

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

活性型VD₃角化症治療剤

日本薬局方
タカルシトール軟膏

ボンアルファ[®] 軟膏 2 μ g/g

日本薬局方
タカルシトールローション

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

タカルシトール水和物製剤

Bonalfa[®] Ointment 2 μ g/g

Cream 2 μ g/g

Lotion 2 μ g/g

剤 形	軟膏	クリーム	ローション
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	1g中、日本薬局方タカルシトール水和物を2.087 μ g (タカルシトールとして2 μ g:0.0002%) 含有		
一般名	和名: タカルシトール水和物 洋名: Tacalcitol Hydrate		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	2003年 8月 1日 2004年 7月 9日 1993年12月 9日	2003年 8月 1日 2004年 7月 9日 1997年 8月19日	2003年 8月 1日 2004年 7月 9日 2000年 1月18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 https://medical.teijin-pharma.co.jp/		

本IFは2018年9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.info.pmda.go.jp/>)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、薬事法・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、薬事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、薬事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 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 13
2. 用法及び用量 13
3. 臨床成績 13

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 17
2. 薬理作用 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 27
2. 薬物速度論的パラメータ 28
3. 吸収 29
4. 分布 31
5. 代謝 32
6. 排泄 33
7. トランスポーターに関する情報 34
8. 透析等による除去率 34

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 35
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 35
3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由 35
4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由 35
5. 慎重投与内容とその理由 35
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法 36
7. 相互作用 36
8. 副作用 37
9. 高齢者への投与 40
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 40
11. 小児等への投与 40
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 40
13. 過量投与 40
14. 適用上の注意 40
15. その他の注意 40
16. その他 40

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 41
2. 毒性試験 41

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 43
2. 有効期間又は使用期限 43
3. 貯法・保存条件 43
4. 薬剤取扱い上の注意点 43
5. 承認条件等 43
6. 包装 43
7. 容器の材質 43
8. 同一成分・同効薬 44
9. 国際誕生年月日 44
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 44
11. 薬価基準収載年月日 45
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 45
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 45
14. 再審査期間 45
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 45
16. 各種コード 46
17. 保険給付上の注意 46

XI. 文献

1. 引用文献 47
2. その他の参考文献 48

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 49
2. 海外における臨床支援情報 49

XIII. 備考

- その他の関連資料 50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

活性型ビタミンD₃は、全身的なカルシウム調節作用を発現する生体内ホルモンとして位置付けられており、関連組織・臓器に受容体の存在が知られている。近年、その受容体は皮膚組織中にも存在していることが明らかにされ、活性型ビタミンD₃の経口投与及び外用が表皮細胞の増殖亢進と分化異常を伴う乾癬に有効であるとの報告がなされた¹⁾。タカルシトール[1 α ,24(R)-(OH)₂D₃]は生体由来の活性型ビタミンD₃であるカルシトリオール[1 α ,25-(OH)₂D₃]と同様、全身的なカルシウム調節作用を有し、受容体に対する親和性も同等である⁴⁾が、カルシトリオールに比較して体内からの消失が速く³⁶⁾、血清カルシウム濃度の上昇作用が弱い²⁾ため、外用剤としてより適している。

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

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

なお、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて（平成12年9月19日付、医薬発第935号）」に従って、販売名変更のための代替新規申請を行い、2003年8月に承認された。これにより、ボンアルファ®軟膏 2 μ g/g、ボンアルファ®クリーム 2 μ g/g、ボンアルファ®ローション 2 μ g/gに販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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

- (1) 国産初の活性型ビタミンD₃の外用剤である。
- (2) 全ての治療対象部位の外用塗布に適した剤形のラインナップ。(軟膏・クリーム・ローション)
- (3) 表皮細胞の増殖抑制作用・分化誘導作用という新しい作用機序に基づき、角化異常における表皮細胞の増殖亢進・分化異常を改善する^{2)~9)}。
- (4) 臨床試験において、乾癬に対してボンアルファ®軟膏^{注)}で80.0%(256/320例)、ボンアルファ®クリーム^{注)}で66.7%(36/54例)、ボンアルファ®ローション^{注)}で68.7%(46/67例)、の有効率を示したのを初めとし、他の角化症にも有効性が認められた^{10)~17)}。

また、副作用発現率はボンアルファ®軟膏^{注)}では3,666例中110例(3.0%)、ボンアルファ®クリーム^{注)}では335例中13例(3.9%)、ボンアルファ®ローション^{注)}では85例中3例(3.5%)であった。

注)販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

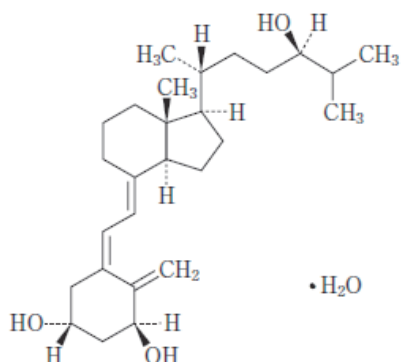
1. 販売名

- (1) 和名：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
- (2) 洋名：Bonalfa® Ointment 2 μ g/g、Bonalfa® Cream 2 μ g/g、Bonalfa® Lotion 2 μ 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D₃の基本構造(1 α)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

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)

II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：TV-02軟膏

TV-02クリーム

TV-02ローション

7. CAS登録番号

93129-94-3(一水塩)

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	≥10000	ほとんど溶けない
水	≥10000	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 $[a]_D^{20}$: +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〕

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

注1) 9.4～32.1℃、平均22.4℃

注2) 9.4～30.9℃、平均20.1℃

注3) 照度：1700Lux(昼間)

注4) 照度：30000Lux

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「タカルシール水和物」による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「タカルシール水和物」による。

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：軟膏、クリーム、ローション

規格：本品は定量するとき、表示量の90～115%に対応する換算したタカルシトール($C_{27}H_{44}O_3$: 416.64)を含む。

性状：〔軟膏〕白色～微黄色の均一な軟膏で、においはない。

〔クリーム〕白色の乳剤性軟膏である。

〔ローション〕白色の乳剤性ローションである。

(3) 製剤の物性

〔軟膏〕

稠度：288(25℃) (JIS K2574に準じて測定)

〔クリーム〕

pH：6.0～8.0(日局一般試験法 pH測定法)

稠度：294(25℃) (JIS K2574に準じて測定)

〔ローション〕

pH：7.0～8.0(日局一般試験法 pH測定法)

粘度：824.7(mPa·s) (日局一般試験法 粘度測定法)

(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

該当資料なし

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

1g中に日本薬局方タカシトール水和物2.087 μ g(タカシトールとして2 μ g:0.0002%)を含有する。

(2) 添加物

	軟膏	クリーム	ローション
基剤	白色ワセリン	バニシングクリーム型 (O/W型)	(O/W型)
添加物	流動パラフィン、 その他1成分	トコフェロール、ステアリルアルコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クエン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、その他6成分	トコフェロール、ステアリルアルコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クエン酸ナトリウム、キサントランガム、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

(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〕

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

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

注2) 12.0～32.0℃、平均22.1℃

注3) アルミニウム製

注4) ポリスチレン製

IV. 製剤に関する項目

[クリーム]

