

## 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

尋常性乾癬等 角化症治療剤

**オキサロール**® 軟膏25 $\mu$ g/g  
ローション25 $\mu$ g/g

Oxarol® : マキサカルシトール 製剤

剤 形	軟膏剤・ローション剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	1g 中マキサカルシトール 25 $\mu$ g
一 般 名	和名：マキサカルシトール（JAN） 洋名：Maxacalcitol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・ 発 売 年 月 日	承認年月日 軟 膏：2006年3月9日 ローション：2007年3月15日 薬価基準収載年月日 軟 膏：2006年6月9日 ローション：2007年6月15日 発売年月日 軟 膏：2001年10月11日 ローション：2007年6月18日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：マルホ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9時30分～17時30分 (土、日、休日および当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.maruho.co.jp/medical/index.html">https://www.maruho.co.jp/medical/index.html</a>

本 IF は 2019 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」  
<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。この変更に合わせて、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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<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PMDA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。

平成20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，PMDA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PMDA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	5. 代謝.....	28
1. 開発の経緯.....	1	6. 排泄.....	30
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	2	7. トランスポーターに関する情報.....	30
2. 透析等による除去率.....		8. 透析等による除去率.....	30
II. 名称に関する項目.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	31
1. 販売名.....	3	1. 警告内容とその理由.....	31
2. 一般名.....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	31
3. 構造式又は示性式.....	3	3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由.....	31
4. 分子式及び分子量.....	3	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由.....	31
5. 化学名（命名法）.....	3	5. 慎重投与内容とその理由.....	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法.....	32
7. CAS登録番号.....	3	7. 相互作用.....	32
III. 有効成分に関する項目.....	4	8. 副作用.....	33
1. 物理化学的性質.....	4	9. 高齢者への投与.....	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	37
3. 有効成分の確認試験法.....	5	11. 小児等への投与.....	37
4. 有効成分の定量法.....	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	37
IV. 製剤に関する項目.....	6	13. 過量投与.....	38
1. 剤形.....	6	14. 適用上の注意.....	38
2. 製剤の組成.....	6	15. その他の注意.....	39
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法.....	6	16. その他.....	39
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	6	IX. 非臨床試験に関する項目.....	40
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	1. 薬理試験.....	40
6. 溶解後の安定性.....	7	2. 毒性試験.....	41
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	X. 管理的事項に関する項目.....	45
8. 溶出性.....	7	1. 規制区分.....	45
9. 生物学的試験法.....	8	2. 有効期間又は使用期限.....	45
10. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	8	3. 貯法・保存条件.....	45
11. 製剤中の有効成分の定量法.....	8	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	45
12. 力価.....	8	5. 承認条件等.....	45
13. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	6. 包装.....	45
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報.....	8	7. 容器の材質.....	45
15. 刺激性.....	8	8. 同一成分・同効薬.....	45
16. その他.....	9	9. 国際誕生年月日.....	45
V. 治療に関する項目.....	10	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	46
1. 効能又は効果.....	10	11. 薬価基準収載年月日.....	46
2. 用法及び用量.....	10	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.....	46
3. 臨床成績.....	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	46
VI. 薬効薬理に関する項目.....	15	14. 再審査期間.....	46
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	46
2. 薬理作用.....	15	16. 各種コード.....	46
VII. 薬物動態に関する項目.....	23	17. 保険給付上の注意.....	46
1. 血中濃度の推移・測定法.....	23		
2. 薬物速度論的パラメータ.....	23		
3. 吸収.....	24		
4. 分布.....	27		

X I. 文献 .....	47
1. 引用文献 .....	47
2. その他の参考文献 .....	47
X II. 参考資料 .....	48
1. 主な外国での発売状況 .....	48
2. 海外における臨床支援情報 .....	48
X III. 備考 .....	49
その他の関連資料 .....	49

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

オキサロール軟膏25 $\mu$ g/g及びオキサロールローション25 $\mu$ g/gは、活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体マキサカルシトールを有効成分とする角化症治療剤である。

適応症は尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症の4疾患である。

これらの疾患は紅斑、浸潤・肥厚や角化・鱗屑等、特徴的な皮膚所見を呈する角化異常症で、表皮細胞の増殖と分化の異常、炎症等に基づくと考えられている。特に、尋常性乾癬をはじめ多くはQOLを著しく損なう患者にとって深刻な全身性の慢性皮膚疾患である。

活性型ビタミンD<sub>3</sub>の生理作用としては、古くからカルシウム代謝調節作用が知られていたが、細胞の増殖抑制作用や分化誘導作用等の多岐にわたる新しい作用が発見され、尋常性乾癬等の角化異常症の治療薬として期待されるようになった。しかしながら、これらの生物学的作用を発揮させるべく臨床応用を考えるとときには、血中カルシウム上昇作用が問題となり、この作用を分離する研究が試みられてきた。

中外製薬株式会社では、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(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)の化学構造を修飾し、細胞増殖抑制作用、分化誘導作用に比して血中カルシウム上昇作用が弱いマキサカルシトールを見出した。

マキサカルシトールは、非臨床試験においてヒト表皮角化細胞に対するインボルクリンmRNA誘導作用、IL-6産生抑制作用及びリンパ球増殖抑制作用 (*in vitro*) を示し、乾癬の分化・免疫異常に対する効果が認められた。また、尋常性乾癬由来の皮膚器培養系における表皮角化細胞の増殖亢進に対し、有意な抑制効果 (*in vitro*) が認められた。

1993年より開始された臨床試験においては、尋常性乾癬に対して皮膚所見の改善を示し、全身的な外用においても乾癬重症度の指標であるPASIスコアの低下が早期より認められた。また、魚鱗癬群、掌蹠角化症に対しても効果が認められ、オキサロール軟膏は2001年6月に承認された。

一方、尋常性乾癬は被髪部位が好発部位の一つであることや、患者の外用コンプライアンス低下を考慮して、軟膏に加えて新たに適している剤形を皮膚科専門医に対し調査したところ、有毛部位等にも塗擦しやすく皮膚被覆効果及び保湿効果に優れる乳剤性ローション剤が必要とされていることが明らかとなった。そこで、オキサロールローション25 $\mu$ g/gの開発に着手し、同軟膏との生物学的同等性及び良好な患者使用感が確認されたオキサロールローション25 $\mu$ g/gが同軟膏の剤形追加品として2007年3月に承認された。

さらに、掌蹠膿疱症に対しても優れた改善が認められ、2008年11月に効能・効果が追加承認された。

オキサロール軟膏25 $\mu$ g/g及びオキサロールローション25 $\mu$ g/gは、再審査期間を経て2007年9月に再審査申請を行い、2009年9月には「薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) オキサロール軟膏25 $\mu$ g/gとオキサロールローション25 $\mu$ g/gは、活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体マキサカルシトールを有効成分とする角化症治療剤である。(10頁)
- (2) 尋常性乾癬の紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑を改善する。
- (3) 魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症にも適応を有する高濃度ビタミンD<sub>3</sub>外用薬である。(10頁)
- (4) 表皮細胞増殖抑制作用、表皮細胞分化誘導作用、IL-6産生抑制作用を有している。  
(ヘアレスマウス、*in vitro*) (15～22頁)
- (5) 副作用

オキサロール軟膏25 $\mu$ g/gは、840例中100例(11.9%)、152件に認められた。主な副作用は、そう痒27件(3.2%)、皮膚刺激21件(2.5%)、紅斑19件(2.3%)等であった。(掌蹠膿疱症・効能追加時)

市販後調査における安全性評価対象例812例において、副作用は61例(7.5%)に86件認められた。主な副作用は、血中カルシウム増加19件(2.3%)、BUN増加8件(1.0%)、Al-P増加6件(0.7%)、高カルシウム血症6件(0.7%)等であった。  
(再審査終了時)

オキサロールローション25 $\mu$ g/gは、86例中10例(11.6%)、14件に認められた。主な副作用は、皮膚刺激4件(4.7%)、湿疹、紅斑、皮膚剥脱各2件(2.3%)等であった。(剤形追加時)

なお、重大な副作用として高カルシウム血症、急性腎不全があらわれることがある。(33～37頁)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

オキサロール<sup>®</sup>軟膏 25μg/g

オキサロール<sup>®</sup>ローション 25μg/g

#### (2) 洋名

Oxarol<sup>®</sup> Ointment

Oxarol<sup>®</sup> Lotion

#### (3) 名称の由来

慣用名 22-オキサカルシトリオール (oxacalcitriol) に由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

マキサカルシトール (JAN)

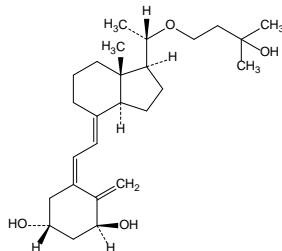
#### (2) 洋名 (命名法)

Maxacalcitol (JAN) 、maxacalcitol (INN)

#### (3) ステム (stem)

ビタミンDアナログ・誘導体：calci-

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>

分子量：418.61

### 5. 化学名 (命名法)

(+)-(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-20-(3-Hydroxy-3-methylbutyloxy)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-triene-1,3-diol (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：22-oxacalcitriol

1α,25-dihydroxy-22-oxavitamin D<sub>3</sub>

略号：MCT (Maxacalcitol)

開発番号：OCT

### 7. CAS 登録番号

103909-75-7



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である

##### (2) 溶解性

溶媒	1gを溶かすに要する溶媒量 (mL)	溶解性
メタノール	1未満	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	1未満～1.1	溶けやすい
ジエチルエーテル	19～21	やや溶けやすい
水	10000以上	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

109.8～112.0℃付近から融け始め、111.4～115.1℃付近で固体を認めなくなった

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない（解離基が存在しない）

##### (6) 分配係数

いずれのpHにおいても、有機層に100%分配された（オクタノール/水、各種pH）

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +42～+51° (10mg、エタノール (99.5)、10mL、100mm)

pH : 6.52～6.86 (本品1mgに水10mLを加え、振り混ぜた液の上清につき測定)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果		
長期保存試験	-80℃アルゴン置換	褐色瓶 (密栓)	36ヵ月	含量：98.4～99.8%		
加速試験	-20℃アルゴン置換	褐色瓶 (密栓)	6ヵ月	含量：96.3～99.8%		
苛酷試験	25℃	アルゴン	褐色瓶 (密栓)	1週間	含量：97.8%	
		空気		1週間	含量：73.4%	
		酸素		3日間	含量：35.9%	
	光	光安定性 試験装置：5℃	石英セル (密栓)	積算照度	白色光： 120万Lux・hr	色調：微黄色結晶性の粉末 含量：34.7%
					近紫外光： 200W・hr/m <sup>2</sup>	色調：微黄色結晶性の粉末 含量：70.9%
			褐色瓶 (密栓)	積算照度	白色光： 120万Lux・hr	色調：白色結晶性の粉末 含量：101.8%
					近紫外光： 200W・hr/m <sup>2</sup>	色調：白色結晶性の粉末 含量：99.0%
	温度	25℃アルゴン	褐色瓶 (密栓)	4週間	含量：96.2%	
		40℃アルゴン		4週間	含量：94.2%	
		60℃アルゴン		2週間	含量：84.2%	

注) 結果に記載以外の性状、確認試験については変化を認めなかった。

**3. 有効成分の確認試験法**

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法

**4. 有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー

## 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；1g中にマキサカルシトールを25 $\mu$ g含有する白色半透明の軟膏剤  
ローション；1g中にマキサカルシトールを25 $\mu$ g含有する白色のローション剤

#### (3) 製剤の物性

該当資料なし

#### (4) 識別コード

なし

#### (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

該当資料なし

#### (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

軟膏；1g中にマキサカルシトール25 $\mu$ g を含有  
ローション；1g中にマキサカルシトール25 $\mu$ g を含有

#### (2) 添加物

軟膏：白色ワセリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、無水エタノール  
ローション：無水エタノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、モノステアリン酸バチル、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン、ジブチルヒドロキシトルエン、L-アルギニン、1,3-ブチレングリコール、カルボキシビニルポリマー、ジイソプロパノールアミン

#### (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

## 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〔含量(残存率)、他〕
長期保存試験	25°C、アルミチューブ	36 ヶ月	98.1~102.9%、変化なし
加速試験	40°C、アルミチューブ	6 ヶ月	98.5~102.5%、変化なし
苛酷試験	60°C、アルミチューブ	4 週間	95.5%、類縁物質の増加
	70°C、アルミチューブ	3 週間	95.4%、類縁物質の増加
	80°C、アルミチューブ	10 日間	91.6%、類縁物質の増加
	テフロンシートに塗布 (厚さ約 0.5mm) 光安定性試験装置: 25°C	積算照度	白色光 120 万 Lux・hr +近紫外光 200W・hr/m <sup>2</sup>
	白色光 4,000Lux・hr		95.2%、類縁物質の増加
	白色光 50,000Lux・hr		61.0%、類縁物質の増加

