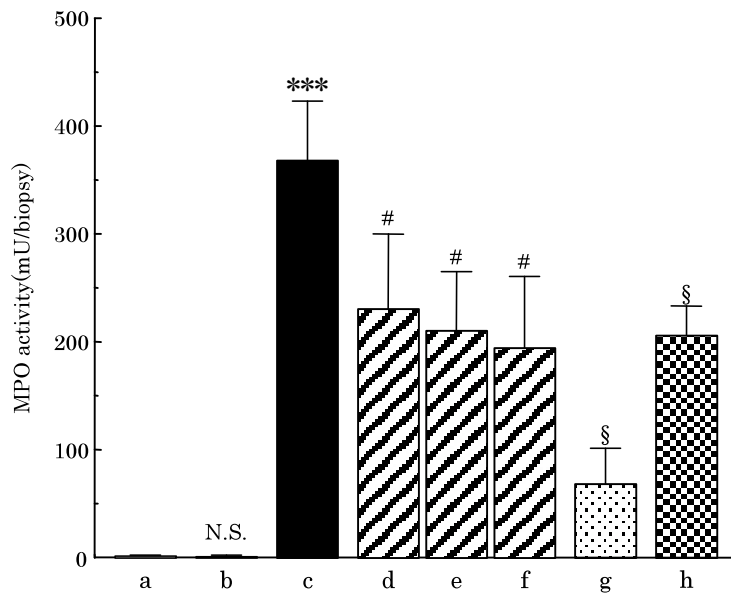
インタクト群に対して ###:  $p < 0.001$  (Student's *t*-test)

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

### ② TPAを塗布したヘアレスマウス皮膚のMPO活性に対する作用<sup>5)</sup> (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  $\mu\text{g/g}$ )、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  $\mu\text{g/g}$ (基剤)~20 $\mu\text{g/g}$ 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 $\mu\text{g/g}$ )  |
| b. TPA(-)、アセトン | f. タカルシトール軟膏(20 $\mu\text{g/g}$ ) |
| 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 *t*-test)

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 #:  $p < 0.025$ (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

### ③ TPA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<sup>5)</sup> (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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)の作用は、タカルシトール軟膏(2 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)					⑤TPA(+)/ タカルシトール軟膏 (20 $\mu$ 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	§§§	§§§	§§§	§§§	§§§	*	N.S.				***	¶¶	#		

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 $\mu$ 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	N.S.	13	***	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

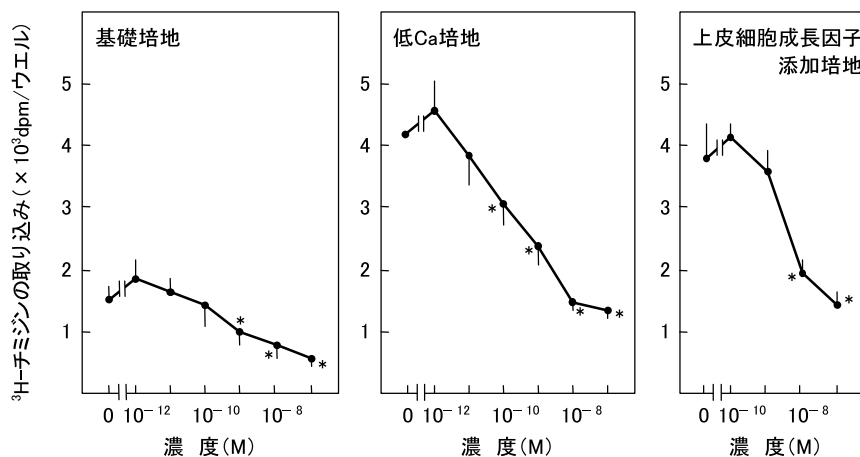
\*\*\* : p<0.001 (Wilcoxon [non continuity correction] test)

## 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<sup>2),15)</sup> (*in vitro*)

マウス培養表皮細胞における<sup>3</sup>H-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、タカルシールは表皮細胞への<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みを $1.2 \times 10^{-9}$ M以上の濃度で有意に抑制した。50%抑制濃度は $6.6 \times 10^{-10}$ Mであった<sup>2)</sup>。低カルシウム培地<sup>2)</sup>あるいは上皮細胞成長因子添加培地<sup>15)</sup>を用いて表皮細胞の増殖を亢進させた場合にも、タカルシールは<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みを有意に抑制した。



