

※2003 年 10 月改訂（第 2 版）
2002 年 7 月作成



日本標準商品分類番号	872691
承認番号	21400AMZ00525000
薬価収載	2002 年 8 月
販売開始	2002 年 10 月

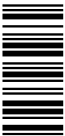
劇薬、指定医薬品

活性型VD₃尋常性乾癬治療剤

ボンアルファ[®] ハイ 軟膏 20μg/g

タカルシトール製剤

Bonalfa[®] High Ointment 20μg/g



【貯 法】 室温、遮光した気密容器保存
【使用期限】 製造後 3 年(外箱に表示)

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		ボンアルファハイ軟膏 20μg/g
剤形		軟膏
有効成分	名称	タカルシトール
	含量(1g中)	20.87μg（無水物として20μg：0.002%）
添加物		白色ワセリン 流動パラフィン その他1成分
色調・性状		白色～微黄色・無臭・軟膏

【効能・効果】

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)

【用法・用量】

通常1日1回適量を患部に塗布する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1日の使用量は本剤として10 g までとする。ただし、他の
タカルシトール外用剤と併用する場合には、1日の投与量
はタカルシトールとして200μg までとする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

腎機能が低下している患者
[血清カルシウム値を上昇させる可能性がある]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は活性型ビタミンD₃製剤であり、血清カルシウム値が上昇する可能性があるので、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等の生化学的検査を定期的(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、血清カルシウム値の上昇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(高カルシウム血症で見られる症状については、「8. 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(「3. 相互作用」の項参照)
- (2)活性型ビタミンD₃製剤の使用により高カルシウム血症を伴った腎機能低下が報告されている。本剤使用中は血清カルシウム値及び腎機能(クレアチニン、BUN等)に注意し、観察を十分に行うこと。
- (3)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。
- (4)本剤の密封療法(ODT)における安全性は確立していない。(皮膚刺激があらわれやすい。また、単純塗布に比べて皮膚からの吸収が助長され、全身性の副作用が発現しやすくなる可能性がある。)

3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サイアザイド系利尿剤	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	サイアザイド系利尿剤は尿中カルシウムの排泄を減少させ、血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。
カルシウム含有製剤 乳酸カルシウム 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 マキシカルシトール等	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	相加作用
シクロスポリン	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	シクロスポリンによる腎機能の低下により、血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。

4. 副作用

本剤の安全性評価対象495例中24例(4.8%)に38件の自他覚的副作用が認められた。主な症状は、刺激感10件(2.0%)、そう痒9件(1.8%)、ヒリヒリ感7件(1.4%)、発赤7件(1.4%)、腫脹4件(0.8%)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/470例(0.2%)が、サイアザイド系利尿剤併用症例に認められた。(承認時)

種類 \ 頻度	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1～5%未満
精神神経系	頭痛		
皮膚 ^{注2)}	接触皮膚炎		刺激感、そう痒、ヒリヒリ感、発赤、腫脹、色素沈着
肝臓	AST(GOT)上昇、LDH上昇、ALP上昇		ALT(GPT)上昇
内分泌			intact PTH低下、血清カルシウム上昇
その他	白血球の増多、血清リンの低下	尿中カルシウム上昇	尿たん白陽性、血清クレアチニン上昇

注1) ボンアルファ軟膏2μg、ボンアルファクリーム2μg、ボンアルファローション2μgでの報告による

注2) このような症状が強い場合には、使用を中止すること

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用が過度にならないよう注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。〔妊婦に対する安全性は確立していない〕
- (2)本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない〕

8. **過量投与：**本剤を1日10 g（タカルシトールとして200μg/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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

9. 適用上の注意

- (1)**使用部位：**眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。
- (2)**使用時：**本剤に触れた手で表皮の欠損個所に触れないよう注意すること。

【薬物動態】

健康成人男子にタカルシトール軟膏(8～24μg/g)を用い、タカルシトールとして120、160及び200μg/日を単回及び5日間反復塗布した試験(単回18例、反復6例)において、血清及び尿中タカルシトール濃度はすべて定量限界*1未満であった¹⁾。
乾癬患者に本剤を用い、タカルシトールとして140及び200μg/日を28日間反復塗布した場合、7例中5例及び7例中4例で塗布後4時間に血清中にタカルシトールが検出されたが、いずれの投与量も塗布後24時間で定量限界*2値または定量限界*2未満であった。また、尿中タカルシトール濃度もすべて定量限界*2未満であった²⁾。

*1 定量限界：タカルシトール無水物濃度 血清並びに尿中25pg/mL

*2 定量限界：タカルシトール無水物濃度 血清中15pg/mL、尿中20pg/mL

(参 考)

本剤は、既に臨床で使用されているボンアルファ軟膏2μg（タカルシトール2μg/g含有）の有効成分であるタカルシトールのみが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。そこで、タカルシトールの濃度を変えた軟膏製剤を調製し、ラットで吸収及び代謝について検討した。その結果、軟膏中のタカルシトール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2μgのそれと同様であると考えられた。

1. 吸収

ラットにタカルシトールを経皮投与したとき、血漿中タカルシトール濃度は塗布開始後2時間で最高値に達し、経時的に減少した³⁾。
また、ラットにタカルシトール軟膏(2～40μg/g)を経皮投与したとき、血漿中タカルシトール濃度は最高血漿中濃度(Cmax)及び血漿中濃度・時間曲線下面積(AUC)ともに製剤中タカルシトール濃度依存的に増加した⁴⁾。