注) 熱苛酷試験は、30g チューブで実施した。

結果に記載以外の性状、確認試験については変化を認めなかった。

ローション

試験	温度 湿度	光	保存期間 〔保存条件〕	結果 〔含量(残存率)、他〕		
長期保存試験	25°C 60%RH	暗所	24 ヶ月 〔PP 容器/紙箱〕	100.6~100.7%、 問題となる変化なし*		
加速試験	40°C 75%RH	暗所	6 ヶ月 〔PP 容器/紙箱〕	98.2~98.5% 問題となる変化なし*		
苛酷試験	熱	50°C 60%RH	暗所	3 ヶ月 〔PP 容器/紙箱〕	98.4% 類縁物質の増加	
		60°C 60%RH	暗所	1.5 ヶ月 〔PP 容器/紙箱〕	96.2% 類縁物質の増加	
	光	25°C 60%RH	D65 ランプ	積算照度	120 万 Lux・hr 〔PP 容器/紙箱〕	100.2% 変化なし
					120 万 Lux・hr 〔PP 容器〕	99.7% 問題となる変化なし*
					5,000Lux・hr 〔石英管(むき出し)〕	95.7% 類縁物質の増加
					20,000Lux・hr 〔石英管(むき出し)〕	85.0% 類縁物質の増加
					50,000Lux・hr 〔石英管(むき出し)〕	74.6% 類縁物質の増加
低湿度条件下における水分損失	40°C 25%RH	暗所	3 ヶ月 〔PP 容器/紙箱〕	水分損失: 明確な変化なし		

PP: ポリプロピレン

\*: pH 低下、類縁物質増加が認められた

## 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)

該当資料なし

## 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：薄層クロマトグラフィー  
ローション：液体クロマトグラフィー

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

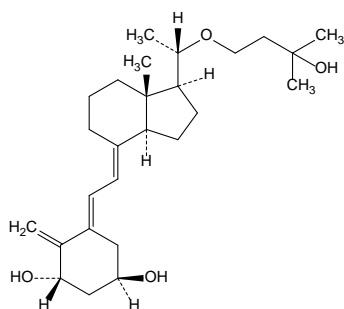
液体クロマトグラフィー

## 12. 力価

該当しない

## 13. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質：トランス体



(5*E*, 7*E*) - (1*S*, 3*R*, 20*S*) -20- (3-Hydroxy-3-methylbutyloxy) -9, 10-secopregna-5, 7, 10 (19) -triene-1, 3-diol

C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub> : 418.61

## 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

## 15. 刺激性

軟膏<sup>1)</sup>

健康成人男子26例を対象にマキサカルシトール軟膏0、6.6、55、110μg/g の開放塗布、単純パッチテスト、光パッチテストを実施した。その結果、開放塗布（20例）では刺激性は認められず、単純パッチテスト（20例）では55、110μg/g において各4例に「±：軽い紅斑」がみられた。光パッチテスト（6例）では光蕁麻疹反応は認められず、光過敏反応は6.6、55、110μg/g のいずれの濃度においても1例に「±：非照射部位に比較してわずかに強い反応」がみられたが、反応も弱く、少数例であり、明らかな光過敏性は認められなかった。

注) 本剤の承認規格は 25μg/g 軟膏である。

## ローション<sup>2)</sup>

健康成人 30 例（男性 15 例，女性 15 例）を対象にオキサロールローション 48 時間密封パッチテスト及び光パッチテストを実施した。その結果、48 時間密封パッチテストではオキサロールローションにおいて 27 例中 4 例に、プラセボでは 27 例中 1 例に「±: 軽い紅斑」がみられた。光パッチテストではいずれも光蕁麻疹反応は認められなかった。また、光毒性反応ではオキサロールローションは UVA 照射 24 時間後及び 48 時間後ともにパッチテスト部位を上回る皮膚反応は全症例において認められなかった。

## 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、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症

### 2. 用法及び用量

通常1日2回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1日の使用量はマキサカルシトールとして250 $\mu$ g（マキサカルシトール外用製剤として10g）までとする。

（解説）

本剤は活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体製剤であり、血中カルシウム値を上昇させる可能性があることから、本剤を使用する上で特に注意すべき検査値は、血中カルシウム値と言える。オキサロール軟膏承認申請時の臨床試験において全身性副作用解析対象例564例中14例（2.5%）に血中カルシウム増加が報告されているが、いずれも、本剤の中止、休薬、減量等により消失・軽快した。そのうち本剤を全身に外用し、安全性及び有効性の確認が行われた長期外用試験（26週間）では127例中7例に血中カルシウム増加（10.5mg/dL以上）が発現した。血中カルシウム値が上昇した症例のうち、本剤の1日平均外用量が10g以内では11.0mg/dL（補正血中カルシウム値）を超える症例がなかったことから、1日使用量が10g以内では高カルシウム血症を回避できる可能性が高いことより〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を設定した。

オキサロールローションのオキサロール軟膏との比較臨床試験において、「1日の使用量はマキサカルシトールとして250 $\mu$ g（本剤として10g）を上限とする」という条件にて試験を行った。その結果、オキサロールローションでは「高カルシウム血症」の副作用は認められなかったが、当該副作用を防ぐためには使用量の上限を設ける必要があると判断し、オキサロール軟膏と同様に〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を設定した。なお、オキサロール軟膏の発売時には、「1日の使用量はマキサカルシトールとして250 $\mu$ g（本剤として10g）までとする」と記載していたが、軟膏剤とローション剤が併用される可能性を考慮し、「本剤として10g」を「マキサカルシトール外用製剤として10g」とした。

### 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

##### 軟膏

- 1) 尋常性乾癬患者における左右比較試験において、本剤の有効性が認められた<sup>3)</sup>。  
また、長期外用試験においても本剤の優れた皮膚所見の改善効果が認められた<sup>4)5)</sup>。
- 2) 軟膏承認時までに実施された有効性判定症例429例を対象とした臨床試験における全般改善度は次のとおりであった。

対象疾患名	全般改善度	
	「著明改善」以上の部位数 (%)	「中等度改善」以上の部位数 (%)
尋常性乾癬	61.8% (235/380)	86.8% (330/380)
魚鱗癬群	61.9% (13/21)	81.0% (17/21)
掌蹠角化症	28.6% (8/28)	67.9% (19/28)

- 3) 中等症以上の掌蹠膿疱症を対象とした比較臨床試験における皮膚所見合計スコア変化量は次のとおりであり、プラセボに対し、有意なスコアの低下が認められた<sup>6)</sup>。

	皮膚所見合計スコア平均値		皮膚所見合計スコア変化量* (Mean±S.D.)	変化量の群間比較 P 値 (共分散分析**)
	開始日	最終評価時 (8 週後又は中止日)		
軟膏 (n=94)	8.7	5.0	-3.7 ± 2.1	P < 0.0001
プラセボ (n=93)	8.8	6.9	-1.9 ± 1.9	

\*: 開始日と最終評価時 (8 週後又は中止日) の変化量

\*\* : 開始日スコアを共変量とした共分散分析

### ローション<sup>7)</sup>

尋常性乾癬を対象とした軟膏及びローションの比較臨床試験において、本剤の有効性が認められ全般改善度は次のとおりであった。

	全般改善度 (「中等度改善」以上又は「略治」)	
	被髪頭部 (%)	体幹部、上肢又は下肢 (%)
軟膏	98.8% (79/80)	96.3% (77/80)
ローション	95.2% (79/83)	89.2% (74/83)

### (3) 臨床薬理試験

#### 忍容性試験

##### 1) 単回投与時

#### 軟膏

健康成人男子 21 例にマキサカルシトールとして 3.3、33、110、330 $\mu$ g を塗布した結果、生理機能検査、自覚症状、皮膚症状、骨代謝検査値 (intact-PTH、オステオカルシン) に異常は認められなかった。補正血清カルシウム値に有意な変動を認めた時期もあったが、変動幅はごく軽微で生理的範囲と考えられた。尿中カルシウムの変動には一定の傾向はみられなかった。他の臨床検査値については本剤によると思われる臨床的な異常変動は認められなかった<sup>8)</sup>。

川島 眞、坪井 實：臨床医薬,15(12),1853(1999)

注) 本剤の承認規格は 25 $\mu$ g/g 軟膏である。

本剤の 1 日使用量は、マキサカルシトールとして 250 $\mu$ g (マキサカルシトール外用製剤として 10g) までである。

##### 2) 反復投与時

#### 軟膏

健康成人男子 6 例にマキサカルシトールとして 330 $\mu$ g を 5 日間連日塗布した結果、生理機能検査、自覚症状、骨代謝検査値 (intact-PTH、オステオカルシン) に異常は認められなかった。塗布中の 5 日間及び塗布終了後 36 時間までは皮膚刺激症状は認められなかった。最終塗布後 60 時間以降に本剤の薬理作用と思われる落屑を伴った紅斑が 6 例全例に認められたが、168 時間後にはほぼ消失した。補正血清カルシウム値に有意な変動を認めた時期もあったが、変動幅はごく軽微で生理的範囲と考えられた。尿中カルシウムの変動には一定の傾向はみられなかった。他の臨床検査値については本剤によると思われる臨床的な異常変動は認められなかった<sup>8)</sup>。

川島 眞、坪井 實：臨床医薬,15(12),1853(1999)

注) 本剤の承認規格は 25 $\mu$ g/g 軟膏である。

本剤の 1 日使用量はマキサカルシトールとして 250 $\mu$ g (マキサカルシトール外用製剤として 10g) までである。



### 3) 皮膚刺激性試験

#### 軟膏

健康成人男子 26 例を対象にマキサカルシトール軟膏 0、6.6、55、110 $\mu\text{g/g}$  の開放塗布、単純パッチテスト、光パッチテストを実施した。その結果、開放塗布 (20 例) では刺激性は認められず、単純パッチテスト (20 例) では 55、110 $\mu\text{g/g}$  において各 4 例に「 $\pm$ : 軽い紅斑」がみられた。光パッチテスト (6 例) では光蕁麻疹反応は認められず、光過敏反応は 6.6、55、110 $\mu\text{g/g}$  のいずれの濃度においても 1 例に「 $\pm$ : 非照射部位に比較してわずかに強い反応」がみられたが、反応も弱く、少数例であり、明らかな光過敏性は認められなかった<sup>1)</sup>。

川島 眞、坪井 實：臨床医薬,15(12),1881(1999)

注) 本剤の承認規格は 25 $\mu\text{g/g}$  軟膏である。

#### 光感作性試験

健康成人 40 例 (男性 20 例、女性 20 例) を対象にオキサロール軟膏を用い光感作誘導期と光感作誘発期の二期により、光感作性試験を実施した。その結果、光感作性の判定は UVA・UVB とともに全ての症例で「-: 反応なし又は UV 非照射部位と同等以下」であった。陽性率は 0% であり、光感作性は認められなかった<sup>2)</sup>。

村田恭子：社内資料(2003)

#### ローション

健康成人 30 例 (男性 15 例、女性 15 例) を対象にオキサロールローション 48 時間密封パッチテスト及び光パッチテストを実施した。その結果、48 時間密封パッチテストではオキサロールローションにおいて 27 例中 4 例に、プラセボでは 27 例中 1 例に「 $\pm$ : 軽い紅斑」がみられた。光パッチテストではいずれも光蕁麻疹反応は認められなかった。また、光毒性反応ではオキサロールローションは UVA 照射 24 時間後及び 48 時間後ともにパッチテスト部位を上回る皮膚反応は全症例において認められなかった<sup>2)</sup>。

川島 眞：臨床医薬,23(7),669(2007)

### (4) 探索的試験

#### 軟膏

左右対称性に同程度の典型的な皮疹を有する尋常性乾癬患者 73 例を対象に 0、2、25、50、75 $\mu\text{g/g}$  のマキサカルシトール軟膏を用い、1 日 1 回あるいは 2 回、適量 (片側の 1 回最高量 1g) を 6 週間連日外用した結果、25 $\mu\text{g/g}$  以上の濃度を 1 日 2 回外用することにより高い臨床効果が期待できると考えられた<sup>10)</sup>。

OCT 軟膏研究会：臨床医薬,16(6),831(2000)

注) 本剤の承認規格は 25 $\mu\text{g/g}$  軟膏である。

本剤の用法・用量は、「通常 1 日 2 回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。」である。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

#### 軟膏

左右対称性に同程度の典型的な皮疹を有する尋常性乾癬患者 142 例を対象に 12.5、25、50 $\mu\text{g/g}$  のマキサカルシトール軟膏を用い、1 日 2 回、適量 (片側の 1 回最高量 1g) を 8 週間連日外用した結果、至適製剤濃度は 25 $\mu\text{g/g}$  と推察された<sup>11)</sup>。

OCT 軟膏研究会：臨床医薬,16(6),865(2000)

注) 本剤の承認規格は 25 $\mu\text{g/g}$  軟膏である。

本剤の用法・用量は、「通常 1 日 2 回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。」である。

中等症以上の病変を有する尋常性乾癬患者21例を対象に25、50 $\mu$ g/gのマキサカルシトール軟膏を用い、1日2回適量（1回5～7g）を8週間連日外用した結果、血中カルシウムに及ぼす影響は25 $\mu$ g/g外用群でより軽微であり、推奨濃度は25 $\mu$ g/gと推察された<sup>12)</sup>。

OCT 軟膏研究会：臨床医薬,16(6),897(2000)

注) 本剤の承認規格は25 $\mu$ g/g 軟膏である。  
本剤の用法・用量は、「通常1日2回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。」である。  
本剤の1日使用量はマキサカルシトールとして250 $\mu$ g（マキサカルシトール外用製剤として10g）までである。

## 2) 比較試験

### 軟膏

左右対称性に同程度の典型的な皮疹を有する尋常性乾癬患者79例を対象に本剤及びタカルシトール軟膏2 $\mu$ g/gを用い、1日2回適量（片側の1回最高量1g）を8週間連日外用した左右比較試験において、本剤の有用性が認められた<sup>3)</sup>。