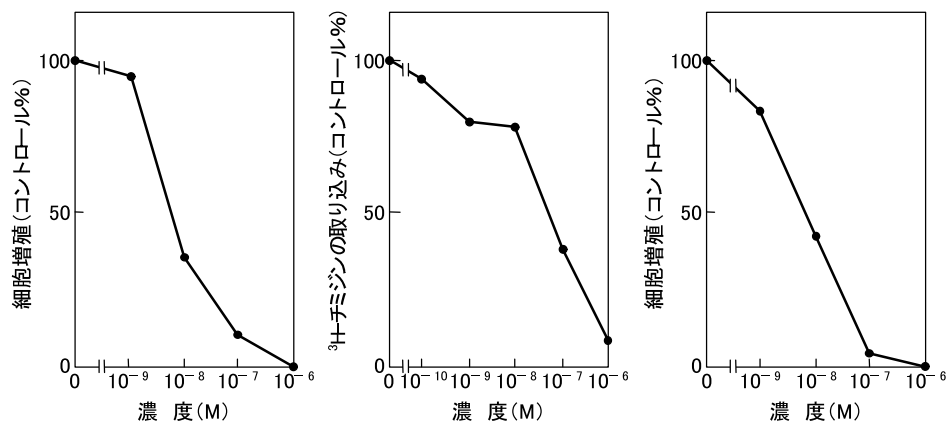
マウス培養表皮細胞のDNA合成抑制作用

\* 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<sup>3)</sup> (*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、タカルシールは $10^{-8}$ Mで65%、 $10^{-7}$ Mで90%、 $10^{-6}$ Mではほぼ完全に細胞増殖を抑制した。また<sup>3</sup>H-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 $6 \times 10^{-8}$ 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。



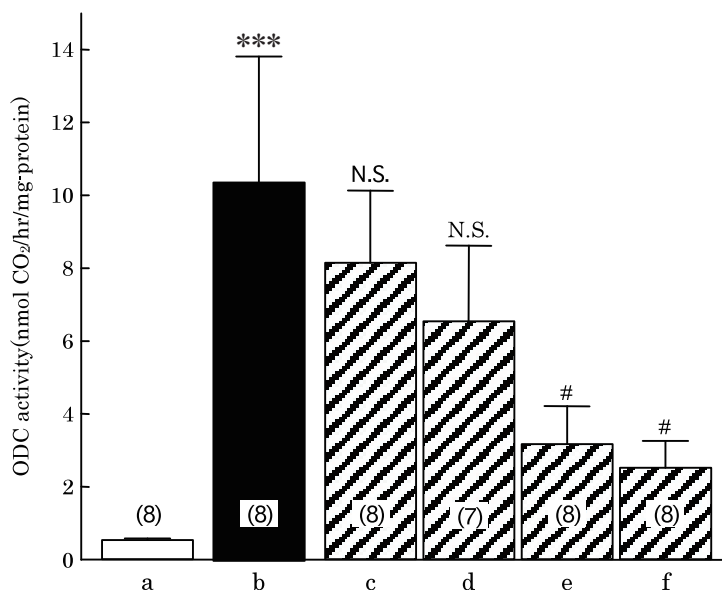
正常ヒト培養表皮細胞の細胞増殖及びDNA合成抑制作用

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 TPAを塗布したヘアレスマウス表皮のODC活性に対する作用<sup>5)</sup>(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 $\mu\text{g/g}$ )、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 $\mu\text{g/g}$ (基剤)~20 $\mu\text{g/g}$ の間で用量依存的に、かつ2 $\mu\text{g/g}$ 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 $\mu\text{g/g}$ ) |
| b. TPA(+)、無処置  | e. タカルシトール軟膏(2 $\mu\text{g/g}$ )   |
| c. タカルシトール軟膏基剤 | f. タカルシトール軟膏(20 $\mu\text{g/g}$ )  |

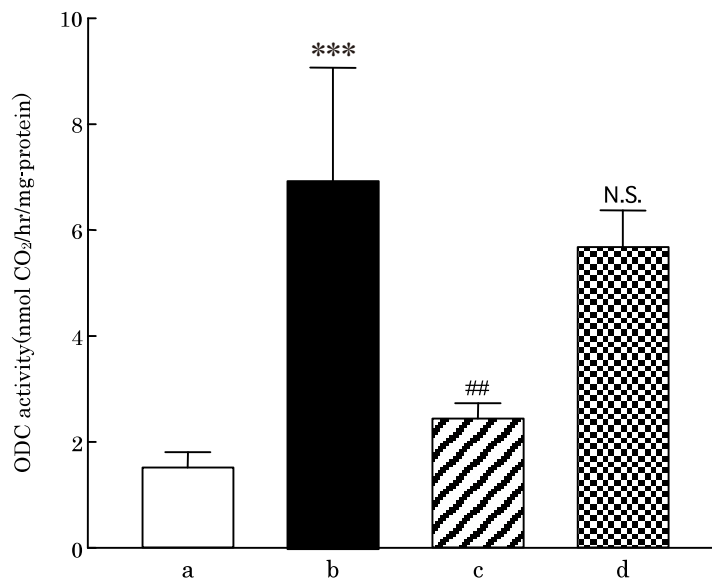
図中の値は7~8例の平均値 $\pm$ 標準偏差を表す。図中の( )内の値はn数を表す。

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(20 $\mu$ g/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 $\pm$ 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]

