

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

Bonalfa® High Ointment 20 μ g/g

Bonalfa® High Lotion 20 μ g/g

貯法：室温保存
有効期間：3年

劇薬
処方箋医薬品^{注1}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	軟膏	ローション
承認番号	21400AMZ00525	21800AMZ10239
販売開始	2002年10月	2006年6月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

* * 3.1 組成

販売名	ボンアルファハイ 軟膏20 μ g/g	ボンアルファハイ ローション20 μ g/g
有効成分	名称	日局 タカルシトール水和物
	含量 (1g中)	20.87 μ g (タカルシトールとして20 μ g: 0.002%)
添加剤	白色ワセリン(抗酸化剤としてd- δ -トコフェロールを含む)、流動パラフィン、その他1成分	トコフェロール、ステアリルアルコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クエン酸ナトリウム、キサンタンガム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、その他6成分

3.2 製剤の性状

販売名	ボンアルファハイ 軟膏20 μ g/g	ボンアルファハイ ローション20 μ g/g
剤形	軟膏	ローション
pH	—	7.0~8.0
色調・性状	白色~微黄色・無臭・軟膏	白色・乳剤性ローション

4. 効能又は効果

尋常性乾癬

6. 用法及び用量

通常1日1回適量を患部に塗布する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1日の使用量は本剤として10gまでとする。ただし、他のタカルシトール水和物外用剤と併用する場合には、1日の投与量はタカルシトールとして200 μ gまでとする。

7.2 本剤は、通常、投与後6週目までに効果が認められているので、治療にあたっては経過を十分に観察し、症状の改善がみられない場合には、使用を中止すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は活性型ビタミンD₃製剤であり、血清カルシウム値が上昇する可能性がある。また、高カルシウム血症

に伴い、腎機能が低下する可能性があるため、以下のような場合には、血清カルシウムや尿中カルシウム及び腎機能(クレアチニン、BUN等)の検査を定期的(使用開始2~4週後に1回、その後は医師の判断により必要に応じて適宜)に行い、これらの検査値に異常が認められた場合には使用を中止し経過を観察すること。

・皮疹が広範囲にある等の理由により、本剤を1日に10g近く使用する場合や皮疹重症度が高く、皮膚のバリア機能が低下して本剤の経皮吸収が増加する可能性のある患者に使用する場合

・腎機能が低下している患者に使用する場合

・本剤との相互作用が懸念される薬剤を投与している患者に使用する場合や本剤の使用開始前にシクロスポリンによる治療が行われた患者に使用する場合
[9.2、10.2、11.1.1、13.1 参照]

8.2 本剤の密封療法(ODT)における安全性は確立していない。皮膚刺激があらわれやすく、単純塗布に比べて皮膚からの吸収が助長され、全身性の副作用が発現しやすくなる可能性がある。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。[8.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

使用が過度にならないよう注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サイアザイド系利尿剤 [8.1 参照]	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	サイアザイド系利尿剤は尿中カルシウムの排泄を減少させ、血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム含有製剤 乳酸カルシウム水和物 沈降炭酸カルシウム等 [8.1 参照]	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	本剤は腸管でのカルシウム吸収を促進させる。
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール カルシポトリオール マキサカルシトール等 [8.1 参照]	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	相加作用
シクロスポリン [8.1 参照]	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤の塗布を中止し、経過を観察すること。	シクロスポリンによる腎機能の低下により、血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カルシウム血症(頻度不明)

高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状(倦怠感、食欲不振等)があらわれることがある。異常が認められた場合には、使用を中止し、血清カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。[8.1、13.1、13.2 参照]

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を1日10g(タカルシトールとして200 μ g/日)を超えて塗布することにより高カルシウム血症があらわれる可能性がある。高カルシウム血症の主な症状は倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、腹

痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である。[8.1、11.1.1 参照]

13.2 処置

直ちに使用を中止すること。血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。[11.1.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用時

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人男子

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

16.1.2 尋常性乾癬患者

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

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

注1)定量限界: タカルシトールとして血清中25pg/mL

注2)定量限界: タカルシトールとして血清中15pg/mL

注3)定量限界: タカルシトール水和物として血清中15pg/mL

16.2 吸収

16.2.1 本剤は、既に臨床で使用されているボンアルファ軟膏2 μ g/g、ボンアルファローション2 μ g/gの有効成分であるタカルシトール水和物のみが10倍増量された高濃度製剤であり、基剤等の処方については変更されていない。タカルシトール水和物の濃度を変えた軟膏製剤を調製し、ラットにおける吸収及び代謝について検討した結果、軟膏中のタカルシトール水和物濃度に依存的な薬物動態パラメータが得られた。このことより、本剤の吸収以降の体内動態(分布、代謝及び排泄)は、ボンアルファ軟膏2 μ g/gのそれと同様であると考えられた。[16.3、16.4、16.5.3 参照]