OCT 軟膏研究会：医学のあゆみ,194(11),887(2000)

注) 本剤の用法・用量は、「通常1日2回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。」である。

中等症以上の病変を有する掌蹠膿疱症患者187例を対象にオキサロール軟膏（94例）又はプラセボ（93例）を用い、被験部位に8週間、1日2回適量（オキサロール軟膏として1日10gまで）を単純塗擦した二重盲検比較試験において、オキサロール軟膏の掌蹠膿疱症に対する有効性が認められた<sup>6)</sup>。

浅沼廣幸ら：社内資料(2007)

### ローション

被髪頭部及び体幹部、上肢又は下肢の両部位に皮疹を有する尋常性乾癬患者175例を対象にオキサロールローション（87例）又はオキサロール軟膏（88例）を用い、被験部位に8週間、1日2回適量（オキサロールローション又はオキサロール軟膏として1日10gまで）を単純塗擦した無作為割付非盲検並行群間比較試験において、オキサロールローションとオキサロール軟膏は同様の改善率を示し、オキサロールローションの尋常性乾癬に対する有効性が認められた<sup>7)</sup>。

中川 秀己、玉置 邦彦：臨床皮膚科,61(10),771(2007)

## 3) 安全性試験

### 軟膏

体表面積の10%以上に皮疹を有する尋常性乾癬患者128例を対象に本剤を1日2回（1回も可）、適量（1回最高量7g）を26週間連日外用した試験において、重篤な副作用はみられず、外用開始後から速やかな治療効果を認め、長期間その効果が維持されたことより、本剤の有用性が認められた<sup>4)</sup>。

大城戸宗男ら：社内資料(1998)

注) 本剤の1日使用量はマキサカルシトールとして250 $\mu$ g（マキサカルシトール外用製剤として10g）までである。

## 4) 患者・病態別試験

### 軟膏

魚鱗癬群患者21例、掌蹠角化症患者29例を対象に1日2回（1回も可）、適量（1回最高量7g）を8週間連日外用した一般臨床試験において本剤の有用性が認められた<sup>13)</sup>。

大城戸宗男ら：社内資料(1998)

注) 本剤の1日使用量はマキサカルシトールとして250 $\mu$ g（マキサカルシトール外用製剤として10g）までである。

## (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）特別調査\*（軟膏）

「長期使用に関する調査」、「高齢者に対する調査」、「肝機能障害を有する患者に対する調査」及び「腎機能障害を有する患者に対する調査」が2002年11月から2005年10月までの間に中央登録方式によりプロスペクティブに実施された。

「小児に対する調査」及び「妊産婦に対する調査」は2001年10月11日（発売日）から2006年9月までの間に投与が確認された症例について、レトロスペクティブに実施された。

調査累計の調査票収集例は835例で安全性集計対象症例は812例、有効性集計対象症例は706例であった。

調査累計の安全性集計対象症例812例のうち、61例に86件の副作用が認められ、副作用発現症例率は7.51%であった。主な副作用は血中カルシウム増加19件（2.3%）、BUN増加8件（1.0%）、Al-P増加6件（0.7%）、高カルシウム血症6件（0.7%）等であった。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8.副作用」参照）

調査累計の有効性集計対象症例706例で、各調査毎の適応症別の全般改善度における有効症例率は以下のとおりであった。

また、尋常性乾癬患者におけるPASIスコアは、長期使用、高齢者、肝機能障害及び腎機能障害に関する調査において、いずれも投与後から減少し、改善が認められた。

適応症別の有効症例率（有効性集計対象症例）

適応症	特別調査					
	長期	高齢者	肝障害	腎障害	小児	妊産婦
尋常性乾癬	71.28% (201/282)	72.06% (147/204)	73.68% (56/76)	63.89% (23/36)	61.90% (13/21)	100% (3/3)
魚鱗癬群	—	100% (2/2)	—	33.33% (1/3)	58.82% (10/17)	—
掌蹠角化症	73.33% (11/15*)	90.00% (18/20)	100% (5/5)	83.33% (5/6)	64.71% (11/17)	—

—：該当症例なし ※：1例は尋常性乾癬と重複

有効症例率：「略治」「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」又は「悪化」の6段階の判定のうち、「中等度改善」以上を有効症例とした。

\*：本調査はGPMSP省令に従って実施（現行の特定使用成績調査）

### 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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビタミンD、活性型ビタミンD製剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

マキサカルシトールは、ヒト表皮角化細胞のビタミンD受容体に対して親和性を示し<sup>14)</sup>、細胞核内に多く移行する<sup>15)</sup>ことが認められている (*in vitro*)。

また、表皮角化細胞の増殖抑制作用<sup>16)17)</sup>、分化誘導作用<sup>18)</sup>に加えIL-6産生抑制作用<sup>19)</sup>、リンパ球増殖抑制作用<sup>19)</sup>を有することが認められている (*in vitro*)。

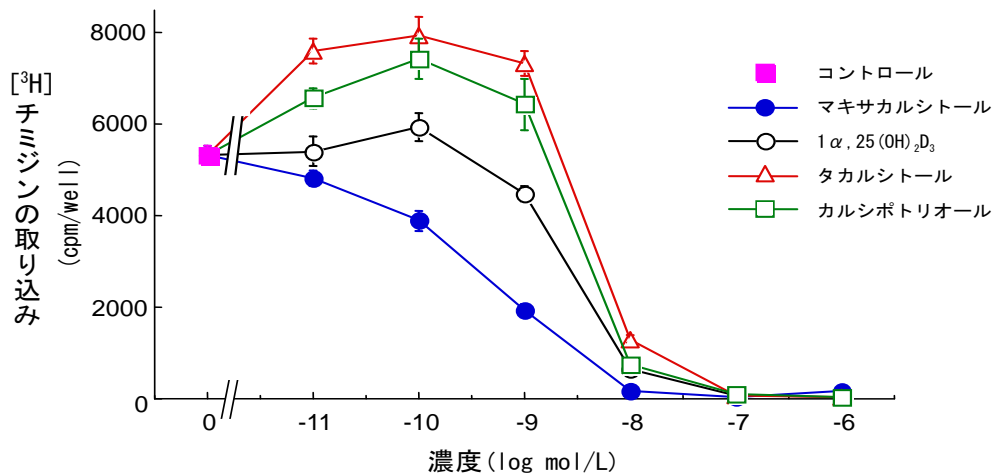
#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 表皮角化細胞に対する増殖抑制作用

- ・表皮角化細胞の増殖抑制 (*in vitro*) <sup>16)</sup>

方法：培養ヒト表皮角化細胞に各種被験薬（各 $10^{-11}$ ～ $10^{-6}$ mol/L）を添加し、4日間培養後、 $[^3\text{H}]$ チミジンを添加。さらに2日間培養後、細胞に取り込まれた $[^3\text{H}]$ チミジンを測定した。

結果：マキサカルシトールは $[^3\text{H}]$ チミジンの取り込みを濃度依存的に抑制し、表皮角化細胞の増殖を抑制することが確認された。



n=10 Mean±S.E.

マキサカルシトールの濃度依存性

p<0.001(Jonckheere の傾向性検定)

コントロール群対マキサカルシトール群(濃度  $10^{-10}$ ～ $10^{-6}$ mol/L 群)

p<0.001(Dunnett 検定)

マキサカルシトール群対他 3 薬剤群(各濃度毎で比較、Dunnett 検定)

対  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  群(濃度  $10^{-10}$ ～ $10^{-8}$ mol/L 群) : p<0.001

対  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  群(濃度  $10^{-6}$ mol/L 群) : p<0.001\*

対タカルシトール群(濃度  $10^{-11}$ ～ $10^{-7}$ mol/L 群) : p<0.001

対タカルシトール群(濃度  $10^{-6}$ mol/L 群) : p<0.01\*

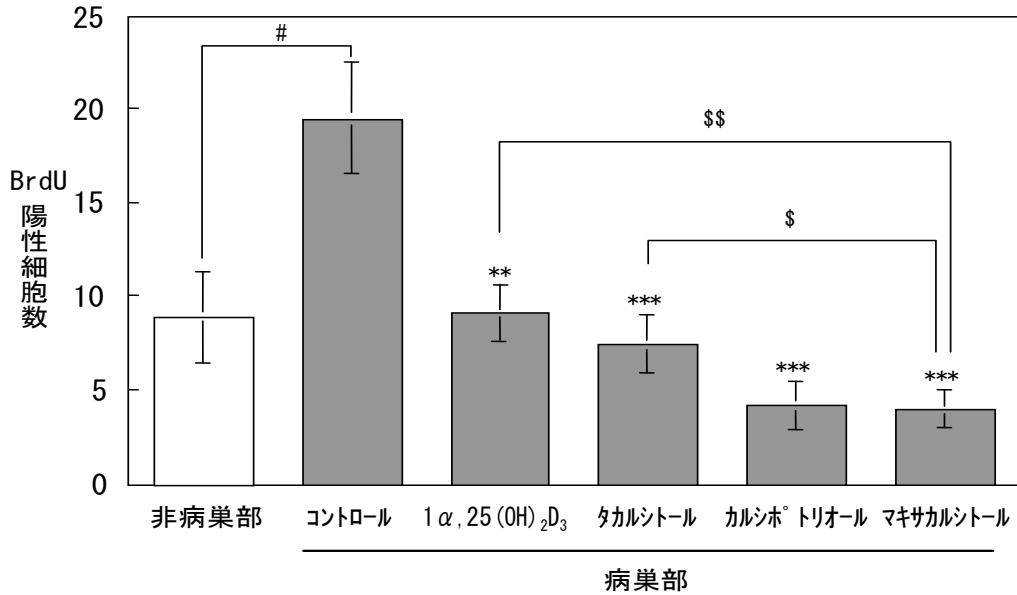
対カルシポトリオール群(濃度  $10^{-11}$ ～ $10^{-7}$ mol/L 群) : p<0.001

対カルシポトリオール群(濃度  $10^{-6}$ mol/L 群) : p<0.01\*

\* : マキサカルシトール高値

・乾癬病巣皮膚の表皮角化細胞の増殖抑制 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

方法：乾癬患者病巣部皮膚に各種被験薬（各 $10^{-7}$ mol/L）を添加し、1～2日間器官培養後、BrdUを添加。さらに1時間培養後、BrdU陽性細胞数を測定した。また、非病巣部皮膚について被験薬無添加で同様の操作を行った。結果：マキサカルシトールはBrdUの取り込みを有意に抑制し、乾癬病巣皮膚の表皮角化細胞の増殖を抑制することが確認された。



n=4 Mean±S.E.

非病巣部群対病巣部コントロール群

# : p<0.05(対応のある t 検定)

病巣部コントロール群対 4 薬剤処理群

\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001(Dunnett 検定)

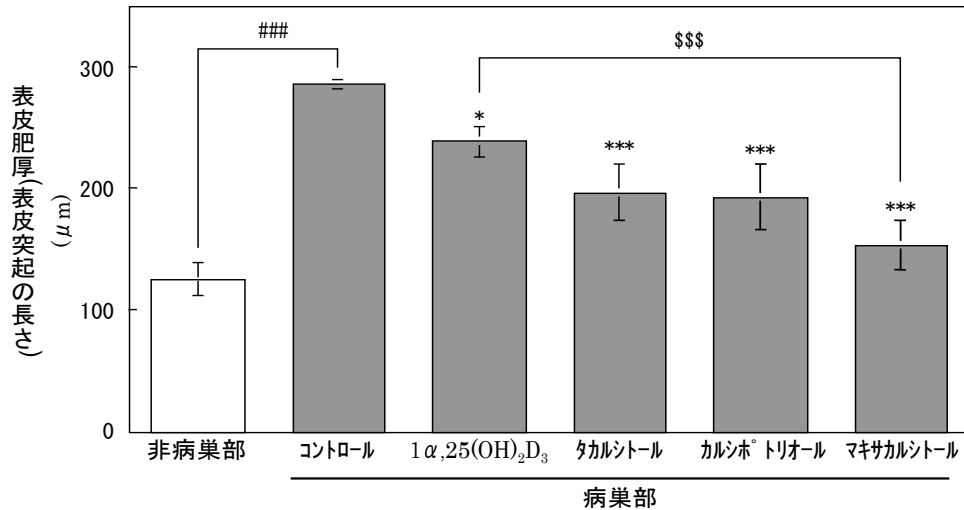
マキサカルシトール処理群対他 3 薬剤処理群

\$ : p<0.05、\$\$ : p<0.01(Dunnett 検定)

・乾癬病巣皮膚の表皮肥厚の抑制 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

方法：乾癬患者病巣部皮膚に各種被験薬（各 $2 \times 10^{-6}$ mol/L）を添加し、4日間器官培養後、表皮突起の長さを測定した。また、非病巣部皮膚について被験薬無添加で同様の操作を行った。

結果：マキサカルシトールは、乾癬病巣皮膚の表皮肥厚を有意に抑制した。



n=6 Mean±S.E.