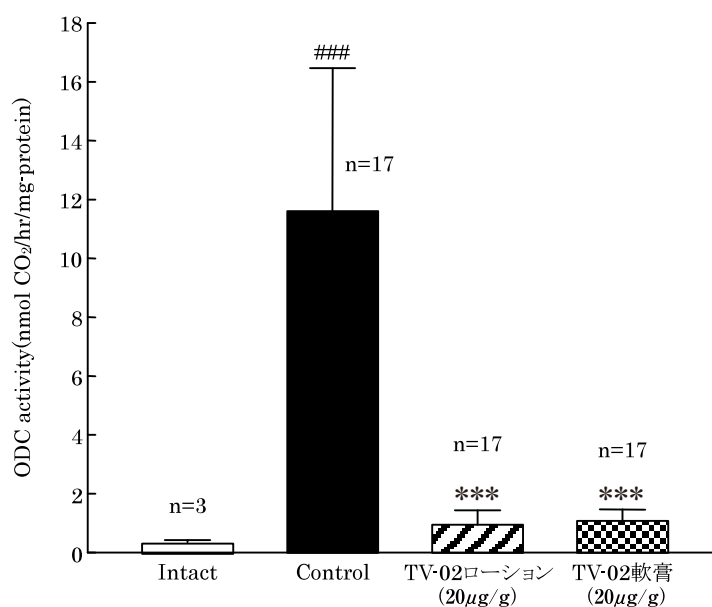
Dunnnett test)

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

- ④ TPA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 $\mu$ g/g)とタカルシトール軟膏(20 $\mu$ g/g)の作用<sup>29)</sup>(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 $\mu$ g/g)もしくはタカルシトール軟膏(20 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)及びタカルシトール軟膏(20 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)とTV-02軟膏(20 $\mu$ 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 $\mu$ g/g): TPA+TV-02ローション(20 $\mu$ g/g)塗布

TV-02軟膏(20 $\mu$ g/g): TPA+TV-02軟膏(20 $\mu$ 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)。

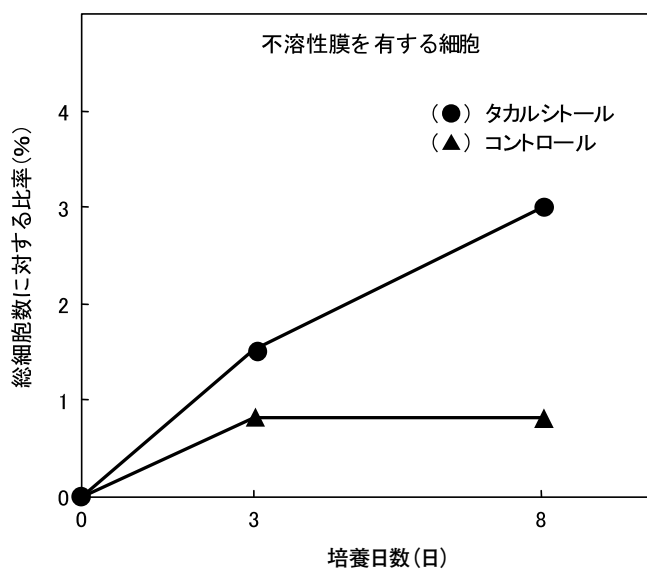
###:  $p < 0.001$ でIntact群と比較して有意な差を認めた(Aspin-Welch's *t*-test)。

## 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<sup>2),32)</sup> (*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、 $1.2 \times 10^{-10}$ 、 $1.2 \times 10^{-9}$ 、 $1.2 \times 10^{-8}$ M)及び時間(添加後0～8日)に依存した変化であった<sup>2)</sup>。また、TGase活性の誘導も濃度(0、 $1.2 \times 10^{-9}$ 、 $2.4 \times 10^{-9}$ 、 $4.8 \times 10^{-9}$ 、 $1.2 \times 10^{-8}$ 、 $2.4 \times 10^{-8}$ M)に依存して認められた<sup>24)</sup>。



培地中濃度 $1.2 \times 10^{-8}$ M  
 図中の値は3例の平均値±標準偏差を表す。

#### 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 $1.2 \times 10^{-9}$ M	1.35±0.12**
$2.4 \times 10^{-9}$ M	1.41±0.10**
$4.8 \times 10^{-9}$ M	1.56±0.25**
$1.2 \times 10^{-8}$ M	1.66±0.34**
$2.4 \times 10^{-8}$ M	1.77±0.24**