16.2.2 ラットに主薬を³H標識した軟膏を経皮投与したとき、血漿中放射能濃度は塗布開始後2時間で最高値に達し、経時的に減少した⁴⁾。

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

16.3 分布

ラットに主薬を³H標識した軟膏を経皮投与(24時間塗布)したとき、投与部位の皮膚中に未変化体が高濃度に認められた。また、肝臓、小腸組織に比較的高い放射能濃度が認められた⁴⁾。[16.2.1 参照]

16.4 代謝

ラット及びイヌに³H標識したタカルシトール水和物を皮下投与、又はラットに主薬を³H標識した軟膏を経皮投与(24時間塗布)したとき、血漿中には未変化体及び代謝物 $1\alpha,24(R),25-(OH)_2D_3$ が認められた^{4),6),7)}。また、ラットに主薬を³H標識した軟膏(タカルシトール水和物として2~40 μ g/g)を経皮投与したとき、各製剤間で代謝に差異はみられなかった⁵⁾。[16.2.1 参照]

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男子

健康成人男子に軟膏(8~24 μ g/g)をタカルシトールとして120、160及び200 μ g/日を単回及び5日間反復塗布したとき(単回18例、反復6例)、尿中の未変化体濃度はすべて定量限界^{注4)}未満であった¹⁾。

16.5.2 尋常性乾癬患者

尋常性乾癬患者に軟膏(20 μ g/g)をタカルシトールとして140及び200 μ g/日を28日間反復塗布したとき、尿中未変化体濃度はすべて定量限界^{注5)}未満であった²⁾。

16.5.3 非臨床試験

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^{6),7)}。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⁴⁾。[16.2.1 参照]

注4)定量限界: タカルシトールとして尿中25pg/mL

注5)定量限界: タカルシトールとして尿中20pg/mL

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(二重盲検左右比較試験)

ボンアルファ軟膏2 μ g/gを4週間投与しても十分な効果が得られなかった尋常性乾癬の難治性皮疹を対象に、34施設で実施したボンアルファ軟膏2 μ g/gとボンアルファハイ軟膏20 μ g/gの比較試験において、全般改善度が「かなり軽快」以上を有効とした場合の有効率は86.4%(51例/59例)であった⁸⁾。

本試験における安全性解析対象59例中、局所性副作用、全身性副作用及び本剤との関連性が否定できない臨床検査値の異常変動は認められなかった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(ステロイド外用剤難治部位に対する臨床試験)

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⁹⁾。本試験における安全性解析対象80例中、局所性副作用は3例(3.8%)5件で認められ、その内訳はそう痒及び刺激感各2件、発赤1件であった。全身性副作用の発現は認められなかった。また、本剤との関連性が否定できない臨床検査値の異常変動は尿たん白陽性1例(1.3%)1件であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(難治性乾癬皮疹に対するローション(20 μ g/g)比較試験)

他の外用療法を4週間実施しても十分な効果が得られなかった尋常性乾癬の難治性皮疹あるいは、過去の治療歴、皮疹の程度等から尋常性乾癬の難治性皮疹と判断された皮疹を対象に、30施設で実施したボンアルファハイローション20 μ g/gとボンアルファハイ軟膏20 μ g/gとの比較試験において、全般改善度が「かなり軽快」以上を有効とした場合の有効率はそれぞれ71.9%(41例/57例)及び73.0%(46例/63例)であり、両剤の有効性は同程度であった¹⁰⁾。

安全性については、ローション(20 μ g/g)は安全性解析対象68例中、局所性副作用は6例(8.8%)7件で認められ、その内訳は刺激感及びヒリヒリ感各2件、そう痒、発赤及び色素沈着各1件であった。一方、軟膏(20 μ g/g)は安全性解析対象70例中、局所性副作用は5例(7.1%)6件で認められ、その内訳はヒリヒリ感4件、そう痒及び発赤各1件であった。両剤とも局所性副作用を除く副作用及び副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。

17.1.4 国内一般臨床試験

治療歴、皮疹の程度等から尋常性乾癬の非難治性皮疹と判断された皮疹を対象に9施設で実施したボンアルファハイ軟膏20 μ g/g一般臨床試験において、有効率は91.2%(62例/68例)であった¹¹⁾。

本試験における安全性解析対象72例中、副作用は認められなかった。また、本剤との関連性が否定できない臨床検査値の異常変動は、無機リン低下1例(1.4%)1件であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

表皮細胞の $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ に特異的なたん白受容体(レセプター)を介し、皮膚における抗炎症作用、表皮細胞に対する増殖抑制作用・分化誘導作用により効果を発揮する。