非病巣部群対病巣部コントロール群

### : p<0.001(対応のある t 検定)

病巣部コントロール群対 4 薬剤処理群

\* : p<0.05、\*\*\* : p<0.001(Dunnett 検定)

マキサカルシトール処理群対他 3 薬剤処理群

\$\$\$ : p<0.001(Dunnett 検定)

・臨床薬理試験<sup>20)</sup>

方法：尋常性乾癬患者10例を対象に本剤を1日2回、適量（1回最高量5g）を連日外用し、4週後に皮膚生検を施行。細胞増殖能について検討した。

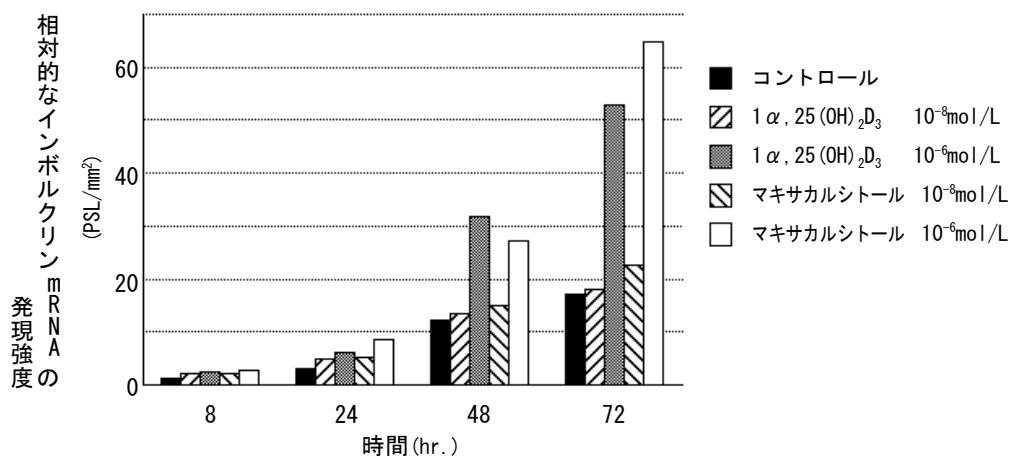
結果：細胞増殖能の指標であるS分画、G2M分画、BrdU標識指数、分裂指数、Ki-67抗原陽性細胞比率はいずれも有意な低下を示した（P= 0.006～0.014、Wilcoxon signed-rank test）。

2) 表皮角化細胞に対する分化誘導作用

- 表皮角化細胞におけるインボルクリン mRNA の発現促進 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

方法：培養ヒト表皮角化細胞に各種被験薬（各 $10^{-8}$ 、 $10^{-6}$ mol/L）を添加し、8、24、48、72時間後にインボルクリンmRNAの発現量を測定した。

結果：マキサカルシトールはインボルクリンmRNAの発現を促進し、表皮角化細胞の分化を誘導することが示唆された。



- 臨床薬理試験<sup>20)</sup>

方法：尋常性乾癬患者10例を対象に本剤を1日2回、適量（1回最高量5g）を連日外用し、4週後に皮膚生検を施行。細胞分化度について検討した。

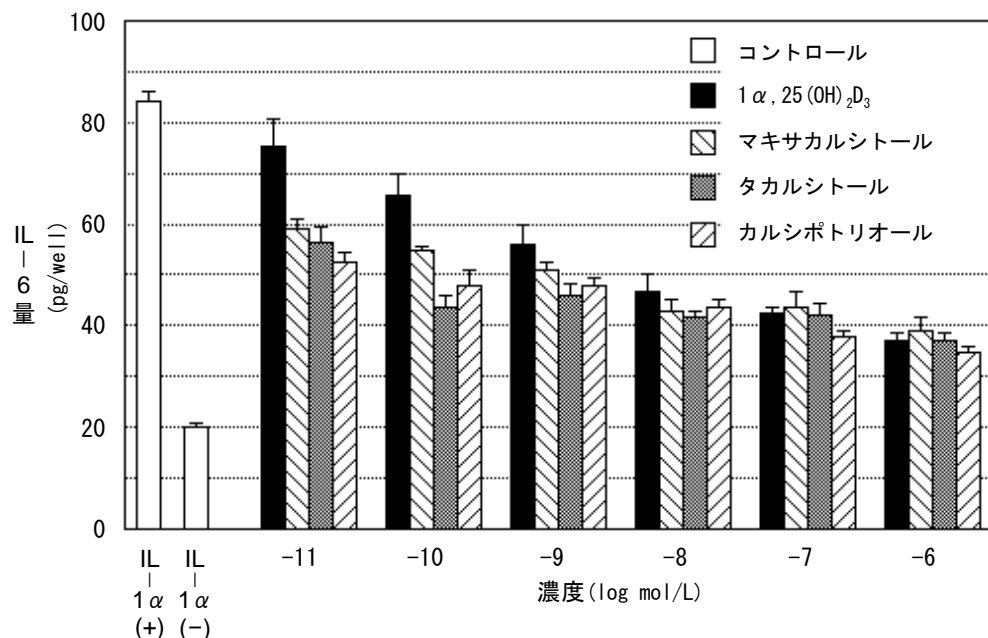
結果：細胞分化度の指標であるK1、K5、K10は有意に促進方向に変動し、また、ロリクリンが発現した症例も認められた（K1： $P=0.007$ 、K10： $P=0.018$ 、K5： $P=0.012$ 、Wilcoxon signed-rank test）。

3) サイトカイン、リンパ球等に対する作用

- ・表皮角化細胞における IL-6 の産生抑制 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

方法：培養ヒト表皮角化細胞にIL-1 $\alpha$ とともに各種被験薬 ( $10^{-11}$ ~ $10^{-6}$  mol/L) を添加し、24時間後の培地に含まれるIL-6量を測定した。

結果：マキサカルシトールは、IL-1 $\alpha$ 刺激による表皮角化細胞のIL-6の分泌を濃度依存的に抑制した。



n=5 Mean  $\pm$  S.E.

IL-1 $\alpha$ (-)群対コントロール(IL-1 $\alpha$ (+))群

p<0.001(対応のない t 検定)

マキサカルシトール群の濃度依存性

p<0.001(Jonckheere の傾向性検定)

コントロール(IL-1 $\alpha$ (+))群対マキサカルシトール群(濃度  $10^{-11}$ ~ $10^{-6}$ mol/L 群)

p<0.001(Dunnett 検定)

マキサカルシトール群対他 3 薬剤群(各濃度毎で比較、Dunnett 検定)

対 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  群(濃度  $10^{-11}$ mol/L 群) : p<0.05

対 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  群(濃度  $10^{-10}$ mol/L 群) : p<0.05

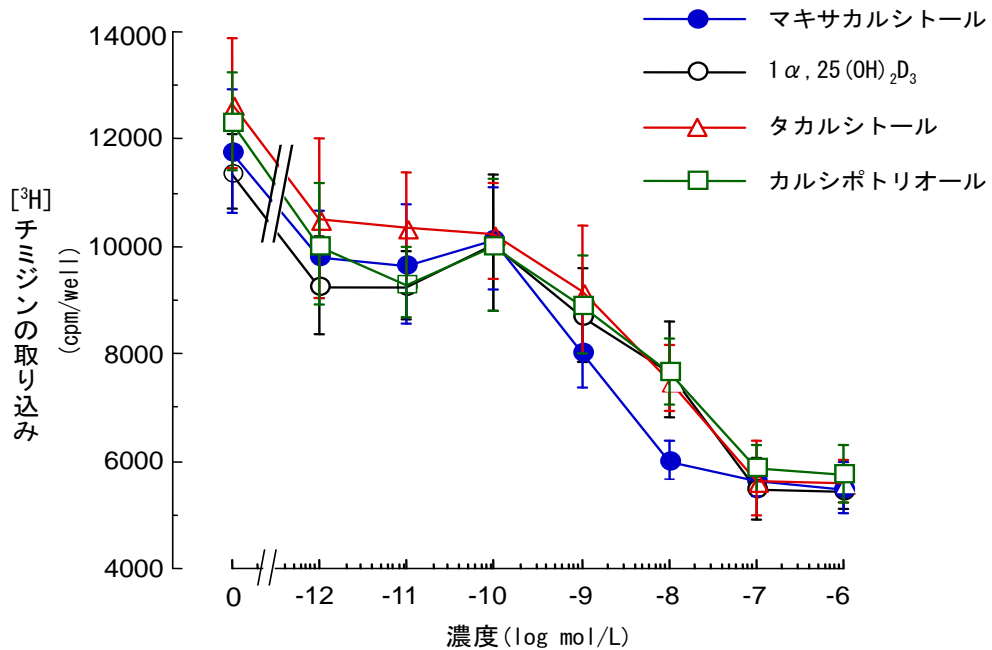
対 タカルシトール群(濃度  $10^{-10}$ mol/L 群) : p<0.05



・リンパ球の増殖抑制 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

方法：マウス脾臓より得たリンパ球分画をサクシニル・コンカナバリンAを含む培地に播種し、各種被験薬 (各 $10^{-12}$ ~ $10^{-6}$ mol/L) を添加。5日間培養後、 $[^3\text{H}]$ チミジンを添加し、さらに4時間培養後、細胞に取り込まれた $[^3\text{H}]$ チミジンを測定した。

結果：マキサカルシトールは、サクシニル・コンカナバリンAで刺激したマウスの脾臓リンパ球の増殖を濃度依存的に抑制した。



n=6 Mean±S.D.

コントロール群対マキサカルシトール群(濃度  $10^{-12}$ 、 $10^{-11}$ 、 $10^{-9}$ ~ $10^{-6}$ mol/L 群)

p<0.001(Dunnett 検定)

コントロール群対マキサカルシトール群(濃度  $10^{-10}$ mol/L 群)

p<0.01(Dunnett 検定)

マキサカルシトール群の濃度依存性

p<0.001(Jonckheere の傾向性検定)

・臨床薬理試験<sup>20)</sup>

方法：尋常性乾癬患者10例を対象に本剤を1日2回、適量 (1日最高量5g) を連日外用し、4週後に皮膚生検を施行。炎症細胞の推移について検討した。

結果：多形核白血球 ( $P=0.009$ 、Wilcoxon signed-rank test)、Tリンパ球 ( $P=0.026$  Wilcoxon signed-rank test) の浸潤は有意に軽減した。

#### 4) 生物学的同等性試験

##### ・マウス表皮細胞増殖抑制作用

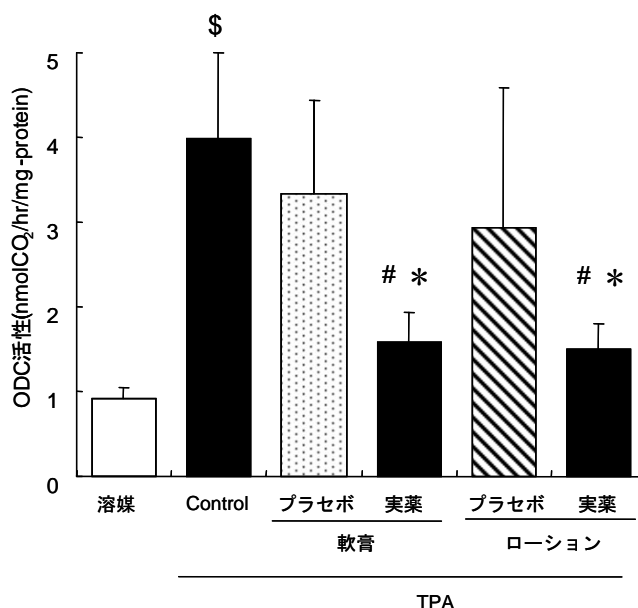
方法：雄性ヘアレスマウスを用い、1群12匹とした。被験製剤は、オキサロール軟膏プラセボ、オキサロール軟膏、オキサロールローションプラセボ、オキサロールローションとした。マウス背部皮膚（6 cm<sup>2</sup>: 1.5 cm×4 cm）にホルボールエステル（100 μmol/L アセトン溶液）を100 μL塗布した直後に被験製剤5 mgを塗布した。アセトン（溶媒群）あるいはホルボールエステルを塗布した4時間後にマウス背部皮膚を採取し、ornithine decarboxylase (ODC) 活性を測定した。

オキサロール軟膏とオキサロールローションの効力比較は、オキサロール軟膏塗布群及びオキサロールローション塗布群のODC活性の平均値の差の90%信頼区間がオキサロール軟膏塗布群のODC活性の平均値の±20%範囲内に収まる場合を生物学的に同等であると評価した。

結果：オキサロール軟膏及びオキサロールローションは、いずれもホルボールエステルによる表皮細胞のODC活性誘導を有意に抑制した。オキサロール軟膏プラセボ及びオキサロールローションプラセボによるODC活性誘導の抑制作用は認められなかった。

オキサロール軟膏塗布群及びオキサロールローション塗布群のODC活性の平均値の差の90%信頼区間（-0.307～0.148 nmol CO<sub>2</sub>/hr/mg-protein）は、オキサロール軟膏塗布群のODC活性の平均値の±20%範囲（-0.317～0.317 nmol CO<sub>2</sub>/hr/ mg-protein）内であった。以上から、オキサロール軟膏とオキサロールローションのマウス表皮細胞増殖抑制作用は生物学的に同等であった。

軟膏とローションの効力差の90%信頼区間： -0.307～0.148  
 軟膏の平均値の±20%： -0.317～0.317  
 (nmol CO<sub>2</sub>/hr/mg-protein)



#### ヘアレスマウス表皮細胞の ornithine decarboxylase 活性

平均値±標準偏差 (n=12)、

\$ : 溶媒との比較、# : Controlとの比較、\* : 各プラセボとの比較、いずれもP<0.05  
 Aspin-Welchのt検定及びDunnnettの多重比較検定