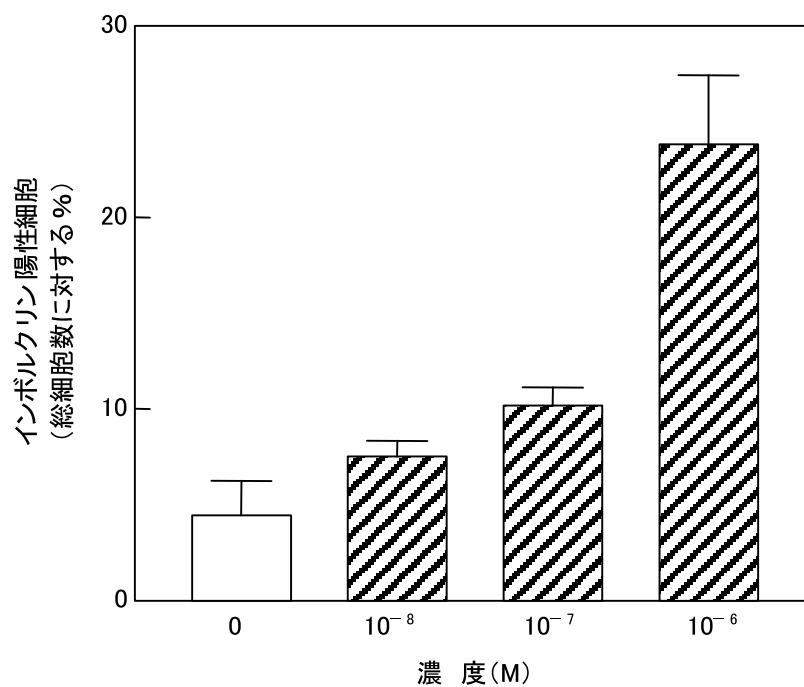
表中の値は8例の平均値±標準偏差を表す。

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<sup>16)</sup> (*in vitro*)

タカルシト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、タカルシト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、 $10^{-7}\text{M}$ で $9.8 \pm 0.7\%$ 、 $10^{-6}\text{M}$ で $24.1 \pm 3.3\%$ であった。



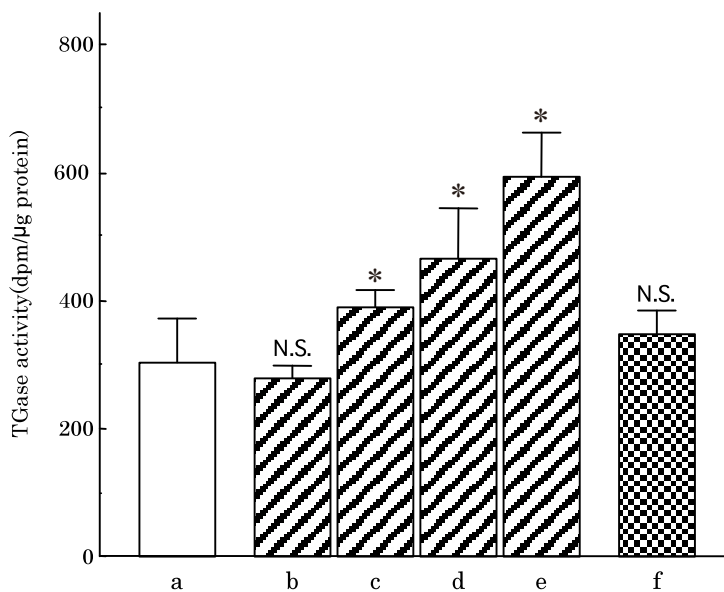
正常ヒト培養表皮細胞のインボルクリン発現に及ぼす影響



## 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<sup>5)</sup>(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 $\mu$ 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 $\mu$ g/g(基剤)~20 $\mu$ g/gの間で用量依存的に、かつ0.2 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/g)  |
| c. タカルシトール軟膏 (0.2 $\mu$ 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)

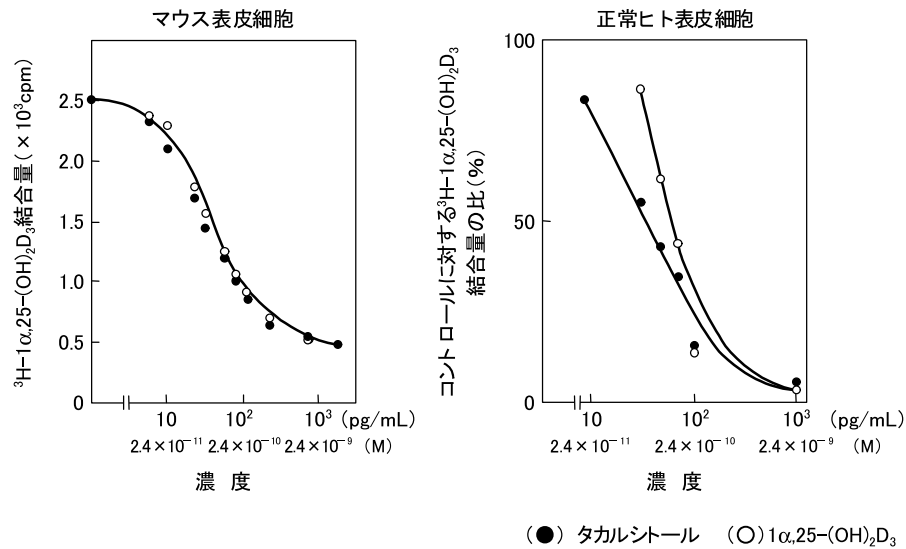
無処置群に対して N.S.: 有意差なし (Dunnett test)