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

*1: 5℃ 12時間及び50℃ 12時間の周期で温度設定

*2: 酢酸カリウム飽和溶液を用いて調湿

*3: 硝酸カリウム飽和溶液を用いて調湿

IV. 製剤に関する項目

〔ローション〕

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

*1: 温度設定は、0℃ 24時間及び50℃ 24時間の周期とした。

*2: 酢酸カリウム飽和溶液を用いて調湿した。

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

*4: ポリエチレン製白色瓶

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

「XIII. 備考」を参照

IV. 製剤に関する項目

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

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

(2) タカルシトールの立体異性体であるS体

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〕

モルモットによる光毒性試験¹⁸⁾、ウサギによる眼粘膜一次刺激性試験¹⁹⁾及びウサギによる皮膚一次刺激性試験¹⁹⁾において、軟膏(20 μ g/g)及び軟膏基剤ともに刺激性は認められなかった。ウサギによる4週間累積皮膚刺激性試験¹⁹⁾において、軟膏及び軟膏基剤ともに軽度の刺激性が認められたが、いずれにおいても塗布終了後に回復性がみられた。

〔クリーム〕

モルモットによる光毒性試験²⁰⁾において、光毒性反応は認められなかった。ウサギによる皮膚一次刺激性試験²¹⁾において、クリーム(10 μ g/g)及びクリーム基剤ともに軽度の刺激性が認められた。

また、ウサギによる4週間累積皮膚刺激性試験²²⁾において、クリーム及びクリーム基剤ともに中等度の刺激性が認められたが、いずれにおいても塗布終了後に回復性がみられた。

〔ローション〕

ウサギによる皮膚一次刺激性試験²³⁾において、ローション(20 μ g/g)及びローション基剤に軽度の刺激性が認められた。ウサギによる眼粘膜一次刺激性試験²⁴⁾及びモルモットによる光毒性試験²⁵⁾において反応は認められなかった。また、ウサギによる累積皮膚刺激性試験²⁶⁾において、ローション(20 μ g/g)及びローション基剤に軽度の刺激性が認められたが、投与終了により回復性が認められた。

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

乾癬、魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色秕糠疹

2. 用法及び用量

通常1日2回適量を患部に塗布する。

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

国内53施設において実施された比較試験を含む臨床試験の有効性判定症例532例において、軟膏・クリーム・ローションの「かなり軽快」以上の有効率は、次のとおりであった^{10)~17)}。

乾癬を対象としたプラセボとの比較試験¹¹⁾において軟膏の有効性が認められている。また、乾癬を対象とした軟膏とクリームとの比較試験¹⁵⁾において、両剤の有効性は同程度であった。

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

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

* 軟膏・クリーム比較試験時の成績を含む。

注2) 本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験、薬力学的試験、QT/QTc評価試験

[軟膏]^{注)}

- ① 健康成人男子に、軟膏をタカルシールとして20～80 μ g単回 (n=9)、あるいは40～80 μ g/日を7日間 (n=3) 経皮投与した試験において、軟膏に起因する異常所見は認められなかった²⁷⁾。
- ② 乾癬患者に軟膏をタカルシールとして20～80 μ g単回 (n=10)、あるいは40～80 μ g/日を7日間 (n=7) 経皮投与した試験において、軟膏に起因する異常所見は認められなかった²⁸⁾。

[クリーム]^{注)}

健康成人男子にクリームをタカルシールとして40 μ g単回 (n=3) または1日2回 (n=3) あるいは80 μ g/日を7日間 (n=5) 経皮投与した試験において、クリームに起因する異常所見は認められなかった²⁹⁾。

[ローション]^{注)}

- ① 健康成人男子に、ローションをタカルシールとして40 μ g単回 (n=6)、あるいは80 μ g/日を5日間 (n=6) 経皮投与した試験において、ローションに起因する異常所見は認められなかった³⁰⁾。
- ② 健康成人30例を対象として、ローションの皮膚刺激性を検討した結果、正常皮膚に対する刺激性は低く、安全であることが確認された³¹⁾。

注) 本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

乾癬患者98例に軟膏 (1 μ g/g、2 μ g/g、4 μ g/g) を1日2回、4週間単純塗布した結果、中等度改善以上の改善率はほぼ同等であったが、著明改善の改善率は1 μ g/gよりも2 μ g/g、4 μ g/gの方が高かった。安全性を考慮して至適製剤濃度は2 μ g/gとされた³²⁾。

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

〈参考〉

〔軟膏〕^{注)}

① プラセボとの二重盲検比較試験

乾癬患者111例を対象に軟膏とプラセボ(軟膏基剤)を1日2回、4週間単純塗布し、二重盲検比較試験を実施した結果、軟膏の方が有意に優れた改善が認められた¹¹⁾。

② 乾癬に対する長期投与試験

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

③ 角化症に対する長期投与試験

魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色枇糠疹など乾癬以外の角化症患者120例を対象に軟膏を1日1～2回12週間単純塗布した結果、角化症に対する有効性と長期投与における安全性が確認された¹⁴⁾。

④ 乾癬・角化症に対する長期投与試験

乾癬8例及び角化症患者4例に軟膏を1日1～2回16週間単純塗布した結果、有効性と長期投与における安全性が確認された¹³⁾。

〔クリーム〕^{注)}

- ① 乾癬患者を対象にクリーム(67例)と軟膏^{注)}(65例)を1日2回、8週間単純塗布(1回の最大塗布量:20g)し群間比較試験を行った結果、両剤の有効性及び安全性は同等であることが確認された¹⁵⁾。
- ② 魚鱗癬患者20例を対象にクリームを1日2回、8週間単純塗布(1回の最大塗布量:20g)した結果、有効性と安全性が確認された¹⁶⁾。

〔ローション〕^{注)}

乾癬患者87例を対象にローションを1日2回朝夜、8週間単純塗布(1回の最大塗布量:10g)した結果、有効性と安全性が確認された¹⁷⁾。

注)本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

(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)

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：表皮

作用機序：

1) 表皮細胞に対する増殖抑制作用

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

TPA(12-O-テトラデカノイルフォルボール-13-アセテート)塗布により細胞増殖を刺激したヘアレスマウスの表皮において、タカルシトールは細胞増殖の指標であるオルニチンデカルボキシラーゼ(ODC)活性を抑制した。なお、ODC活性の抑制効果において軟膏とクリーム及び軟膏とローションは同等であった^{8),9)}。

また、乾癬患者に軟膏を4週間塗布することにより、DNA合成及び細胞分裂が抑制され、S期細胞が減少し、表皮細胞の増殖が抑制された⁵⁾。

2) 表皮細胞に対する分化誘導作用

マウス培養表皮細胞において、タカルシトールは細胞内不溶性膜(コーニファイドエンベロウプ)の形成を促進し、トランスグルタミナーゼ(TGase)活性を上昇させた²⁾。

ヘアレスマウスの表皮において、TGase活性を上昇させた。なお、TGase活性の上昇作用において軟膏とクリーム及び軟膏とローションは同等であった^{8),9)}。

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⁶⁾。

また、乾癬患者に軟膏を塗布後の病巣部皮膚の電子顕微鏡所見において、角質層のケラチンパターン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⁷⁾。