18.2 皮膚における抗炎症作用

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

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

18.3 表皮細胞に対する増殖抑制作用

マウス培養表皮細胞及び正常あるいは乾癬病巣部由来のヒト培養表皮細胞において、タカルシトールはDNA合成及び細胞増殖を抑制した^{15),16)}。

TPA塗布により細胞増殖を刺激したヘアレスマウス表皮において、タカルシトールは細胞増殖の指標であるオルニチンデカルボキシラーゼ(ODC)活性を抑制した。軟膏(タカルシトールとして20 μ g/g)も同様の作用を示した¹⁴⁾。

なお、ODC活性の抑制作用において軟膏とローションは同等であった¹⁷⁾。

また、乾癬患者にボンアルファ軟膏2 μ g/gを4週間塗布することにより、DNA合成及び細胞分裂が抑制され、S期細胞が減少し、表皮細胞の増殖が抑制された¹⁸⁾。

18.4 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(コニファイドエンペロウブ)の形成を促進し、トランスグルタミナーゼ(TGase)活性を上昇させた¹⁵⁾。

正常ヒト培養表皮細胞において、タカルシトールは細胞内不溶性膜の前駆たん白質インボルクリンの合成を促進した¹⁹⁾。

ヘアレスマウスの表皮において、軟膏(タカルシトールとして20 μ g/g)はTGase活性を上昇させた¹⁴⁾。

また、ボンアルファ軟膏2 μ g/gを塗布後の乾癬患者病巣部皮膚の電子顕微鏡所見において、角質層のケラチンパターン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²⁰⁾。

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

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

タカルシトール水和物(Tacalcitol Hydrate)

化学名

(1S,3R,5Z,7E,24R)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,24-triol monohydrate

分子式

C₂₇H₄₄O₃ · H₂O

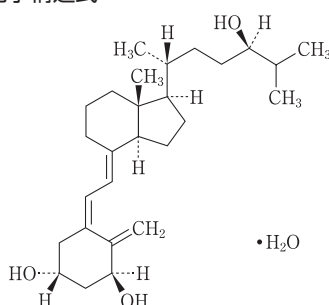
分子量

434.65

性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。光によって分解する。

化学構造式



融点

約100°C

20. 取扱い上の注意

〈ローション〉

プラスチック容器入り包装において、外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈ボンアルファハイ軟膏20 μ g/g〉

10g×1、10g×10(アルミチューブ入り)

〈ボンアルファハイローション20 μ g/g〉

10g×1、10g×10(プラスチック容器入り)

23. 主要文献

- 1) 社内報告: 安全性確認試験(健康成人). 2001.(2002年7月5日承認、申請資料概要へ.3.(1)、へ.3.(2)、ト.1.(2)、ト.1.(3))
- 2) 高濃度TV-02軟膏乾癬研究会.: 西日本皮膚科. 2002; 64(2): 237-52.

- 3) 社内報告: 薬物動態(尋常性乾癬患者). 2005.
- 4) 太田知裕ほか.: 薬物動態. 1990; 5(1): 39-52.
- 5) 社内報告: 血中濃度推移(ラット). 2002.(2002年7月5日承認、申請資料概要へ.2.(1))
- 6) 太田知裕ほか.: 薬物動態. 1990; 5(1): 3-23.
- 7) 太田知裕ほか.: 薬物動態. 1990; 5(1): 63-9.
- 8) 高濃度TV-02軟膏乾癬研究会.: 西日本皮膚科. 2002; 64(1): 105-19.
- 9) 高濃度TV-02軟膏乾癬研究会.: Eur J Dermatol. 2002; 12(6): 553-7.
- 10) 高濃度TV-02ローション乾癬研究会.: 西日本皮膚科. 2006; 68(4): 426-44.
- 11) 社内報告: 一般臨床試験(尋常性乾癬患者). 2007.
- 12) 社内報告: IL-8産生に対する作用(正常ヒト表皮細胞). 1999.(2002年7月5日承認、申請資料概要ホ.1.(2).1))
- 13) 社内報告: 抗炎症作用(TPA塗布ヘアレスマウス). 2000.(2002年7月5日承認、申請資料概要ホ.1.(2).1))
- 14) Sato H, et al.: J Dermatol. 2003; 30(7): 510-24.
- 15) Matsunaga T, et al.: J Dermatol. 1990; 17(3): 135-42.
- 16) Matsumoto K, et al.: J Dermatol. 1990; 17(2): 97-103.
- 17) 社内報告: 表皮細胞増殖抑制作用(TPA塗布ヘアレスマウス). 2003.
- 18) 川原 繁ほか.: 日本皮膚科学会雑誌. 1989; 99(13): 1407-8.
- 19) Kobayashi T, et al.: J Dermatol. 1990; 17(11): 707-9.
- 20) 上田恵一ほか.: 皮膚科紀要. 1989; 84(3): 341-58.

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

岩城製薬株式会社 マーケティング部 学術グループ
〒103-8434 東京都中央区日本橋本町4-8-2
TEL 03-6626-6251 FAX 03-6626-6261

* 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



岩城製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町4-8-2