## 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<sup>2),3)</sup> (*in vitro*)

マウス表皮細胞中の1 $\alpha$ , 25-(OH) $_2$ 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-(OH) $_2$ D $_3$ とほぼ同じ結合能を有し、50%置換値はいずれも $7 \times 10^{-11}$ Mであった<sup>2)</sup>。

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-(OH) $_2$ D $_3$ 受容体に対する結合能を有し、その親和性は1 $\alpha$ , 25-(OH) $_2$ D $_3$ よりもやや強かった<sup>3)</sup>。



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・測定法」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・測定法

#### 健康成人男子

健康成人男子に軟膏(8~24 $\mu\text{g/g}$ )をタカルシトールとして120、160及び200 $\mu\text{g}$ /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<sup>\*1</sup>未満であった<sup>26)</sup>。

#### 尋常性乾癬患者

尋常性乾癬患者に軟膏(20 $\mu\text{g/g}$ )をタカルシトールとして140及び200 $\mu\text{g}$ /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<sup>\*2</sup>値または定量限界<sup>\*2</sup>未満であった。また尿中未変化体濃度もすべて定量限界<sup>\*2</sup>未満であった<sup>27)</sup>。

尋常性乾癬患者に軟膏(20 $\mu\text{g/g}$ )をタカルシトールとして200 $\mu\text{g}$ /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15~132 $\text{pg/mL}$ であった<sup>12)</sup>。

尋常性乾癬患者に軟膏(20 $\mu\text{g/g}$ )又はローション(20 $\mu\text{g/g}$ )をタカルシトールとして200 $\mu\text{g}$ /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<sup>\*3</sup>未満であった<sup>28)</sup>。

\*1 定量限界:タカルシトールとして 血清並びに尿中 25 $\text{pg/mL}$

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

\*3 定量限界:タカルシトール水和物として 血清中15 $\text{pg/mL}$

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

#### (3) 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。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当しない

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿における<sup>3</sup>H標識したタカルシ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<sup>33)</sup>。

〈参考：ラット〉

ラットに<sup>3</sup>H標識したタカルシ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<sup>33)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

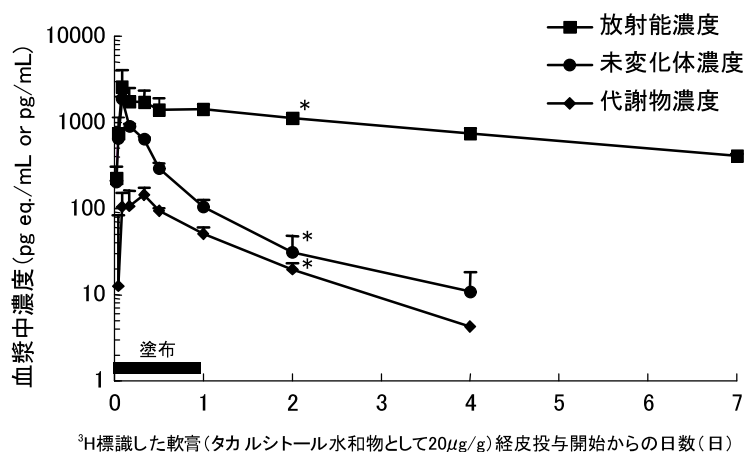
### 3. 吸収

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 $\mu$ g/g、ボンアルファローション2 $\mu$ 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 $\mu$ g/gのそれと同様であると考えられた。

- (1) ラットに主薬を $^3$ H標識した軟膏（タカルシトール水和物として20 $\mu$ 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14.9ng $\cdot$ hr/mLであった<sup>34</sup>。



$^3$ H標識した軟膏（タカルシトール水和物として20 $\mu$ g/g）を経皮投与開始からの日数（日）  
ラットに主薬を $^3$ H標識した軟膏（タカルシトール水和物として20 $\mu$ 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 $^3$ H標識した軟膏（タカルシトール水和物として2、20、40 $\mu$ 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ともに製剤中タカルシトール濃度依存的に増加した<sup>34</sup>。

血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ（ラット）

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

## 4. 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<sup>3</sup>H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(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<sup>35)</sup>。

### 雄ラットに<sup>3</sup>H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<sup>4)</sup>及び経皮投与<sup>35)</sup>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<sup>36)</sup>。

### (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<sup>36)</sup>。

### (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

## 5. 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(CYP450等)の分子種

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比率

該当資料なし

〈参考：ラット、イヌ〉

ラット<sup>4)</sup>あるいはイヌ<sup>37)</sup>に<sup>3</sup>H標識したタカルシロール水和物をタカルシロールとして0.4 $\mu$ g/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1 $\alpha$ , 24(R), 25-(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>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<sup>3</sup>H標識した軟膏をタカルシロールとして0.4 $\mu$ g/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、1 $\alpha$ , 24(R), 25-(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>は生成しなかった<sup>35)</sup>。