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

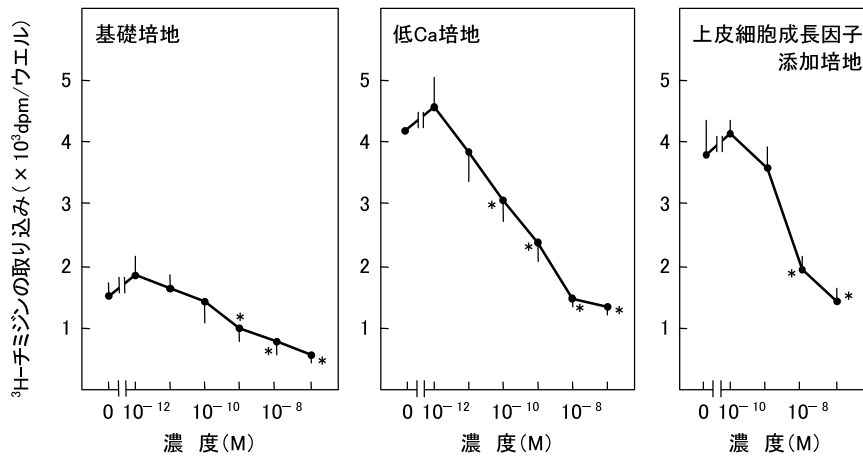
マウス及び正常ヒト表皮細胞中のレセプターに対して、タカルシトールは強い親和性が認められた^{2),4)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 表皮細胞に対する増殖抑制作用

① マウス培養表皮細胞

マウス培養表皮細胞における³H-チミジンの取り込みによりDNA合成に及ぼす影響を検討した結果、タカルシロールは表皮細胞への³H-チミジンの取り込みを 1.2×10^{-9} M以上の濃度で有意に抑制した。50%抑制濃度は 6.6×10^{-10} 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³⁾を用いて表皮細胞の増殖を亢進させた場合にも、タカルシロールは³H-チミジンの取り込みを有意に抑制した。



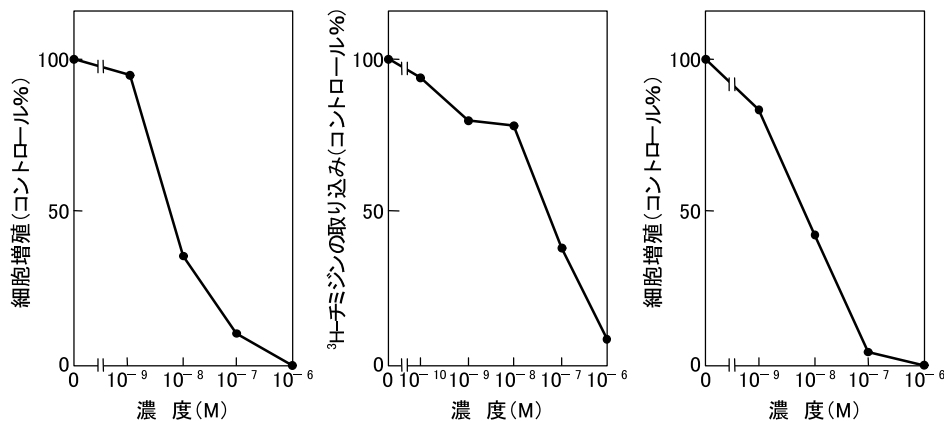
マウス培養表皮細胞のDNA合成抑制作用

* 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⁴⁾

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、タカルシロールは 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³H-チミジンの取り込みで表わされるDNA合成についても、 10^{-8} Mで27%、 10^{-7} Mで59%、 10^{-6} Mで92%の抑制を示し、50%抑制濃度は 6×10^{-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 乾癬病巣部表皮細胞⁵⁾

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

タカルシトール塗布後の細胞動態指標の変動率*と皮疹の改善度

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

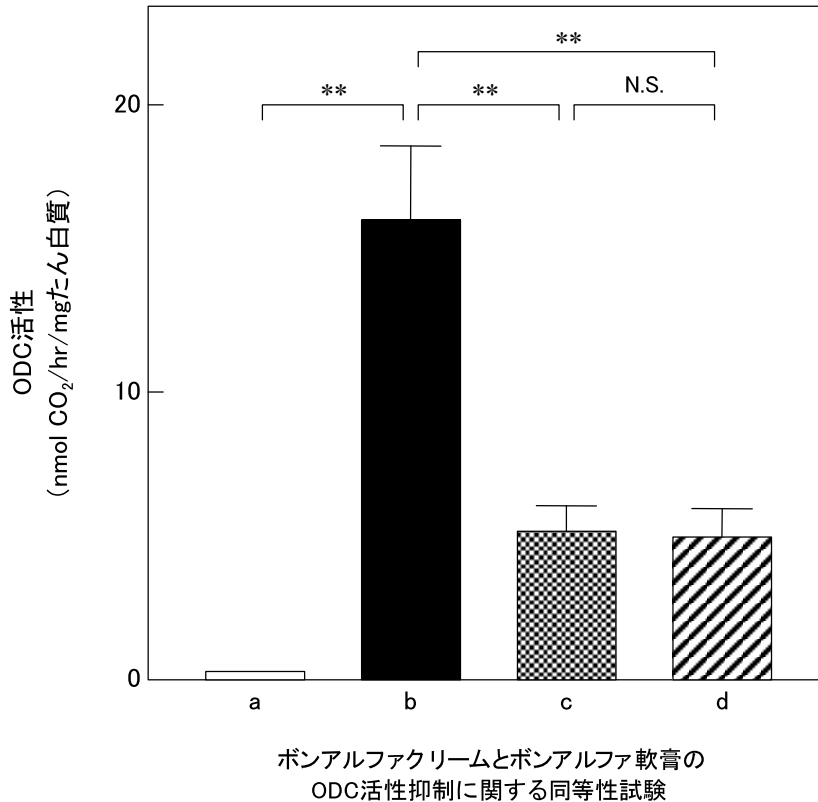
* 変動率は処置前の値に対する処置後の値の百分率

注) 本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

④ TPAを塗布したヘアレスマウス表皮⁸⁾

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



- a. TPA(-)、無処置 (N=5)
- b. TPA(+)、無処置 (N=5)
- c. TPA(+)、ボンアルファ軟膏(2 μ g/g) (N=14)
- d. TPA(+)、ボンアルファクリーム(2 μ g/g) (N=14)

図中の値は平均値 \pm 標準偏差を表す。

図中の*はTPA塗布、無処置群に対する有意差を表す。

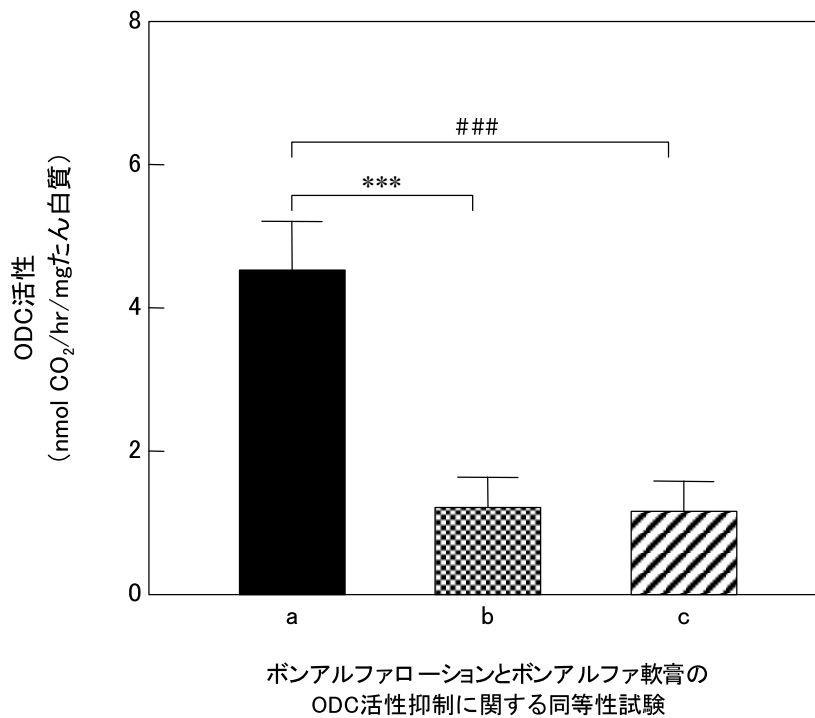
** : p<0.01 (Dunnett検定)