2. 分布

ラットにタカルシトールを経皮投与したとき、投与部位の皮膚中にタカルシトールが高濃度に認められた。また、肝臓、小腸組織に比較的高い濃度が認められた³⁾。

3. 代謝

ラット及びイヌにタカルシトールを皮下投与、又はラットにタカルシトールを経皮投与したとき、血漿中にはタカルシトール及び代謝物1α、24(R)、25-(OH)₃D₃が認められた^{3)、5)、6)}。
また、ラットにタカルシトール軟膏(2～40μg/g)を経皮投与したとき、各製剤間で代謝に差異はみられなかった⁴⁾。

4. 排泄

ラット及びイヌにタカルシトール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^{3)、6)}。
また、ラットにタカルシトールを単回及び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³⁾。

【臨床成績】

尋常性乾癬患者にボンアルファ軟膏2μgを4週間投与して、十分な効果が得られなかった皮疹を対象に、34施設で実施されたボンアルファ軟膏2μgと本剤との比較試験及び尋常性乾癬患者に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の有効性判定症例において、「かなり軽快」以上の改善率はそれぞれ86.4% (51例/59例)及び88.9% (48例/54例)であった^{7)、8)}。

【薬効薬理】

1. 皮膚における抗炎症作用

培養ヒト表皮細胞を用いた検討において、タカルシトールは炎症性サイトカインであるIL-8の産生を濃度依存的に抑制した⁹⁾。
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¹⁰⁾。
タカルシトール軟膏(20μg/g)にも同様の作用が認められた¹¹⁾。
ヘアレスマウスにおいて、タカルシトール軟膏(20μg/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¹¹⁾。

2. 表皮細胞に対する増殖抑制作用

マウス培養表皮細胞及び正常あるいは乾癬病巣部由来のヒト培養表皮細胞において、タカルシトールはDNA合成及び細胞増殖を抑制した^{12), 13)}。
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。タカルシトール軟膏(20μg/g)にも同様の作用が認められた¹¹⁾。
また、乾癬患者にボンアルファ軟膏2μg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¹⁴⁾。

3. 表皮細胞に対する分化誘導作用

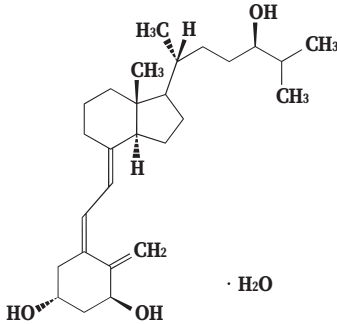
マウス培養表皮細胞において、タカルシトールは角化に必要な細胞内不溶性膜(コーニファイドエンベロウプ)の形成を促進し、トランスグルタミナーゼ(TGase)活性を上昇させた¹²⁾。
正常ヒト培養表皮細胞において、タカルシトールは細胞内不溶性膜の前駆たん白質インボルクリンの合成を促進した¹⁵⁾。
ヘアレスマウスの表皮において、タカルシトール軟膏(20μg/g)はTGase活性を上昇させた¹¹⁾。
また、乾癬患者にボンアルファ軟膏2μgを塗布後の病巣部皮膚の電子顕微鏡所見において、角質層のケラチンパターンの形成及びケラトヒヤリンを有する顆粒層の形成など角化を正常化する傾向が認められた¹⁶⁾。

4. 表皮細胞の1α, 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^{12), 13)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タカルシトール(Tacalcitol)
化学名：(+)-(5Z, 7E, 24R)-9, 10-secocholesta-5, 7, 10(19)-triene-1α, 3β, 24-triol monohydrate
化学構造式：



分子式：C₂₇H₄₄O₃・H₂O
分子量：434.66
融 点：約100℃
性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、メタノール及びエタノール(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。

【包 装】

10g×1、10g×10(アルミチューブ入り)

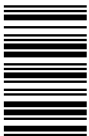
※【主要文献】

- 1) 入江 伸ほか：帝人株式会社社内報告, 2001
- 2) 高濃度TV-02軟膏乾癬研究会：西日本皮膚科, 64(2)237, 2002
- 3) 太田知裕ほか：薬物動態, 5(1) 39, 1990
- 4) 村谷恵美子ほか：帝人株式会社生物医学総合研究所報告, 2002
- 5) 太田知裕ほか：薬物動態, 5(1) 3, 1990
- 6) 太田知裕ほか：薬物動態, 5(1) 63, 1990
- 7) 高濃度TV-02軟膏乾癬研究会：西日本皮膚科, 64(1)105, 2002

- 8) 高濃度TV-02 軟膏乾癬研究会：Eur. J. Dermatol., 12(6) 553, 2002
- 9) 荻野恭浩ほか：帝人株式会社生物医学総合研究所報告, 1999
- 10) 佐藤裕明ほか：帝人株式会社生物医学総合研究所報告, 2000
- 11) Sato, H. et al.：J. Dermatol., 30(7) 510, 2003
- 12) Matsunaga, T. et al.：J. Dermatol., 17(3) 135, 1990
- 13) Matsumoto, K. et al.：J. Dermatol., 17(2) 97, 1990
- 14) 川原 繁ほか：日本皮膚科学会雑誌, 99(13) 1407, 1989
- 15) Kobayashi, T. et al.：J. Dermatol., 17(11) 707, 1990
- 16) 上田恵一ほか：皮膚科紀要, 84(3) 341, 1989

※【文献請求先】

帝人ファーマ株式会社 学術情報部
〒100-8585 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号
☎03-3506-4053



※ 製造・販売元

帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号