ラットに主薬を<sup>3</sup>H標識した軟膏(タカルシロール水和物として2, 20, 40 $\mu$ g/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1 $\alpha$ , 24(R), 25-(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>が認められ、その生成量は製剤中タカルシロール濃度依存的に増加した<sup>34)</sup>。

一方、ラットの各組織のホモジネートにタカルシロールを添加してインキュベートしたとき、代謝物1 $\alpha$ , 24(R), 25-(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>は肝、腎及び腸粘膜で生成した<sup>38)</sup>。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 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<sup>3</sup>H標識したタカルシロ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<sup>4), 37), 39)</sup>。

また、ラットに主薬を<sup>3</sup>H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<sup>35)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 排泄率〈参考：ラット、イヌ〉

該当資料なし

〈参考：ラット、イヌ〉

タカルシト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	0.4 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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

(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使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

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。]

(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。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤は活性型ビタミンD<sub>3</sub>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。  
(「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(「相互作用」の項参照)

(解説)

本剤は活性型ビタミンD<sub>3</sub>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。

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、血清中にタカルシロ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ロールが検出された。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ロ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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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)

軟膏のステロイド外用剤難治部位に対する臨床試験において、全般改善度の「かなり軽快」以上を有効とした場合の有効率は、2週後で22.2%、4週後で42.6%、6週後で68.5%、8週後で74.1%、10週後で83.3%、12週後で88.9%であった。症状の改善がみられないまま長期に漫然と使用されることを防ぐため設定した。

(3) 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。)

(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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

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。
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。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

●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D<sub>3</sub>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

### (1) 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 µg/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 µg/g、ボンアルファハイローション20 µg/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<sup>13)、28)</sup>。(ボンアルファハイローション20 µg/g 承認時)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 重大な副作用と初期症状

**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)

### (3) その他の副作用

種類 \ 頻度	頻度不明 <sup>注1)</sup>	1%以上	1%未満
<b>精神神経系</b>	頭痛		
<b>皮膚<sup>注2)</sup></b>		刺激感、そう痒、 ヒリヒリ感、発赤	腫脹、色素沈着、 接触皮膚炎
<b>肝臓</b>	AST(GOT)上昇、 LDH上昇、ALP上昇		ALT(GPT)上昇
<b>電解質</b>		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
<b>内分泌</b>		intact PTH低下	
<b>腎臓</b>			尿たん白陽性、 血清クレアチニン上昇
<b>血液</b>	白血球の増多		

注1) ボンアルファ軟膏2 $\mu$ g/g、ボンアルファクリーム2 $\mu$ g/g、ボンアルファローション2 $\mu$ 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

### (4) 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20 $\mu$ g/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(%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>3(0.38)<sup>注1)</sup></b>
紅斑 <sup>注2)</sup>	2(0.26)
蕁麻疹	1(0.13)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>17(2.17)<sup>注1)</sup></b>
適用部位紅斑	9(1.15)
適用部位刺激感 <sup>注3)</sup>	10(1.28)
適用部位そう痒感	2(0.26)
適用部位反応 <sup>注4)</sup>	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(使用上の注意等)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(%) <sup>注)</sup>
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。

### 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(%)			
<b>全身障害および投与局所様態</b>				
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 <sup>注)</sup>	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。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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)

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 9. 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。

(解説)

軟膏の臨床試験において高齢者と非高齢者との間の安全性について特に差はなかった。すなわち、高齢者(65歳以上の患者)での自他覚的副作用発現症例は126例中2例と少なく、その種類も「そう痒、刺激感、発赤」とごく一般的なものであった。ここでは高齢者における生理機能の低下を考慮して、一般的な注意として記載した。

### 10. 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。]

(解説)

- (1) 妊婦、産婦、授乳婦等への使用経験がないため設定した。
- (2) 授乳婦への使用経験がなく、また動物実験(ラット)において本剤の乳汁中への移行が確認されているので設定した。

〈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<sup>36)</sup>。

### 11. 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。]

(解説)

臨床試験において小児等を対象とした試験を実施しておらず使用経験がないため設定した。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

**過量投与:** 本剤を1日10g(タカルシールとして200 $\mu$ 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)

(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D<sub>3</sub>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。

### 14. 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。

(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。

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 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) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験(一般薬理)

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<sup>40)</sup>、呼吸・循環器系<sup>40)</sup>、消化器系<sup>41)</sup>、及び血液系<sup>41)</sup>に及ぼす影響は認められなかった。

#### (4) 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )<sup>42)</sup>

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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までの量を13週間皮下投与<sup>43)</sup>、5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までの量を13週間経皮投与<sup>44)</sup>、及び0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までの投与量を12ヵ月間皮下投与<sup>45)</sup>した試験において、最大無影響量はそれぞれ0.004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、0.008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 及び0.004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。

また、イヌに0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までの量を13週間<sup>46)</sup>及び0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までの投与量を12ヵ月間皮下投与<sup>47)</sup>した試験において、最大無影響量は0.002 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 及び0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前・妊娠初期<sup>48)</sup>、器官形成期<sup>49)</sup>及び周産期・授乳期<sup>50)</sup>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<sup>51)</sup>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。