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

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

⑤ TPAを塗布したヘアレスマウス表皮⁹⁾

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



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

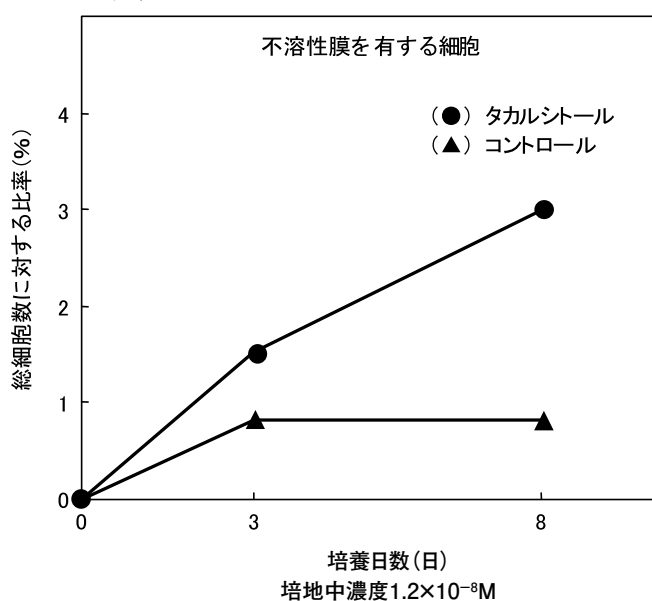
図中の値は平均値 \pm 標準偏差を表す。
TPA(+), 無処置群に対して***: p<0.001 (Student t検定)
TPA(+), 無処置群に対して###: p<0.001 (Wilcoxon検定)

2) 表皮細胞の分化誘導作用

① マウス培養表皮細胞²⁾

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

マウス培養表皮細胞の形態変化



マウス培養表皮細胞のTGase活性の誘導

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

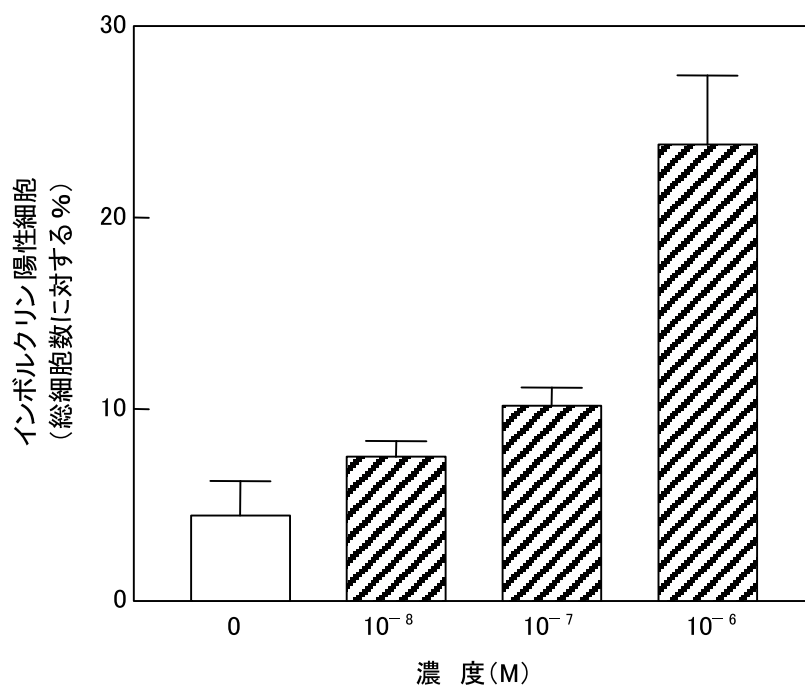
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

② 正常ヒト培養表皮細胞⁶⁾

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

正常ヒト培養表皮細胞のインボルクリン発現に及ぼす影響



③ ヒト乾癬病巣部⁷⁾

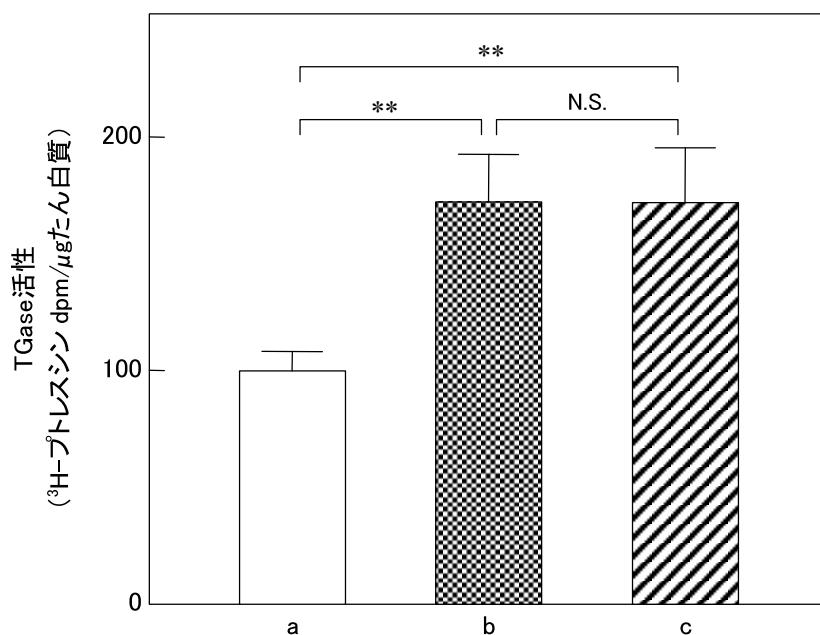
乾癬患者にボンアルファ軟膏^{注)}を塗布した結果、病巣部の電子顕微鏡所見において、角質層にケラチンパターンの形成、種々の形や大きさのケラトヒヤリンを有する顆粒層の形成、ケラチノサイトの密な接着等がみられ、病巣の正常な角化傾向が認められた。

注) 本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

④ ヘアレスマウス表皮⁸⁾

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

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



- a. 無処置 (N=6)
- b. ボンアルファ軟膏 (2 μ g/g) (N=16)
- c. ボンアルファクリーム (2 μ g/g) (N=14)