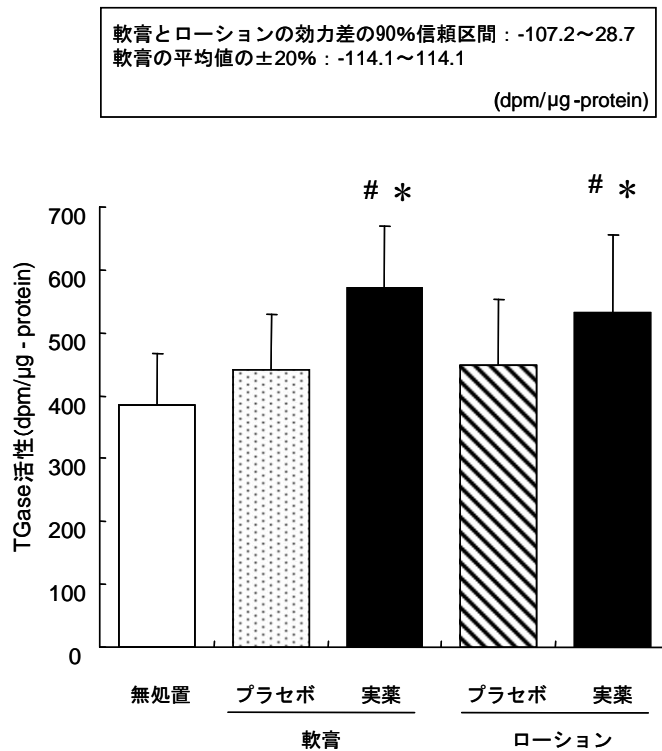
・マウス表皮細胞分化誘導作用

方法：雄性ヘアレスマウスを用い、1群16匹とした。被験製剤は、オキサロール軟膏プラセボ、オキサロール軟膏、オキサロールローションプラセボ、オキサロールローションとした。マウス背部皮膚（6 cm<sup>2</sup>：1.5 cm×4 cm）に、被験製剤5 mgを塗布9時間後にマウス背部皮膚を採取し、TGase活性を測定した。

オキサロール軟膏とオキサロールローションの効力比較は、オキサロール軟膏塗布群及びオキサロールローション塗布群のtransglutaminase活性の平均値の差の90%信頼区間がオキサロール軟膏塗布群のtransglutaminase活性の平均値の±20%範囲内に収まる場合を生物学的に同等であると評価した。

結果：オキサロール軟膏及びオキサロールローションは、いずれも表皮細胞のTGase活性を有意に亢進させた。オキサロール軟膏プラセボ及びオキサロールローションプラセボによるtransglutaminase活性誘導作用は認められなかった。

オキサロール軟膏塗布群及びオキサロールローション塗布群のtransglutaminase活性の平均値の差の90%信頼区間（-107.2～28.7 dpm/μg-protein）は、オキサロール軟膏塗布群のtransglutaminase活性の平均値の±20%範囲（-114.1～114.1 dpm/μg-protein）内であった。以上から、オキサロール軟膏とオキサロールローションのマウス表皮細胞分化誘導作用は生物学的に同等であった。



ヘアレスマウス表皮細胞の transglutaminase 活性

平均値±標準偏差 (n=16)

#：無処置との比較、\*：各プラセボとの比較、いずれも P<0.05  
 Dunnett の多重比較検定

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (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

<参考：海外データ><sup>2)</sup>

尋常性乾癬患者 4 例にマキサカルシトール軟膏（マキサカルシトールとして 50 $\mu$ g/g）4g を 1 日 1 回 3 日間塗擦したところ、Tmax は 1 日目 3.0 時間、3 日目 3.5 時間であった（軟膏）。

注）本剤の承認規格は 25 $\mu$ g/g 軟膏である。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

尋常性乾癬患者 126 例にオキサロール軟膏 1 回適量（7g まで）を 1 日 2 回 26 週間塗擦したところ、24 例に血清中マキサカルシトール（50.4~744.0pg/mL）を検出したが、他は検出限界（50pg/mL）以下であった<sup>4)</sup>（軟膏）。

注）本剤の 1 日使用量はマキサカルシトールとして 250 $\mu$ g（マキサカルシトール外用製剤として 10g）までである。

<参考：海外データ><sup>2)</sup>

尋常性乾癬患者 4 例にマキサカルシトール軟膏（マキサカルシトールとして 50 $\mu$ g/g）4g を 1 日 1 回 3 日間塗擦した試験において、以下のパラメータが得られた。

	Tmax(h)	Cmax(pg/mL)	AUC(pg·h/mL)	T1/2(h)
1 日目	3.0	591 $\pm$ 285	4177 $\pm$ 2369.1	3.9
3 日目	3.5	475 $\pm$ 188	2452 $\pm$ 1218	2.2

Mean  $\pm$  S.D.

注）本剤の承認規格は 25 $\mu$ g/g 軟膏である。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (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<sup>22)</sup>

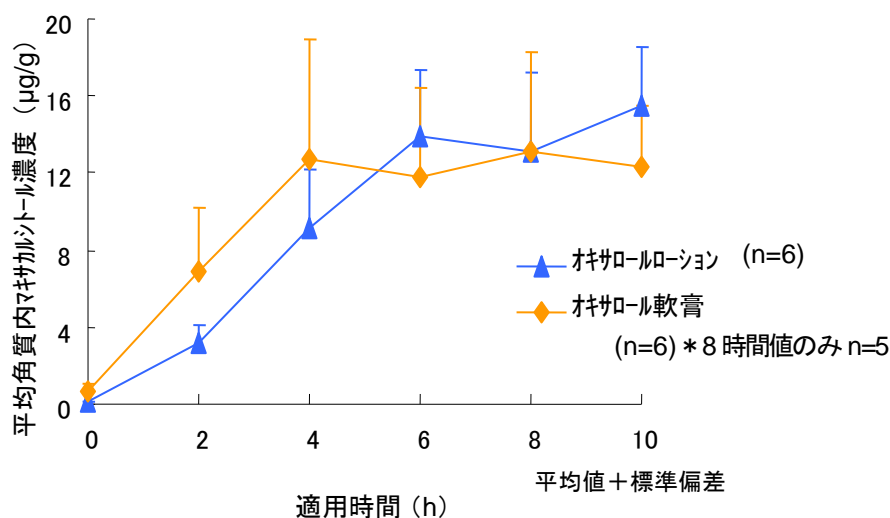
ラット、イヌ及びヒト血漿における0.2~20ng/mLの濃度での蛋白結合率はいずれの動物種においても97%以上と高かった。

3. 吸収

皮膚薬物動態試験<sup>23)</sup>

方法：健康成人男子12例（オキサロールローション群6例、オキサロール軟膏群6例）にオキサロールローションまたはオキサロール軟膏を塗布し、塗布0（塗布直後）、2、4、6、8及び10時間後に角質を剥離し、剥離した角質内のマキサカルシトール濃度を測定した。

結果：オキサロールローションは塗布後6時間以降、オキサロール軟膏は塗布後4時間以降において皮膚角質内薬物濃度が定常状態となった。



健康成人男子の皮膚におけるオキサロールローション及びオキサロール軟膏塗布後の平均皮膚角質内マキサカルシトール濃度

健康成人男子の皮膚におけるオキサロールローション及びオキサロール軟膏塗布後の平均皮膚角質内マキサカルシトール濃度

		塗布時間					
		0h	2h	4h	6h	8h	10h
オキサロールローション	平均	0.09659	3.116	9.089	13.93	13.07	15.51
	標準偏差	0.03600	0.964	3.095	3.38	4.10	3.09
オキサロール軟膏	平均	0.6792	6.867	12.78	11.81	13.06	12.31
	標準偏差	0.3914	3.286	6.19	4.56	5.16	3.14

皮膚角質内薬物濃度 (µg/g)

方法：12例の健康成人男子を対象とし、同一被験者にオキサロールローション及びオキサロール軟膏を塗布後、両薬剤の角質内濃度が定常状態である8時間時点の皮膚角質内薬物濃度を測定した。

結果：塗布後8時間の皮膚角質内薬物濃度の平均±標準偏差は、オキサロールローションが11.1673±3.1032µg/g、オキサロール軟膏が11.1323±3.4404µg/gと同様であった。

### 塗布後8時間の皮膚角質内薬物濃度の比較

治験薬	例数	Mean±SD*	Min~Max*	Med*	対数変換後	
					Mean	90%信頼区間
オキサロールローション	12	11.1673 ± 3.1032	6.8680~15.5200	11.4200	1.0318	/
オキサロール軟膏	12	11.1323 ± 3.4404	6.3560~17.8400	10.5085	1.0277	
差	12	0.0350 ± 2.6216	-5.5690~4.1900	-0.3800	0.0041	

\*: 値は皮膚角質内薬物濃度 (µg/g)

#### <参考>

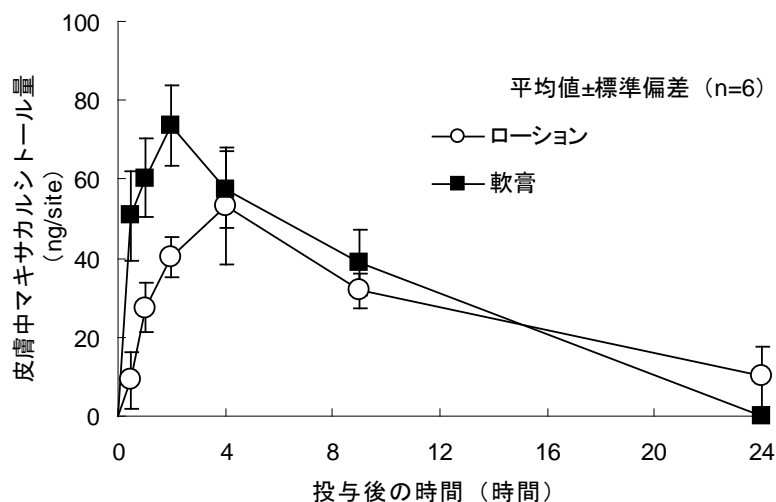
##### 経皮吸収性試験

##### 正常皮膚における経皮単回投与試験

**方 法:** 雄性ヘアレスマウスを用い、測定時点ごとに各群6匹とした。被験製剤は、オキサロールローション及びオキサロール軟膏とし、経皮投与は頸背部の皮膚にプラスチック製の枠(縦×横×高さ=1.6×2.5×1cm)を貼付し、枠内に被験製剤20mgを塗布した。投与直後(0時間)、0.5、1、2、4、9及び24時間後に、70%エタノールを浸したカット綿により投与部位の皮膚表面を拭き取った。その後、腹大静脈より採血し、投与部位の皮膚を採取した。採取した皮膚中のマキサカルシトール量及び製剤投与後の未吸収マキサカルシトール量及び血漿中濃度を測定した。

##### 結 果: ①皮膚中マキサカルシトール量推移及びみかけの吸収率

オキサロールローション投与後の皮膚中マキサカルシトール量は、オキサロール軟膏投与後のそれと比較して、投与初期では低く推移したものの、投与4時間後以降はほぼ同様に推移した。投与24時間後までの皮膚中マキサカルシトール量のAUCを比較すると、オキサロールローションではオキサロール軟膏に対して86.4%であった。また、投与24時間後までの製剤投与後の未吸収マキサカルシトール量から算出したみかけの吸収率はオキサロール軟膏で83.1%、オキサロールローションで75.8%であった。



##### オキサロールローション及びオキサロール軟膏の正常皮膚単回経皮投与時の投与部位皮膚中のマキサカルシトール量推移 (ヘアレスマウス)

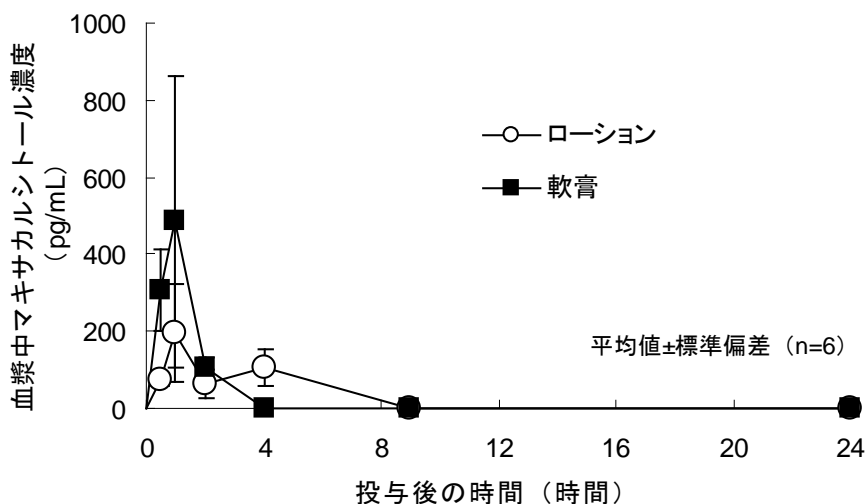
##### オキサロールローション及びオキサロール軟膏の正常皮膚単回経皮投与時の投与部位皮膚中の薬物動態学的パラメータ (ヘアレスマウス)

被験製剤	投与量 (mg/body)	投与期間 (時間)	Tmax <sup>a)</sup> (時間)	Cmax <sup>b)</sup> (ng/site)	AUC <sub>0→24<sup>a)</sup></sub>
オキサロールローション	20	24	4	53.38 ± 14.85	665.2
オキサロール軟膏	20	24	2	73.75 ± 10.18	769.8

a) 値は平均の推移から求めた、b) 平均±標準偏差 (n=6)