### (4) 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<sup>52)</sup>。

#### 2) 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<sup>53)</sup>。

#### 3) 局所刺激性

##### 〔軟膏〕

ウサギにおける皮膚一次性試験<sup>18)</sup>及びモルモットにおける光毒性試験<sup>19)</sup>において、軟膏(24 $\mu$ g/g)及び軟膏基剤ともに刺激性は認められなかった。ウサギにおける4週間累積皮膚刺激性試験<sup>20)</sup>において、軟膏(24 $\mu$ 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。また、ウサギにおけるカルシポトリオール軟膏(50 $\mu$ g/g)とタカルシール軟膏(20 $\mu$ 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、タカルシール軟膏(20 $\mu$ g/g)は「軽度の刺激性」を有すると判定された<sup>21)</sup>。

##### 〔ローション〕

皮膚一次刺激性試験<sup>22)</sup>及び眼粘膜一次刺激性試験<sup>23)</sup>はウサギ、光毒性試験<sup>24)</sup>はモルモットを用いて検討した結果、ローション(20 $\mu$ 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。累積皮膚刺激性試験<sup>25)</sup>はウサギを用いて検討した結果、ローション(20 $\mu$ 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。

#### 4) 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(20 $\mu$ g/g)に皮膚感作性は認められなかった<sup>54)</sup>。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(20 $\mu$ g/g)及び軟膏基剤にごく軽度の紅斑が認められた<sup>55)</sup>。

##### 〔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(2 $\mu$ g/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20 $\mu$ g/g、ボンアルファハイローション20 $\mu$ g/g)：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一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. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年(外箱に表示)

### 3. 貯法・保存条件

室温、遮光した気密容器保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

1) 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照すること。

2) くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 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)

### 7. 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

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ボンアルファ®軟膏2 $\mu$ g/g、ボンアルファ®クリーム2 $\mu$ g/g、ボンアルファ®ローション2 $\mu$ g/g

同効薬：マキサカルシトール、カルシポトリオール、カルシポトリオール水和物/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

### 9. 国際誕生年月日

1993年10月1日

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

〔ボンアルファハイ軟膏20 $\mu$ g/g〕 製造販売承認年月日：2002年7月5日

承認番号：21400AMZ00525000

〔ボンアルファハイローション20 $\mu$ g/g〕 製造販売承認年月日：2006年3月15日

承認番号：21800AMZ10239000

### 11. 薬価基準収載年月日

〔ボンアルファハイ軟膏20 $\mu$ g/g〕 2002年8月30日

〔ボンアルファハイローション20 $\mu$ g/g〕 2006年6月9日

### 12. 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20 $\mu$ g/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20 $\mu$ g/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）



## X. 管理的事項に関する項目

### 13. 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20 $\mu$ g/g〕 2009年3月

〔ボンアルファハイローション20 $\mu$ g/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。

### 14. 再審査期間

〔ボンアルファハイ軟膏20 $\mu$ g/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20 $\mu$ g/g〕 ボンアルファハイ軟膏20 $\mu$ g/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)

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

### 16. 各種コード

販売名	包装	JANコード	GSI-RSSコード (販売包装単位)	HOT(13桁) 番号	レセプト 電算コード	厚生労働省 薬価基準記載 医薬品コード
ボンアルファハイ 軟膏20 $\mu$ g/g	10g $\times$ 1	49-87-294-26941-1	(01)14987294269418	1149555010101	660462006	2691700M2025
	10g $\times$ 10	49-87-294-26942-8	(01)14987294269425	1149555010102		
ボンアルファハイ ローション20 $\mu$ g/g	10g $\times$ 1	49-87-294-26951-0	(01)14987294269517	1172713010101	620003869	2691700Q2027
	10g $\times$ 10	49-87-294-26952-7	(01)14987294269524	1172713010102		