図中の値は平均値 \pm 標準偏差を表す。

図中の*は無処置群に対する有意差を表す。

** : p<0.01 (Dunnett検定)

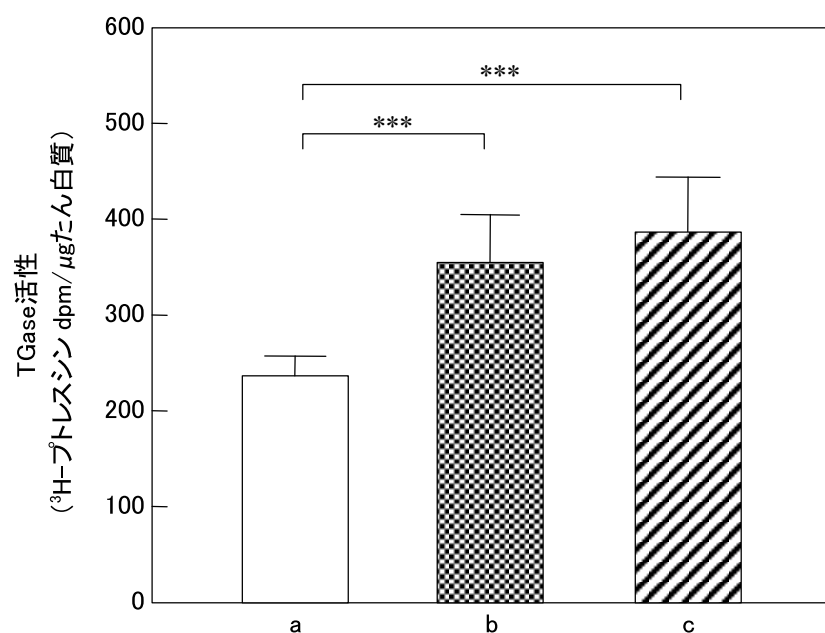
N.S. : ボンアルファクリーム塗布群とボンアルファ軟膏塗布群の間に有意な差が認められないことを示す。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

⑤ ヘアレスマウス表皮⁹⁾

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

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



- a. 無処置 (N=6)
- b. ボンアルファローション (2 μ g/g) (N=17)
- c. ボンアルファ軟膏 (2 μ g/g) (N=17)

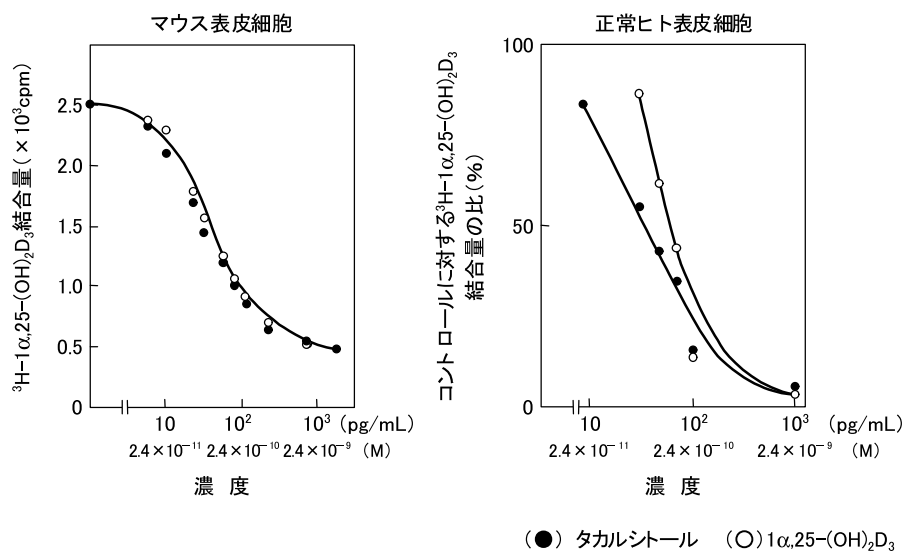
図中の値は平均値 \pm 標準偏差を表す。
無処置群に対して***: p<0.001 (Student t検定)

3) 表皮細胞の特異的受容体に対する親和性

マウス表皮細胞中の $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ に対する受容体との結合能を検討した結果、タカルシロールは $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ の結合部位に対して完全に競合した²⁾。

また、正常ヒト表皮細胞においてもタカルシロールは $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ 受容体に対する結合能を有し、その親和性は $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ よりもやや強かった⁴⁾。

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」参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

[軟膏]^{注)}

健康成人男子及び乾癬患者に軟膏をタカルシトールとして20~80 μ g単回あるいは40~80 μ g/日を7日間経皮投与したとき、健康成人男子における未変化体の血清中濃度は、12例中3例で26~33pg/mLを示し、乾癬患者(n=17)においては全例検出限界(25pg/mL)以下であった^{27),28)}。

[クリーム]^{注)}

健康成人男子にクリームをタカルシトールとして40 μ g単回(n=3)又は1日2回(n=3)、あるいは80 μ g/日を7日間(n=5)経皮投与したとき、未変化体の血清中濃度はすべて検出限界(25pg/mL)以下であった²⁹⁾。

[ローション]^{注)}

健康成人男子に、ローションをタカルシトールとして40 μ g単回(n=6)、あるいは80 μ g/日を5日間(n=6)経皮投与したとき、未変化体の血清中濃度はすべて定量限界(15pg/mL)未満であった³⁰⁾。

注)本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 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参照

(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) 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³H標識したタカルシール水和物の蛋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³³⁾。

〈参考〉

ラットに³H標識したタカルシール水和物を投与したとき、投与2～8時間後の血漿蛋白結合率は90.0～98.6%であり、投与24時間後では48.6%であった³³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

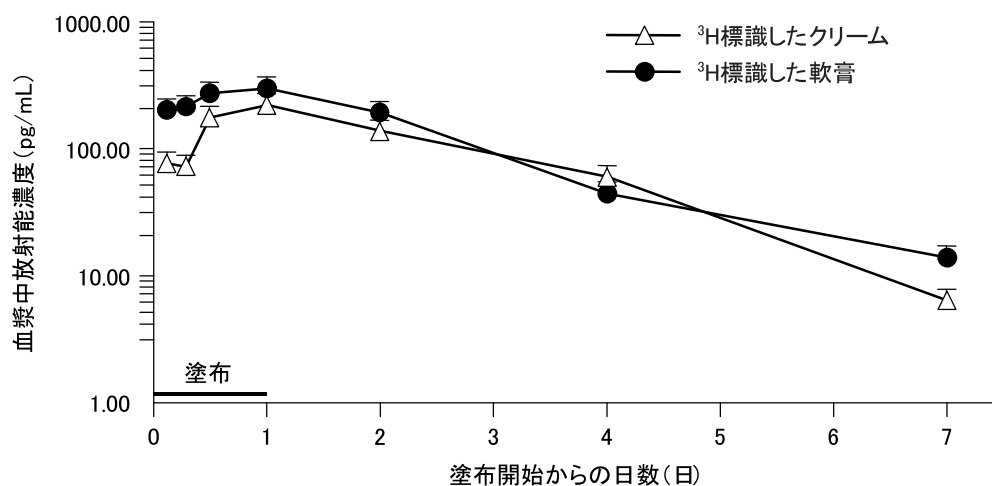
3. 吸収

該当資料なし

〈参考〉

- ①ヘアレスマウスに³H標識した軟膏またはクリームを経皮投与(塗布量:60ng/匹、塗布時間:24時間、非密封法)したとき、両剤の血漿中放射能濃度推移は同様であると考えられた。塗布後24時間以降の血漿中放射能濃度の見かけの半減期は、軟膏で1.34日、クリームで1.18日であった³⁴⁾。