## ②血漿中マキサカルシトール濃度推移

オキサロールローション投与後の血漿中マキサカルシトール濃度は、オキサロール軟膏投与後のそれと比較してCmaxは低かったが、持続的に推移する傾向が認められた。投与24時間後までの血漿中マキサカルシトール濃度のAUCを比較すると、オキサロールローションではオキサロール軟膏に対して96.3%であった。



オキサロールローション及びオキサロール軟膏の正常皮膚単回経皮投与時の血漿中マキサカルシトール濃度推移 (ヘアレスマウス)

オキサロールローション及びオキサロール軟膏の正常皮膚単回経皮投与時の薬物動態学的パラメータ (ヘアレスマウス)

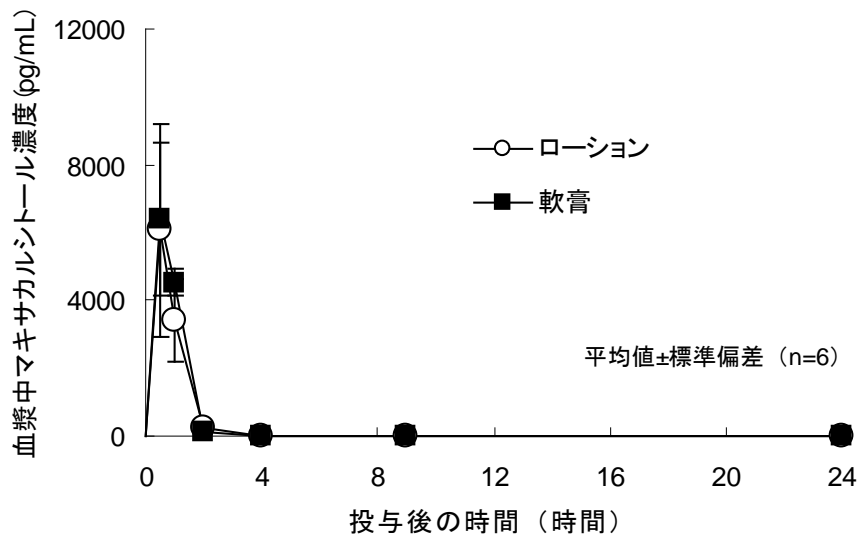
被験製剤	投与量 (mg/body)	投与期間 (時間)	Tmax <sup>a)</sup> (時間)	Cmax <sup>b)</sup> (pg/mL)	AUC <sub>0→24<sup>a)</sup></sub>
オキサロールローション	20	24	1	196.2 ± 127.0	647.5
オキサロール軟膏	20	24	1	484.7 ± 378.1	672.2

a) 値は平均の推移から求めた、b) 平均±標準偏差 (n=6)

## 損傷皮膚における経皮単回投与試験

方法：雄性ヘアレスマウスを用い、測定時点ごとに各群6匹とした。被験製剤は、オキサロールローション及びオキサロール軟膏とした。経皮投与は頸背部皮膚をメンディングテープにより10回ストリップした後、プラスチック製の枠（縦×横×高さ=1.6×2.5×1cm）を貼付し、枠内に被験製剤20mgを塗布した。投与0.5、1、2、4、9及び24時間後に腹大静脈より採血し、血漿中濃度を測定した。

結果：損傷皮膚における血漿中濃度は、正常皮膚と比較してオキサロールローション及びオキサロール軟膏とも顕著に増加したものの、オキサロールローション投与後の血漿中マキサカルシトール濃度推移は、オキサロール軟膏投与後のそれと近似していた。投与24時間後までの血漿中マキサカルシトール濃度のAUCを比較すると、オキサロールローションではオキサロール軟膏に対して87.0%であった。



オキサロールローション及びオキサロール軟膏の損傷皮膚単回経皮投与時の血漿中マキサカルシトール濃度推移 (ヘアレスマウス)

オキサロールローション及びオキサロール軟膏の損傷皮膚単回経皮投与時の薬物動態学的パラメータ (ヘアレスマウス)

被験製剤	投与量 (mg/body)	投与期間 (時間)	Tmax <sup>a)</sup> (時間)	Cmax <sup>b)</sup> (pg/mL)	AUC <sub>0-24</sub> <sup>a)</sup> (pg·hr/mL)
オキサロールローション	20	24	0.5	6068 ± 3118	5912
オキサロール軟膏	20	24	0.5	6403 ± 2271	6793

a) 値は平均の推移から求めた、b) 平均±標準偏差 (n=6)

<参考：海外データ><sup>21)</sup>

尋常性乾癬患者4例にマキサカルシトール軟膏(マキサカルシトールとして50µg/g) 4gを1日1回3日間塗擦した試験において、3日目の投与6時間後に拭き取った軟膏中の残存率は42.6%であった。

注) 本剤の承認規格は25µg/g軟膏である。

<参考>

雌雄ラットに[2β-<sup>3</sup>H]マキサカルシトール軟膏 3µg/kgを単回経皮投与したとき、投与24時間後の軟膏中の残存率は雄26.9%、雌10.7%であった<sup>24)</sup>。

雌雄ラットに[26-<sup>3</sup>H]マキサカルシトール軟膏 3µg/kgを単回経皮投与したとき、未変化体の全身循環血への移行率は投与量に対し雄5.5%、雌8.5%、吸収量に対しては雄6.4%、雌10.0%であった。以上のことから、全身循環血へ移行する未変化体は少なく、皮膚での代謝を受け消失するものと推察された<sup>25)</sup>。

#### 4. 分布

##### (1) 血液-脳関門通過性

<参考><sup>26)</sup>

ラット(雄)に[2β-<sup>3</sup>H]マキサカルシトール軟膏 3µg/kgを単回経皮投与(24時間後に拭き取り)した、投与1、4、24、48及び168時間後の組織中不揮発性放射能濃度は下記のとおりであった。



## ラット単回経皮投与における組織中不揮発性放射能濃度

組織/器官	組織中不揮発性放射能濃度 (pg eq./g または mL)				
	1時間	4時間	24時間	48時間	168時間
血漿	45 ± 20 (1.00)	87 ± 39 (1.00)	34 ± 7 (1.00)	13 ± 1 (1.00)	4 ± 3 (1.00)
血液	28 ± 14 (0.62)	60 ± 28 (0.69)	31 ± 6 (0.91)	16 ± 3 (1.23)	11 ± 1 (2.75)
大脳	10 ± 5 (0.22)	17 ± 9 (0.20)	8 ± 2 (0.24)	4 ± 1 (0.31)	12 ± 16 (3.00)
小脳	10 ± 5 (0.22)	18 ± 9 (0.21)	10 ± 3 (0.29)	5 ± 2 (0.38)	4 ± 1 (1.00)
延髄	12 ± 8 (0.27)	22 ± 11 (0.25)	11 ± 5 (0.32)	6 ± 1 (0.46)	6 ± 0 (1.50)
脳下垂体	56 ± 28 (1.24)	83 ± 40 (0.95)	45 ± 6 (1.32)	N.D. (—)	N.D. (—)

平均値±標準偏差 (n=4) N.D.は検出限界未満。( )内は血漿平均値の比。  
—: 組織中濃度が検出限界未満のため算出不能。

### (2) 血液—胎盤関門通過性

<参考>

妊娠ラットに[2β-<sup>3</sup>H] マキサカルシトール軟膏 3 μg/kg を単回経皮投与したとき、胎児中に未変化体が検出されたが、投与 24 時間後には定量限界未満となった<sup>27)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

<参考>

分娩 10 日目の哺育中のラットに[2β-<sup>3</sup>H] マキサカルシトール 1 μg/kg を単回静脈内投与したとき、不揮発性放射能の血漿中濃度の AUC に対する乳汁中濃度の AUC の比は、87.1%であり、乳汁中移行が示唆された<sup>28)</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

<参考>

雄性ラットに[26-<sup>3</sup>H]マキサカルシトール軟膏 1μg/kg を単回経皮投与したときの皮膚のマイクロオートラジオグラムでは、放射能は角質層に最も高濃度に分布し、次に顆粒層、有棘層、基底層に高く分布していた。さらに顆粒層、有棘層、基底層では細胞核内に放射能分布が認められ、これらの組織の細胞核に分布して薬効を発揮するものと推察された<sup>29)</sup>。

また、雄性ラットに[2β-<sup>3</sup>H]マキサカルシトール軟膏 3μg/kg を単回経皮投与したとき、投与部位皮膚以外の組織においては回腸下部ならびに肝臓に比較的高濃度に分布していた<sup>26)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

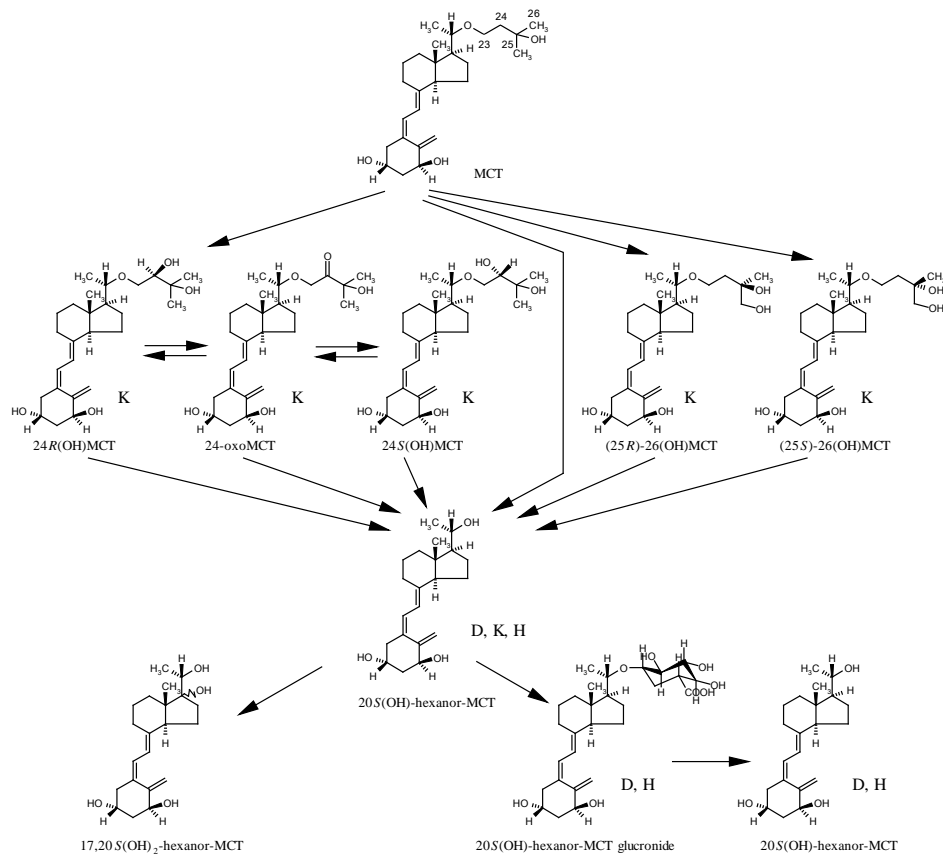
代謝部位：皮膚、肝臓

代謝経路（推定）：

ラット及びイヌに経皮投与されたマキサカルシトール (MCT) は、直接 22 位と 23 位の間で開裂し、20S (OH)-hexanor-MCT へと代謝されるか、側鎖が酸化され、24R (OH)MCT、(25R)-26(OH)MCT あるいは(25S)-26(OH) MCT となった後 22 位で開裂し、20S (OH)-hexanor-MCT へと代謝されると推定した。さらに 20S (OH)-hexanor-MCT はそのグルクロン酸抱合体に代謝され、ラットでは主に胆汁中に、イヌでは胆汁及び尿中に排泄されるものと考えられた。なお、胆汁中に排泄された 20S (OH)-hexanor-MCT のグルクロン酸抱合体は消化管内で加水分解を受け、20S (OH)-hexanor-MCT として糞中に排泄されるものと考えられた。

また、ヒトケラチノサイトを用いた *in vitro* 試験においても、培養液中に側鎖開裂型代謝物 20S(OH)-hexanor-MCT 及び側鎖酸化型代謝物 24R(OH)MCT、24S(OH)MCT、24-oxoMCT、(25R)-26(OH)MCT 及び(25S)-26(OH)MCT が認められたことから、ヒトケラチノサイトにおいてもラット及びイヌと同様な経路で側鎖酸化あるいは開裂反応を受け、20S(OH)-hexanor-MCT へ代謝されると推定した。

標識体を投与したヒトから得た血清、尿、糞を分析した結果、血清中に 20S(OH)-hexanor-MCT 及びそのグルクロン酸抱合体と推定される代謝物が存在し、尿中に 20S(OH)-hexanor-MCT のグルクロン酸抱合体が排泄されると考えられた。ヒトにおいてもラット及びイヌと同様な経路で側鎖酸化あるいは開裂し、20S(OH)-hexanor-MCT へ代謝されるものと推察される。



ラットでは上記代謝物すべて同定。イヌでは D を付した 2 つの代謝物について推定。ヒトケラチノサイトでは K を付した代謝物について同定。ヒトにおいては H を付した代謝物について推定。

### マキサカルシトール (MCT) の推定代謝経路 (ラット、イヌ及びヒト)

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種<sup>30)</sup>

ラット腎ミトコンドリアを用いた代謝試験 (*in vitro*) において、マキサカルシトールは活性型ビタミン D<sub>3</sub> の代謝酵素である CYP24 により代謝されると考えられた。ヒト P450 発現系を用いた代謝試験 (*in vitro*) において、マキサカルシトールは CYP3A4 によって代謝された。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