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## 1. 引用文献

- 1) 森本茂人ほか：皮膚 1986; 28(2): 155-162. [D-03-1986-084]
- 2) Matsunaga T, et al: J Dermatol 1990; 17(3): 135-142. [D-03-1990-140]
- 3) Matsumoto K, et al: J Dermatol 1990; 17(2): 97-103. [D-03-1990-085]
- 4) 太田知裕ほか：薬物動態 1990; 5(1): 3-23. [D-03-1990-124]
- 5) Sato H, et al: J Dermatol 2003; 30(7): 510-524. [D-03-2003-052]
- 6) 社内報告：IL-8産生に対する作用(正常ヒト表皮細胞) 1999.
- 7) 社内報告：抗炎症作用(TPA塗布ヘアレスマウス) 2000.
- 8) 高濃度 TV-02軟膏乾癬研究会：西日本皮膚科 2002; 64(1): 74-87. [D-03-2002-004]
- 9) 高濃度 TV-02軟膏乾癬研究会：西日本皮膚科 2002; 64(1): 88-104. [D-03-2002-005]
- 10) 高濃度 TV-02軟膏乾癬研究会：西日本皮膚科 2002; 64(1): 105-119. [D-03-2002-006]
- 11) 高濃度 TV-02軟膏乾癬研究会：Eur J Dermatol 2002; 12(6): 553-557. [F-03-2002-108]
- 12) 高濃度 TV-02軟膏乾癬研究会：Eur J Dermatol 2002; 12(5): 463-468. [F-03-2002-065]
- 13) 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. [D-03-2006-072]
- 14) 社内報告：一般臨床試験(尋常性乾癬患者) 2007.
- 15) 社内報告：表皮細胞増殖抑制作用(マウス培養表皮細胞) 1990.
- 16) Kobayashi T, et al: J Dermatol 1990; 17(11): 707-709. [D-03-1990-525]
- 17) 社内報告：皮膚刺激性試験(健康成人) 2001.
- 18) 社内報告：皮膚一次刺激性試験(ウサギ) 1995.
- 19) 社内報告：光毒性試験(モルモット) 1995.
- 20) 社内報告：累積皮膚刺激性試験(ウサギ) 1995.
- 21) 社内報告：累積皮膚刺激性試験(ウサギ) 1999.
- 22) 社内報告：皮膚一次刺激性試験(ウサギ) 1997.
- 23) 社内報告：眼粘膜一次刺激性試験(ウサギ) 1997.
- 24) 社内報告：光毒性試験(モルモット) 1997.
- 25) 社内報告：累積皮膚刺激性試験(ウサギ) 1997.
- 26) 社内報告：安全性確認試験(健康成人) 2001.
- 27) 高濃度 TV-02軟膏乾癬研究会：西日本皮膚科 2002; 64(2): 237-252. [D-03-2002-011]
- 28) 社内報告：薬物動態(尋常性乾癬患者) 2005.
- 29) 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.
- 30) 川原 繁ほか：日本皮膚科学会雑誌 1989; 99(13): 1407-1408. [D-03-1989-576]
- 31) 上田恵一ほか：皮膚科紀要 1989; 84(3): 341-358. [D-03-1989-354]
- 32) 松永高志ほか：薬理と治療 1993; 21(12): 4575-4579. [D-03-1993-392]
- 33) 社内報告：血漿たん白結合率(ラット) 1990.
- 34) 社内報告：血中濃度推移(ラット) 2002.
- 35) 太田知裕ほか：薬物動態 1990; 5(1): 39-52. [D-03-1990-126]
- 36) 山本 勝ほか：薬物動態 1990; 5(1): 53-62. [D-03-1990-127]

## Ⅹ. 文献

- 37) 太田知裕ほか：薬物動態 1990; 5(1): 63-69. [D-03-1990-128]
- 38) Ishizuka S, et al: FEBS Letters 1980; 121(1): 149-152. [F-03-1980-193]
- 39) 太田知裕ほか：薬物動態 1990; 5(1): 25-37. [D-03-1990-125]
- 40) 土本雅弘ほか：応用薬理 1990; 39(1): 1-14. [D-03-1990-102]
- 41) 土本雅弘ほか：応用薬理 1990; 39(1): 15-27. [D-03-1990-103]
- 42) 伊沢義弘ほか：薬理と治療 1989; 17(10): 4615-4644. [D-03-1989-452]
- 43) 金谷 浩ほか：薬理と治療 1989; 17(11): 5243-5300. [D-03-1989-509]
- 44) 金谷 浩ほか：薬理と治療 1989; 17(11): 5301-5367. [D-03-1989-508]
- 45) 金谷 浩ほか：薬理と治療 1989; 17(11): 5369-5427. [D-03-1989-510]
- 46) 相良 潔ほか：薬理と治療 1989; 17(10): 4645-4707. [D-03-1989-453]
- 47) 相良 潔ほか：薬理と治療 1989; 17(10): 4708-4771. [D-03-1989-454]
- 48) 松沢景子ほか：薬理と治療 1989; 17(10): 4819-4827. [D-03-1989-458]
- 49) 松沢景子ほか：薬理と治療 1989; 17(10): 4829-4849. [D-03-1989-459]
- 50) 菅原茂樹ほか：薬理と治療 1989; 17(10): 4861-4879. [D-03-1989-461]
- 51) 松沢景子ほか：薬理と治療 1989; 17(10): 4851-4859. [D-03-1989-460]
- 52) 土本雅弘ほか：基礎と臨床 1989; 23(14): 5323-5326. [D-03-1989-448]
- 53) 笠原義典ほか：薬理と治療 1989; 17(10): 4773-4788. [D-03-1989-455]
- 54) 社内報告：皮膚感作性試験(モルモット) 2000.
- 55) 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

### 1. 主な外国での発売状況

- (1) 軟膏剤(2~4 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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

## XII. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし



**TEIJIN** 帝人ファーマ株式会社

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号  
資料請求先:メディカル情報グループ ☎0120-189-315