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

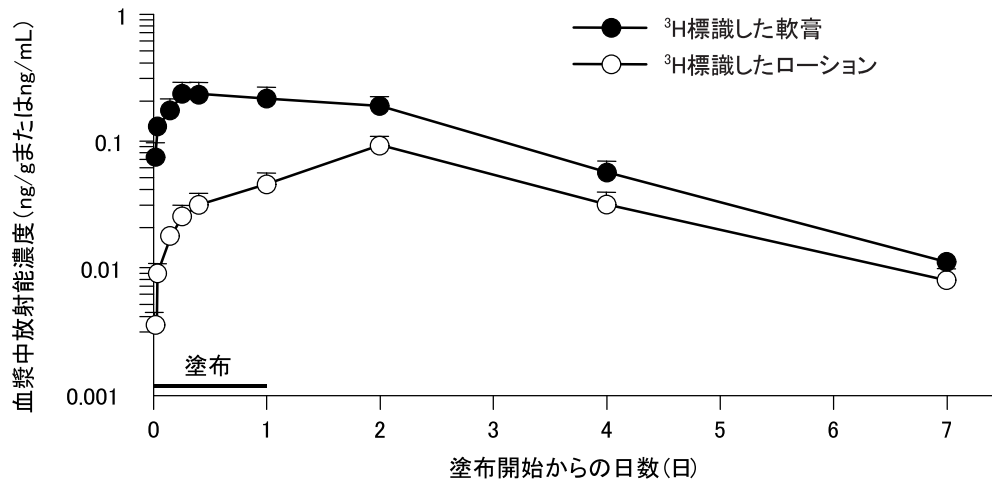


塗布量:60ng/匹、例数:N=4、ただし塗布後4日目のクリーム及び塗布後7日目の軟膏はN=3の値、各値は平均値±標準偏差を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

②ヘアレスマウスに³H標識した軟膏またはローションを経皮投与(塗布量:60ng/匹、塗布時間:24時間、非密封法)したとき、ローション塗布群の血漿中放射能濃度は軟膏塗布群に比して低い傾向を示した。塗布後2日以降の見かけの半減期は軟膏で1.20日、ローションで1.46日であった³⁵⁾。

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



塗布量:60ng/匹、例数:N=3、各値は平均値±標準偏差を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

該当資料なし

〈参考〉

ラットに主薬を³H標識した軟膏を経皮投与(24時間塗布)したとき、投与部位の皮膚中に未変化体が高濃度に認められた。また、肝臓、小腸組織に比較的高い放射能濃度が認められた³⁶⁾。

雄ラットに³H標識した軟膏(0.4 μ g)を経皮投与後の放射能分布

(タカルシールpg当量/組織湿重量 1g)

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

N.D.: 検出限界以下

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに皮下³⁷⁾及び経皮投与後³⁶⁾、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〉

妊娠14日目及び19日目のラットに皮下投与したとき、いずれの妊娠時期においても母獣血漿中濃度及びその消失に大きな差は認められなかった。また、ごく一部が未変化体又は代謝物として胎仔に移行することが認められ、投与2時間後の胎仔/母獣血漿中濃度比は、妊娠14日目で0.1、妊娠19日目で0.08であった³⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

授乳中のラットに皮下投与したところ、未変化体及びその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³⁸⁾。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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³⁷⁾及びイヌ³⁹⁾に皮下投与、またラットに経皮投与³⁶⁾したとき、血漿中には未変化体及び代謝物1a, 24(R), 25-(OH)₃D₃が認められた。

(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

ラット及びイヌに³H標識したタカルシトール水和物を皮下投与したとき、それぞれ10日及び11日までに約15%は尿中に、約80%は糞中に排泄された^{37)、39)}。

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³⁶⁾。

(2) 排泄率

³H標識したタカルシトール水和物の尿糞中への排泄率^{36)、37)、39)、40)}

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 イヌ	0.4µg/kg	17.9	10日間	76.2	10日間	94.1
				12.7	11日間	81.3	11日間	94.0
連続投与	経皮	ラット イヌ	0.4µg/head	3.6	11日間	26.9	11日間	30.6
				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
				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

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

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤は活性型ビタミンD₃製剤であり、類薬(活性型ビタミンD₃外用剤)との併用又は大量投与により血清カルシウム値が上昇する可能性がある。また、高カルシウム血症に伴い、腎機能が低下する可能性があるため、類薬との併用又は大量投与に際しては、血清カルシウムや尿中カルシウム及び腎機能(クレアチニン、BUN等)に注意し、観察を十分に行うこと。(「相互作用の項参照」)

(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。

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

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
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール カルシポトリオール マキサカルシトール等	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。 その場合には直ちに本剤及び併用薬の使用を中止し、経過を観察すること。	相加作用

(解説)

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

軟膏では、安全性評価対象3,666例中110例(3.0%)に163件の副作用が認められた。

主な症状はそう痒31件(0.8%)、発赤19件(0.5%)、刺激感18件(0.5%)、ヒリヒリ感15件(0.4%)等であり、副作用とされた臨床検査値の変動はAST(GOT)上昇12件(0.3%)、ALT(GPT)上昇10件(0.3%)、Al-p上昇8件(0.2%)等であった。(ボンアルファ軟膏^{注)}の再審査終了時)

クリームでは、安全性評価対象335例中13例(3.9%)に20件の副作用が認められた。

報告された症状は発赤6件(1.8%)、ヒリヒリ感3件(0.9%)、そう痒3件(0.9%)、刺激感2件(0.6%)等であった。副作用とされた臨床検査値の変動は尿たん白陽性1件(0.3%)であった。(ボンアルファクリーム^{注)}の再審査終了時)

ローションでは、安全性評価対象85例中3例(3.5%)に4件の副作用が認められた。

報告された症状はヒリヒリ感1件(1.2%)、発赤1件(1.2%)、そう痒1件(1.2%)、刺激感1件(1.2%)であった。副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。(ボンアルファローション^{注)}の再審査終了時)

注)販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

頻度 種類	0.1~5%未満	0.1%未満
精神神経系	頭痛	
皮膚	ヒリヒリ感*、発赤*、接触皮膚炎*、そう痒*、刺激感*	腫脹*
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、ALP上昇	
その他	白血球の増多、血清リンの低下、尿たん白陽性	

*このような症状が強い場合には、使用を中止すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

[軟膏]

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

副作用の種類	発現例数(%)		
	発現件数(%)		
	承認時集計	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	0(0.00)	43(1.38)	43(1.17)
乾癬悪化	0(0.00)	5(0.16)	5(0.14)
皮膚落屑	0(0.00)	3(0.10)	3(0.08)
鱗屑	0(0.00)	2(0.06)	2(0.05)
そう痒	0(0.00)	31(0.99)	31(0.85)
膿疱	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
皮疹	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
皮膚亀裂	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
角化(症)	0(0.00)	2(0.06)	2(0.05)
肝臓・胆管系障害	2(0.37)	11(0.35)	13(0.35)
AST(GOT)上昇	2(0.37)	10(0.32)	12(0.33)
ALT(GPT)上昇	2(0.37)	8(0.26)	10(0.27)
代謝・栄養障害	5(0.91)	13(0.42)	18(0.49)
Al-p上昇	3(0.55)	5(0.16)	8(0.22)
血中クレアチニン上昇	0(0.00)	2(0.06)	2(0.05)
LDH上昇	1(0.18)	2(0.06)	3(0.08)
血清総蛋白減少	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
糖尿	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
BUN上昇	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血清無機リン低下	1(0.18)	0(0.00)	1(0.03)
トリグリセライド上昇	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
BUN減少	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血中クレアチニン減少	0(0.00)	2(0.06)	2(0.05)
赤血球障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
赤血球増加(症)	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
ヘマトクリット値増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
白血球・網内系障害	2(0.37)	5(0.16)	7(0.19)
白血球減少(症)	0(0.00)	3(0.10)	3(0.08)
白血球増多(症)	2(0.37)	2(0.06)	4(0.11)
血小板・出血凝血障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血小板減少(症)	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
泌尿器系障害	0(0.00)	3(0.10)	3(0.08)
尿たん白陽性	0(0.00)	3(0.10)	3(0.08)
一般的全身障害	3(0.55)	17(0.55)	20(0.55)
頭痛	1(0.18)	0(0.00)	1(0.03)
ヒリヒリ感	2(0.37)	13(0.42)	15(0.41)
ほてり	0(0.00)	2(0.06)	2(0.05)
末梢性浮腫	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
手足の腫脹	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
適用部位障害	4(0.73)	35(1.12)	39(1.06)
接触性皮膚炎	0(0.00)	4(0.13)	4(0.11)
投与部位刺激感	2(0.37)	16(0.51)	18(0.49)
投与部位発赤	2(0.37)	17(0.55)	19(0.52)