#### (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

尿中及び糞中

<参考> (海外データ) <sup>21)</sup>

尋常性乾癬患者4例に[2β-<sup>3</sup>H]マキサカルシトール 50 µg/g軟膏を塗布した試験において、尿中及び糞中に放射能を認めた。

注) 本剤の承認規格は25µg/g軟膏である。

#### (2) 排泄率

<参考> (海外データ) <sup>21)</sup>

尋常性乾癬患者4例に[2β-<sup>3</sup>H]マキサカルシトール 50 µg/g軟膏を塗布した試験において、塗擦168時間までに排泄された放射能は、尿中に投与量の15.2%、糞中に11.4%であった。血清中には未変化体及びO-脱アルキル体が認められたが、尿及び糞中には未変化体は認められなかった。

注) 本剤の承認規格は25µg/g軟膏である。

<参考> <sup>24)</sup>

雌雄ラットに[2β-<sup>3</sup>H]マキサカルシトール軟膏3µg/kgを単回経皮投与したとき、投与168時間後までの尿中排泄率は雄9.3%、雌15.9%、糞中排泄率は雄45.5%、雌64.5%、呼気中排泄率は雄1.5%、雌1.2%であった。高率な糞中への排泄は高い胆汁中排泄によるものと考えられた。

#### (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

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）

過敏症の既往歴のある患者について、ステロイド外用剤、類薬（カルシポトリオール含有軟膏）の使用上の注意を参考にして設定した。これまでの臨床試験において、アレルギー反応、アナフィラキシー反応の発現が疑われた症例は認められていないが、使用中にその発現が疑われた場合には直ちに中止し、再使用は避けること。

＜本剤の成分＞

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

有効成分		マキサカルシトール
添 加 物	軟 膏	白色ワセリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、無水エタノール
	ローション	無水エタノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、モノステアリン酸バチル、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン、ジブチルヒドロキシトルエン、L-アルギニン、1,3-ブチレングリコール、カルボキシビニルポリマー、ジイソプロパノールアミン

### 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

(1) 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者 [本剤の投与によりさらに血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。]

(2) 腎機能が低下している患者 [血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。]

（解説）

(1) オキサロール軟膏において、高カルシウム血症の副作用が集積されたことから、高カルシウム血症及びそのリスクファクターを有する患者に対しては、慎重に投与するよう設定した。

(2) オキサロール軟膏において、高カルシウム血症及び血中カルシウム値上昇を伴った急性腎不全を発現した症例の患者背景から、腎機能が低下している患者に比較的高い発現傾向が見られたため、リスクファクターとして設定した（平成16年7月21日付事務連絡に基づく改訂）。

## 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>誘導体制剤であり、血中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、急性腎不全の報告があるため、本剤の使用に際しては、**血中カルシウム値及び腎機能**（血中クレアチニン、BUN等）の**検査**を定期的（開始2～4週後に1回、その後は適宜）に行うこと。なお、正常域を超えた場合には減量又は使用を中止すること。
- (2) 皮疹が広範囲にある場合や、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では、高カルシウム血症が発現しやすく、急性腎不全に至る可能性もあるため、本剤を**少量**から**使用開始**し、観察を十分に行い、**血中カルシウム値及び腎機能の検査**を定期的に行うこと。
- (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、漫然と使用を継続しないこと。
- (4) 本剤の密封療法（ODT）における安全性は確立していない。

（解説）

- (1) オキサロール軟膏の長期外用試験において、皮膚状態が悪く外用量の多くなる治療開始初期に血中カルシウム値の上昇が認められた。また、市販後に高カルシウム血症の副作用が集積され、この内、急性腎不全に至った症例も含まれていた。これらの症例では、血中カルシウム値を定期的に検査せずに長期間使用しているケースもあった。以上のことから、オキサロール軟膏では、血中カルシウム値、腎機能の検査を行うよう注意を設定した（平成16年7月21日付事務連絡に基づく一部改訂）。
- (2) オキサロール軟膏において、高カルシウム血症あるいは急性腎不全に至った症例が集積されており、それらの患者背景から、皮膚の状態や使用方法が副作用発現のリスクファクターと考えられたため、特にこれらの患者へは少量から使用開始し、定期的に検査を行う注意を設定した（平成16年7月21日付事務連絡に基づく改訂）。
- (3) 副作用の発現を予防するため、症状の改善が認められない患者に長期にわたり漫然と使用されることを防ぐため設定した。
- (4) 密封療法での本剤の使用経験はなく、安全性は確立していない。使用方法は単純塗擦とする。

## 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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>ビタミンD及びその誘導体</b> 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 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
<b>PTH 製剤</b> テリパラチド		
<b>カルシウム製剤</b> 乳酸カルシウム水和物 炭酸カルシウム 等		本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。

(解説)

### ビタミンD及びその誘導体

高カルシウム血症が発現した症例で、カルシトリオール等のビタミンD製剤を併用している症例が報告されている。マキサカルシトールは活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体であり、ビタミンD及びその誘導体と同様に血清カルシウム値を上昇させる作用がある。したがって、外用または経口によりこれらの薬剤を併用すると高カルシウム血症が発現することがある。

### PTH製剤

マキサカルシトールと遺伝子組換えヒト副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤 (テリパラチド (遺伝子組換え)) との具体的な相互作用を示す報告はないが、相加的に血清カルシウム値が上昇し高カルシウム血症があらわれる可能性がある。

### カルシウム製剤

高カルシウム血症が発現した症例で、炭酸カルシウム製剤を併用している症例が報告されている。マキサカルシトールは他のビタミンD及びその誘導体と同様に腸管でのカルシウムの吸収を促進させる作用があることから、併用により高カルシウム血症が起こることがある。

上記の薬剤の薬理作用及び高カルシウム血症を発現した症例の患者背景から、ビタミンD及びその誘導体、PTH製剤、カルシウム製剤との併用が副作用発現のリスクファクターと考えられたため、これらの薬剤との併用には注意するよう設定した。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### [軟膏]

効能追加時までの臨床試験840例において、副作用は100例 (11.9%) に152件認められた。主な副作用は、掻痒27件 (3.2%)、皮膚刺激21件 (2.5%)、紅斑19件 (2.3%) 等であった。(掌蹠膿疱症・効能追加時)

市販後調査における安全性評価対象例812例において、副作用は61例 (7.5%) に86件認められた。主な副作用は、血中カルシウム増加19件 (2.3%)、BUN増加8件 (1.0%)、Al-P増加6件 (0.7%)、高カルシウム血症6件 (0.7%) 等であった。(再審査終了時)

#### [ローション]

承認時までの臨床試験86例において、副作用は10例 (11.6%) に14件認められた。主な副作用は、皮膚刺激4件 (4.7%)、湿疹、紅斑、皮膚剥脱各2件 (2.3%) 等であった。(剤形追加時)

(解説)

それぞれの剤形において発現した因果関係の否定できない有害事象について頻度の高い順に示した。

### (2) 重大な副作用と初期症状

1) **高カルシウム血症 (0.4%)** : 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 (口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等) 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、血中カルシウム値、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。

2) 急性腎不全（頻度不明）：血中カルシウム増加を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血中カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

1) 高カルシウム血症（0.4%）：

オキサロール軟膏の市販後における高カルシウム血症の副作用報告のうち、重篤な症例（担当医師が重篤と判断した症例又は血中カルシウム値15.0mg/dL以上）が報告されたため、本項に「高カルシウム血症」を記載した（平成14年7月10日付医薬安発第0710001号に基づく改訂）。報告された副作用症例は、全て投与中止又は輸液等の処置により高カルシウム血症及び高カルシウム血症の症状（口渇、倦怠感、食欲不振等）は改善している。

本剤は活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体制剤であり、血中カルシウム値を上昇させる作用がある。特に広範囲に本剤を使用されている場合には血中カルシウム値を定期的に検査し、高カルシウム血症の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には使用を中止し、必要に応じて輸液等の処置を行う。また、1日の使用量はマキサカルシトールとして250μg（マキサカルシトール外用製剤として10g）までとし、患部のみに使用すること。

2) 急性腎不全（頻度不明）：

オキサロール軟膏の市販後における腎機能異常（クレアチニン増加、BUN増加）の副作用報告のうち、腎不全の症例が報告されたため、本項に「急性腎不全」を記載した（平成14年7月10日付医薬安発第0710001号に基づく改訂）。報告された副作用症例は腎前性の急性腎不全であり、投与を中止し、輸液等の処置により改善されている。急性腎不全は高カルシウム血症に伴い発現しており、血中カルシウム値の定期的検査や高カルシウム血症を疑う症状（口渇、倦怠感、食欲不振等）がみられた場合には腎機能も測定することが望ましいと考えられる。急性腎不全が認められた場合には、本剤の使用を中止し、必要に応じ急性腎不全及び高カルシウム血症に対する処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	1%以上又は頻度不明※	0.1～1%未満	0.1%未満
皮膚	掻痒、皮膚刺激、紅斑	発疹、湿疹、接触性皮膚炎、水疱、腫脹、疼痛、皮膚剥脱	毛包炎、色素沈着、びらん、浮腫、熱感
腎臓	尿路結石※	尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、BUN増加	増殖性糸球体腎炎
代謝	血中カルシウム増加	血中リン増加、Al-P増加、CK（CPK）増加、尿中ブドウ糖陽性	血中アルブミン減少、血中カリウム減少
消化器			口渇、食欲不振、びらん性胃炎
肝臓		γ-GTP増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、血中ビリルビン増加	尿中ウロビリリン陽性
血液		白血球数減少、白血球数増加	血小板数減少
筋・骨格系			背部痛

※自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 軟膏

	特別調査* 1	軟膏承認時と ローション剤 剤形追加時の計*2	掌蹠膿疱症 効能追加時*2	合計
調査症例数	812	650	190	1652
副作用発現例数	61	86	14	161
副作用発現率 (%)	7.51	13.2	7.4	9.75
副作用発現件数	86	133	19	238
<b>副作用等の種類</b>	<b>発現症例数 (件数) 率 (%)</b>			
血液およびリンパ系障害	0	3	0	3 (0.18)
白血球増加症	0	2	0	2 (0.12)
白血球減少症	0	1	0	1 (0.06)
肝胆道系障害	1	0	0	1 (0.06)
肝障害	1	0	0	1 (0.06)
眼障害	0	0	3	3 (0.18)
眼瞼紅斑	0	0	1	1 (0.06)
眼瞼浮腫	0	0	1	1 (0.06)
眼瞼そう痒症	0	0	1	1 (0.06)
胃腸障害	0	0	1	1 (0.06)
びらん性胃炎	0	0	1	1 (0.06)
全身障害および投与局所様態	2	22	4	28 (1.69)
適用部位刺激感	2	18	2	22 (1.33)
適用部位疼痛	0	3	0	3 (0.18)
適用部位そう痒感	0	1	1	2 (0.12)
熱感	0	1	0	1 (0.06)
口渇	0	1	0	1 (0.06)
適用部位腫脹	0	1	1	2 (0.12)
感染症および寄生虫症	0	1	0	1 (0.06)
毛包炎	0	1	0	1 (0.06)
臨床検査	38	36	7	81 (4.90)
血中非抱合ビリルビン増加	1	0	0	1 (0.06)
血中カルシウム減少	1	0	0	1 (0.06)
血中クレアチニン減少	1	0	0	1 (0.06)
血中リン減少	1	0	0	1 (0.06)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	4	0	7 (0.42)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1	7 (0.42)
血中アルブミン減少	0	1	0	1 (0.06)
血中ビリルビン増加	0	2	0	2 (0.12)
血中カルシウム増加	19	16	0	35 (2.12)
血中アラチンホスホキナーゼ増加	0	1	1	2 (0.12)
血中クレアチニン増加	5	1	0	6 (0.36)
血中尿素増加	8	0	0	8 (0.48)
血中カリウム減少	0	0	1	1 (0.06)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	7	0	9 (0.54)
尿中ブドウ糖陽性	0	1	2	3 (0.18)
白血球数減少	1	0	1	2 (0.12)
白血球数増加	0	0	1	1 (0.06)
血中リン増加	5	3	0	8 (0.48)
尿中蛋白陽性	1	2	0	3 (0.18)
尿中ウロビリルン陽性	0	1	0	1 (0.06)
血中アルカリホスファターゼ増加	6	3	0	9 (0.54)



	特別調査*	軟膏承認時と ローション剤 剤形追加時の計 *2	掌蹠膿疱症 効能追加時 *2	合計
<b>副作用等の種類</b>	<b>発現症例数（件数）率（%）</b>			
代謝および栄養障害	6	1	0	7 (0.42)
食欲不振	0	1	0	1 (0.06)
高カルシウム血症	6	0	0	6 (0.36)
筋骨格系および結合組織障害	0	1	0	1 (0.06)
背部痛	0	1	0	1 (0.06)
腎および尿路障害	2	1	0	3 (0.18)
尿管結石	2	0	0	2 (0.12)
増殖性糸球体腎炎	0	1	0	1 (0.06)
皮膚および皮下組織障害	17	37	4	58 (3.51)
乾癬	1	0	0	1 (0.06)
水疱	1	1	0	2 (0.12)
接触性皮膚炎	5	2	1	8 (0.48)
湿疹	0	1	0	1 (0.06)
紅斑	3	17	1	21 (1.27)
そう痒症	0	24	0	24 (1.45)
発疹	3	2	0	5 (0.30)
丘疹	1	0	0	1 (0.06)
皮膚びらん	0	1	0	1 (0.06)
皮膚剥脱	3	7	1	11 (0.67)
皮膚刺激	1	0	1	2 (0.12)
色素沈着障害	0	1	0	1 (0.06)