(ボンアルファ軟膏^注)の再審査終了時)

注)販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

[クリーム]

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

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

(ボンアルファクリーム^{注)}の再審査終了時)

[ローション]

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

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

(ボンアルファローション^{注)}の再審査終了時)

注)販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

- (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

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦に対する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

使用部位：眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。

(解説)

眼への誤投与を避けさせるため設定した。

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」参照

(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)

タカルシロ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⁴¹⁾、呼吸・循環器系⁴¹⁾、消化器系⁴²⁾、及び血液系⁴²⁾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

タカルシロールの急性毒性(LD₅₀µg/kg)⁴³⁾

投与経路	動物種	マウス		ラット		イヌ
	性	雄	雌	雄	雌	雄
経口		3050	3414	3388	3279	—
皮下		420	419	100	129	約10
静脈内		559	606	566	1086	—

(2) 反復投与毒性試験

Wistar系ラットに0.5µg/kgまでの量を13週間皮下投与⁴⁴⁾、5.0µg/kgまでの量を13週間経皮投与⁴⁵⁾、及び0.1µg/kgまでの量を12ヵ月間皮下投与した試験⁴⁶⁾において、最大無影響量はそれぞれ0.004µg/kg、0.008µg/kg及び0.004µg/kgであった。

また、ビーグル犬に0.05µg/kgまでの量を13週間⁴⁷⁾及び0.025µg/kgまでの量を12ヵ月間皮下投与した試験⁴⁸⁾において、最大無影響量は0.002µg/kg及び0.001µg/kgであった。

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

(3) 生殖発生毒性試験

SD系ラットの妊娠前・妊娠初期⁴⁹⁾、器官形成期⁵⁰⁾及び周産期・授乳期⁵¹⁾に皮下投与した試験、及びヒマラヤ種ウサギの器官形成期に皮下投与した試験⁵²⁾において、親動物に対する生殖への影響、胎児に対する致死作用、発育抑制作用、催奇形作用等は認められず、また出生仔の発育・機能・生殖等にも影響は認められなかった。

(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⁵³⁾。

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⁵⁴⁾。

3) 局所刺激性

〔軟膏〕

モルモットによる光毒性試験¹⁸⁾、ウサギによる眼粘膜一次刺激性試験¹⁹⁾及びウサギによる皮膚一次刺激性試験¹⁹⁾において、軟膏(20 μ g/g)及び軟膏基剤ともに刺激性は認められなかった。ウサギによる4週間累積皮膚刺激性試験¹⁹⁾において、軟膏及び軟膏基剤ともに軽度の刺激性が認められたが、いずれにおいても塗布終了後に回復性がみられた。

〔クリーム〕

モルモットによる光毒性試験²⁰⁾において、光毒性反応は認められなかった。ウサギによる皮膚一次刺激性試験²¹⁾において、クリーム(10 μ g/g)及びクリーム基剤ともに軽度の刺激性が認められた。

また、ウサギによる4週間累積皮膚刺激性試験²²⁾において、クリーム及びクリーム基剤ともに中等度の刺激性が認められたが、いずれにおいても塗布終了後に回復性がみられた。

〔ローション〕

ウサギによる皮膚一次刺激性試験²³⁾において、ローション(20 μ g/g)及びローション基剤に軽度の刺激性が認められた。ウサギによる眼粘膜一次刺激性試験²⁴⁾及びモルモットによる光毒性試験²⁵⁾において反応は認められなかった。また、ウサギによる累積皮膚刺激性試験²⁶⁾において、ローション(20 μ g/g)及びローション基剤に軽度の刺激性が認められたが、投与終了により回復性が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤(ボンアルファ軟膏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)：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分(タカルシトール水和物)：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

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」の項参照

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×10(アルミチューブ入り)

100g(プラスチック製瓶入り)

〔クリーム〕 10g×10(アルミチューブ入り)

〔ローション〕 10g×10(プラスチック製瓶入り)

7. 容器の材質

〔軟膏〕

アルミニウム製チューブ又はポリスチレン製瓶

〔クリーム〕

アルミニウム製チューブ

〔ローション〕

ポリエチレン製瓶

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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

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

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

〔軟膏〕

1993年10月 1日 20500AMZ00541000(ボンアルファ軟膏)

2001年 7月17日 21300AMZ00575000(ボンアルファ軟膏2 μ g)

2003年 8月 1日 21500AMZ00477000(ボンアルファ軟膏2 μ g/g)

〔クリーム〕

1996年12月20日 20800AMZ10311000(ボンアルファクリーム)

2001年 7月17日 21300AMZ00576000(ボンアルファクリーム2 μ g)

2003年 8月 1日 21500AMZ00478000(ボンアルファクリーム2 μ g/g)

〔ローション〕

1999年 9月27日 21100AMZ00646000(ボンアルファローション)

2001年 7月17日 21300AMZ00577000(ボンアルファローション2 μ g)

2003年 8月 1日 21500AMZ00479000(ボンアルファローション2 μ g/g)

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

〔軟膏〕

1993年11月26日(ボンアルファ軟膏)

2001年 9月 7日(ボンアルファ軟膏2 μ g)

2004年 7月 9日(ボンアルファ軟膏2 μ g/g)

〔クリーム〕

1997年 6月27日(ボンアルファクリーム)

2001年 9月 7日(ボンアルファクリーム2 μ g)

2004年 7月 9日(ボンアルファクリーム2 μ g/g)

〔ローション〕

1999年11月26日(ボンアルファローション)

2001年 9月 7日(ボンアルファローション2 μ g)

2004年 7月 9日(ボンアルファローション2 μ g/g)

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

該当しない

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

〔軟膏〕 2003年3月

〔クリーム〕 2003年3月

〔ローション〕 2003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

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

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

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

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	GS1-RSSコード (販売包装単位)	HOT(13桁) 番号	レセプト 電算コード	薬業時報社 コード(YJコード)
ボンアルファ軟膏2 μ g/g	10g \times 10	(01)14987294269012	1066708020101	620002324	2691700M1053
	100g瓶	(01)14987294269111	1066708020301		
ボンアルファクリーム2 μ g/g	10g \times 10	(01)14987294269210	1066715010101	620002323	2691700N1059
ボンアルファローション2 μ g/g	10g \times 10	(01)14987294269319	1066722010101	620002325	2691700Q1047

17. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅹ. 文献

1. 引用文献

- 1) 森本茂人ほか：皮膚, 28(2)155,1986 [D-03-1986-084]
- 2) T. Matsunaga et al.: J. Dermatol., 17(3)135, 1990 [D-03-1990-140]
- 3) 三村博英ほか：帝人(株)生物医学総合研究所報告, 1990
- 4) K. Matsumoto et al.: J. Dermatol., 17(2)97, 1990 [D-03-1990-085]
- 5) 川原 繁ほか：日本皮膚科学会雑誌, 99(13)1407, 1989 [D-03-1989-576]
- 6) T. Kobayashi et al.: J. Dermatol., 17(11)707, 1990 [D-03-1990-525]
- 7) 上田恵一ほか：皮膚科紀要, 84(3)341, 1989 [D-03-1989-354]
- 8) H. Sato et al.: Dermatology., 192(3)233, 1996 [F-03-1996-170]
- 9) 佐藤裕明ほか：応用薬理, 56(1)33, 1998 [D-03-1998-143]
- 10) TV-02軟膏研究会：西日本皮膚科, 51(5)963, 1989 [D-03-1989-471]
- 11) TV-02軟膏研究会：西日本皮膚科, 53(6)1252, 1991 [D-03-1991-526]
- 12) TV-02軟膏研究会：西日本皮膚科, 51(5)970, 1989 [D-03-1989-479]
- 13) 永江祥之介ほか：西日本皮膚科, 52(1)97, 1990 [D-03-1990-052]
- 14) TV-02軟膏研究会：西日本皮膚科, 51(6)1182, 1989 [D-03-1989-532]
- 15) TV-02クリーム乾癬研究会：西日本皮膚科, 58(1)144, 1996 [D-03-1996-001]
- 16) TV-02クリーム魚鱗癬研究会：西日本皮膚科, 58(1)154, 1996 [D-03-1996-002]
- 17) TV-02ローション研究会：西日本皮膚科, 60(6)822, 1998 [D-03-1998-048]
- 18) 土本雅弘ほか：薬理と治療, 17(10)4803, 1989 [D-03-1989-457]
- 19) 遠乗弘美ほか：薬理と治療, 17(10)4789, 1989 [D-03-1989-456]
- 20) 遠乗弘美ほか：帝人(株)生物医学総合研究所報告, 1993
- 21) 遠乗弘美ほか：帝人(株)生物医学総合研究所報告, 1993
- 22) 遠乗弘美ほか：帝人(株)生物医学総合研究所報告, 1993
- 23) 遠乗弘美ほか：帝人(株)生物医学総合研究所報告, 1997
- 24) 遠乗弘美ほか：帝人(株)生物医学総合研究所報告, 1997
- 25) 遠乗弘美ほか：帝人(株)生物医学総合研究所報告, 1997
- 26) 遠乗弘美ほか：帝人(株)生物医学総合研究所報告, 1997
- 27) 西山茂夫ほか：北里大学皮膚科報告(未発表), 1989
- 28) TV-02軟膏研究会：西日本皮膚科, 51(2)317, 1989 [D-03-1989-165]
- 29) 西山茂夫ほか：北里大学皮膚科報告, 1995
- 30) 入江 伸ほか：九州臨床薬理クリニック報告, 1997
- 31) 入江 伸ほか：九州臨床薬理クリニック報告, 1997
- 32) TV-02軟膏研究会：西日本皮膚科, 51(2)310, 1989 [D-03-1989-166]
- 33) 太田知裕ほか：帝人(株)生物医学総合研究所報告, 1990
- 34) 高橋康弘ほか：帝人(株)生物医学総合研究所報告, 1994
- 35) 高橋康弘ほか：帝人(株)生物医学総合研究所報告, 1997
- 36) 太田知裕ほか：薬物動態, 5(1)39, 1990 [D-03-1990-126]

- | | |
|------------------------------------|-----------------|
| 37) 太田知裕ほか：薬物動態, 5(1)3, 1990 | [D-03-1990-124] |
| 38) 山本 勝ほか：薬物動態, 5(1)53, 1990 | [D-03-1990-127] |
| 39) 太田知裕ほか：薬物動態, 5(1)63, 1990 | [D-03-1990-128] |
| 40) 太田知裕ほか：薬物動態, 5(1)25, 1990 | [D-03-1990-125] |
| 41) 土本雅弘ほか：応用薬理, 39(1)1, 1990 | [D-03-1990-102] |
| 42) 土本雅弘ほか：応用薬理, 39(1)15, 1990 | [D-03-1990-103] |
| 43) 伊沢義弘ほか：薬理と治療, 17(10)4615, 1989 | [D-03-1989-452] |
| 44) 金谷 浩ほか：薬理と治療, 17(11)5243, 1989 | [D-03-1989-509] |
| 45) 金谷 浩ほか：薬理と治療, 17(11)5301, 1989 | [D-03-1989-508] |
| 46) 金谷 浩ほか：薬理と治療, 17(11)5369, 1989 | [D-03-1989-510] |
| 47) 相良 潔ほか：薬理と治療, 17(10)4645, 1989 | [D-03-1989-453] |
| 48) 相良 潔ほか：薬理と治療, 17(10)4708, 1989 | [D-03-1989-454] |
| 49) 松沢景子ほか：薬理と治療, 17(10)4819, 1989 | [D-03-1989-458] |
| 50) 松沢景子ほか：薬理と治療, 17(10)4829, 1989 | [D-03-1989-459] |
| 51) 菅原茂樹ほか：薬理と治療, 17(10)4861, 1989 | [D-03-1989-461] |
| 52) 松沢景子ほか：薬理と治療, 17(10)4851, 1989 | [D-03-1989-460] |
| 53) 土本雅弘ほか：基礎と臨床, 23(14)5323, 1989 | [D-03-1989-448] |
| 54) 笠原義典ほか：薬理と治療, 17(10)4773, 1989 | [D-03-1989-455] |

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

日本における承認内容

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

主な外国での発売状況は下記のとおりである。

①軟膏剤(2~4 μ g/g)

イギリス、ドイツ、イタリア等15カ国

②ローション剤(4 μ g/g)

ドイツ、イタリア等9カ国で販売されている。

(2018年8月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

その他の関連資料

1. ボンアルファ軟膏^{注)} 配合変化試験成績

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

試験方法：1. 配合比 ボンアルファ軟膏^{注)}：配合薬剤=1:1
 2. 保存条件 25℃相対湿度75%
 3. 含 量 保存試料中のタカルシトール残存量(対開始時%で表示)をHPLC法により測定

注) 販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

XIII. 備考

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

試験方法：1.配合比 ボンアルファ軟膏^{注)}：配合薬剤=1:1
 2.保存条件 25℃相対湿度75%
 3.含 量 保存試料中のタカルシトール残存量(対開始時%で表示)をHPLC法により測定

注)販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

2. ボンアルファクリーム^{注)}配合変化試験成績

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

試験方法：1.配合比 ボンアルファクリーム^{注)}：配合薬剤=1:1
2.保存条件 25℃相対湿度75%
3.含 量 保存試料中のタカルシトール残存量(対開始時%で表示)をHPLC法により測定

注) 販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

XIII. 備考

3. ボンアルファローション^{注)} 配合変化試験成績

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

試験方法：1. 配合比 ボンアルファローション^{注)}：配合薬剤=1:1
 2. 保存条件 25℃相対湿度75%
 3. 含 量 保存試料中のタカルシトール残存量(対開始時%で表示)をHPLC法により測定

注)販売名変更前の製品で、本剤と同一製剤である。

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