\*1：MedDRA/J V.9.1

\*2：同一症例に同一副作用が複数回発現した場合は1件として集計した（MedDRA/J V.9.0）

## ローション

	承認時
調査症例数	86
副作用発現例数	10
副作用発現率（%）	11.6
副作用発現件数	14
<b>副作用等の種類</b>	<b>発現症例数（件数）率（%）*</b>
全身障害および投与局所様態	3 (3.5)
適用部位刺激感	3 (3.5)
臨床検査	1 (1.2)
血小板数減少	1 (1.2)
白血球数減少	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	6 (7.0)
水疱	1 (1.2)
接触性皮膚炎	1 (1.2)
湿疹	2 (2.3)
紅斑	1 (1.2)
手掌紅斑	1 (1.2)
皮膚剥脱	2 (2.3)
皮膚刺激	1 (1.2)

\*：同一症例に同一副作用が複数回発現した場合は1件として集計した（MedDRA/J V.9.0）

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】** 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ため、使用が過度にならないよう注意すること。

(解説)

高齢者では一般的に肝機能、腎機能など生理機能や皮膚のバリア機能が低下していることも多いことから設定した。

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は使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には、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使用すること。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)では胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。]
- (2) 授乳婦には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。[周産期及び授乳期の静脈内投与試験(ラット)において、1.1µg/kg/日投与で出生児に体重増加抑制がみられた。また、分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告がある。]

(解説)

- (1) 妊婦、産婦、授乳婦等を対象とした臨床試験は実施されておらず、妊娠中の安全性は確立していないこと、尋常性乾癬等の角化異常症は慢性の疾患であり長期外用が必要とされること。また、ラットの妊娠前、妊娠初期、ラット及びウサギの胚・胎児発生に及ぼす影響を経皮投与で確認したところ、催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて胎児移行性が認められたことから設定した。
- (2) 授乳婦を対象とした臨床試験は実施されておらず、授乳中の安全性は確立していない。周産期及び授乳期の静脈内投与試験(ラット)で出生児に体重増加抑制が観察された。また、分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告があったことを考慮して設定した。

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(軟膏は使用経験が少なく、ローションは使用経験がない)。

(解説)

再審査期間中に実施した小児及び長期使用に関する特別調査において、軟膏を15歳未満の小児等へ投与された例があることから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13.過量投与

#### 徴候・症状

高カルシウム血症の主な症状は、口渇、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。血中カルシウム値、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。

(解説)

本剤を過量投与した場合に、高カルシウム血症が発現することが考えられるため、高カルシウム血症に関する具体的な症状のうち、患者が自覚できる代表的な徴候及び処置方法について記載した。

### 14.適用上の注意

#### (1) 使用部位

- 1) 本剤は患部にのみ使用し、正常皮膚部位には使用しないこと。
- 2) 皮膚以外の部位（眼、粘膜）には使用しないこと。

#### (2) 使用時

本剤に触れた手で傷口等に触れないように注意すること。

#### (3) 使用后

本剤塗布後は手をよく洗うこと。

#### (4) 薬剤交付時

誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手のとどかない所に保存させること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診するなど、適切な処置を受けるよう指導すること（「過量投与」の項参照）。

(解説)

- (1) オキサロール軟膏の臨床試験において、外用部位周囲の正常皮膚に膜状の落屑が発現したこと、また、手に残っていた薬剤が、使用後に正常皮膚部位に付着したことにより発現したと考えられる発赤、落屑もみられていることから、患部にのみ使用するようになど外用剤としての一般的な注意を考慮して設定した。
- (2) 損傷皮膚ラットにおける単回経皮投与試験結果より、損傷皮膚においては、正常皮膚に比べ吸収率が高く全身への移行が早いことから記載した。
- (3) 上記(1)と同様の理由により設定した。
- (4) 本剤を誤って内服した場合には過量投与と同様の副作用の発現が予想される。本剤の誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管には十分留意するように注意喚起し、高カルシウム血症等の発現を未然に回避するために設定した。

## 15. その他の注意

- (1) 光苛酷試験において、本剤は紫外線（太陽光線を含む）により分解された。
- (2) がん原性試験においてラット（F344/DuCrj）に1日1回24ヵ月間経皮投与した結果、副腎において褐色細胞腫の発生頻度が増加した。一部、副腎被膜への浸潤を示す例が認められたが、副腎近隣組織への浸潤や遠隔転移を示すものはなかった。また、マウスでは1日1回18ヵ月間経皮投与で発がん性は認められなかった。

（解説）

- (1) 一般にビタミンD誘導体は光に対して不安定であること、本剤の光安定性試験結果を考慮して設定した。
- (2) 副腎髄質腫瘍の発生はラットに多くみられ、がん原性試験に用いたF344系ラットは好発系とされている。一方、血中カルシウム値を上昇させる酢酸レチノールやキシリトールを2年間ラットに投与することにより、褐色細胞腫あるいは副腎髄質細胞の過形成の発生が増加することが報告されている。本剤のラット（F344/DuCrj）がん原性試験において観察された副腎の褐色細胞腫及び髄質細胞の過形成の発生例数の増加は、ビタミンD誘導体である本剤により血中カルシウム値が上昇したためと考えられる。このような所見はF344系のラットに特異的に発症しやすいものと考えられる。

## 16. その他

## 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<sup>31) 32)</sup>

試験項目	動物種(n/群)	投与経路	用量	結果
一般症状及び行動に及ぼす影響				
一般症状 (Irwin 法)	マウス(5)	経皮	1.1、11、110 µg/kg	影響なし
中枢神経系に及ぼす影響				
自発運動量 (Animex 法)	マウス(10)	静脈内	1、10、100 µg/kg	影響なし
Barbital 睡眠	マウス(10)	静脈内	1、10、100 µg/kg	影響なし
抗痙攣作用 (最大電撃痙攣法)	マウス(10)	静脈内	1、10、100 µg/kg	作用なし
鎮痛作用(酢酸 writhing 法)	マウス(10)	静脈内	1、10、100 µg/kg	作用なし
体温	マウス(10)	静脈内	1、10、100 µg/kg	影響なし
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響				
摘出回腸				
単独作用	モルモット(8)	<i>in vitro</i>	1、3、10、30 µmol/L	≥ 10 µmol/L で自発収縮の抑制
回腸縦走筋				
Acetylcholine 収縮	モルモット(8)	<i>in vitro</i>	3、10、30 µmol/L	≥ 10 µmol/L で抑制
Histamine 収縮	モルモット(7~8)	<i>in vitro</i>	3、10、30 µmol/L	≥ 10 µmol/L で抑制
BaCl <sub>2</sub> 収縮	モルモット(8)	<i>in vitro</i>	3、10、30 µmol/L	≥ 10 µmol/L で抑制
KCl 収縮	モルモット(7~8)	<i>in vitro</i>	3、10、30 µmol/L	≥ 10 µmol/L で抑制
Caffeine 収縮	モルモット(6)	<i>in vitro</i>	30 µmol/L	抑制
CaCl <sub>2</sub> 収縮	モルモット(6)	<i>in vitro</i>	30 µmol/L	抑制
胸部大動脈標本				
単独作用	モルモット(7)	<i>in vitro</i>	3、10、30 µmol/L	作用なし
Norepinephrine 収縮	モルモット(5)	<i>in vitro</i>	3、10、30 µmol/L	影響なし
KCl 収縮	モルモット(5)	<i>in vitro</i>	3、10、30 µmol/L	影響なし
気管標本				
単独作用	モルモット(5)	<i>in vitro</i>	3、10、30 µmol/L	作用なし
呼吸・循環器系に及ぼす影響				
血圧	麻酔イヌ(5)	静脈内	1、10、100 µg/kg	影響なし
心拍数				
左心室内圧				
左心室内圧最大上昇速度				
大動脈血流量				
腎血流量				
大腿動脈血流量				
呼吸数				
心電図				
消化器系に及ぼす影響				
小腸輸送能 (BaSO <sub>4</sub> 輸送能)	マウス(10)	静脈内	1、10、100 µg/kg	影響なし

試験項目	動物種(n/群)	投与経路	用量	結果
水及び電解質代謝に及ぼす影響				
尿量	ラット(8)	経皮	0.11、1.1、11、110 µg/kg	影響なし
尿pH				
尿浸透圧				
尿中Na排泄量				
尿中K排泄量				
尿中Cl排泄量				
尿中Ca排泄量				
尿中IP排泄量				
尿中Ca濃度				
尿中IP濃度				
血清Ca濃度				
血清IP濃度				
その他				
血小板凝集				
凝集惹起作用	イヌ(6)、ヒト(4)	<i>in vitro</i>	3、10、30 µmol/L	作用なし
Collagen凝集	イヌ(7)、ヒト(4)	<i>in vitro</i>	3、10、30 µmol/L	影響なし
ADP凝集	イヌ(9)、ヒト(4)	<i>in vitro</i>	3、10、30 µmol/L	影響なし
血液凝固				
血小板数	ラット(6)	静脈内	1、10、100 µg/kg	影響なし
プロトロンビン時間				
活性化部分トロンボプラスチン時間				
ユーグロブリン溶解時間				
血漿プラスミン活性				
炎症				
Carrageenin 足浮腫	ラット(8)	静脈内	0.01、0.1、1、10、100 µg/kg	影響なし

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験<sup>33)34)</sup>

### (1) 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて、臨床投与経路である経皮投与で検討した。その結果、ラットでは10mg/kg以上で死亡例がみられ、概略の致死量は雌雄とも3~10mg/kgであった。組織学的には心臓、腎臓及び胃の石灰沈着、腎臓の尿細管の拡張が認められた。投与部皮膚では表皮の肥厚等がみられた。イヌでは100µg/kgで多尿、摂水量の増加がみられ、血清カルシウム、尿素窒素及びクレアチニンの増加がみられ、概略の致死量は100µg/kg以上であった。

動物種	投与経路	投与量	試験結果(概略の致死量)
ラット	経皮	1、3、10、30(mg/kg)	♂、♀：3~10 mg/kg
イヌ		1、10、100(µg/kg)	♀：100 µg/kg 以上

## (2) 反復投与毒性試験

ラット、イヌを用いて、臨床投与経路である経皮投与で検討した。

ラットにおいては、血清及び尿中のカルシウム、無機リンの増加がみられた。また、摂水量や尿量の増加、腎臓の尿細管拡張がみられた。病理学的検査では諸臓器の石灰沈着や腎臓の間質の炎症性細胞浸潤がみられた。これらの多くは休薬により回復性を示した。投与の長期化に伴い、骨の増生や副腎髄質の過形成等が発現し、血清カルシウムの持続的増加の結果生じたものと考えられる。無毒性量は1ヵ月間投与試験では0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、6ヵ月間投与試験では0.033 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。

イヌにおいても血清及び尿中におけるカルシウムの増加、尿素窒素やクレアチニンの増加、摂水量の増加、多尿、腎臓の尿細管の拡張がみられた。高用量では摂餌量及び体重の減少、生化学的検査ではグルコースの減少など低栄養状態を示す変化もみられた。病理学的検査では腎臓、大動脈、胃粘膜への石灰沈着や動脈内膜の肥厚、腎臓での線維化がみられ、骨梁の菲薄化や成長軟骨骨端板の萎縮が認められた。諸臓器における石灰沈着、動脈内膜の肥厚等は回復性に乏しかったが、他の多くの変化は休薬により回復性を示した。無毒性量は1ヵ月間投与試験で0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、6ヵ月間投与試験で0.044 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、12ヵ月間投与試験で0.22 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。

動物種	投与経路、期間	投与量( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	無毒性量( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )
ラット	経皮、1ヵ月	0.33、3.3、33	0.33
イヌ		0.33、1.1、3.3、11.0	0.33
ラット	経皮、6ヵ月	0.033、0.33、3.3	0.033
イヌ		0.044、0.22、1.1	0.044
イヌ	経皮、12ヵ月	0.044、0.22、1.1	0.22

## (3) 生殖発生毒性試験

ラットを用いて経皮投与により雌雄生殖能及び胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した。その結果、親動物に一般毒性学的変化として摂水量の増加、体重及び摂餌量の減少、血清カルシウムの増加が認められた。雌雄生殖能に関しては、性周期律動性、交尾率、受胎率の低下がみられ、無毒性量は3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断された。胚・胎児発生に関しては、生存及び形態形成に及ぼす影響は認められず、無毒性量は10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断された。

ウサギを用いて経皮投与により胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した。母動物の一般毒性学的変化として体重及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児発生に関しては、胎児の発育抑制が認められたため、無毒性量は0.18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断されたが、催奇形性は認められなかった。

試験項目	動物種	投与経路	投与量( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	無毒性量( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )
Seg. I	ラット	経皮	0.33、3.3、33	親：一般；<0.33、生殖；3.3、児：33
Seg. II	ラット		1、3、10	母：一般；<1、生殖；10、児：10
	ウサギ	0.06、0.18、0.6	母：一般；0.06、生殖；0.6、児：0.18	
Seg. I	ラット	静脈内	1、10、100	親：100、児：100
Seg. II	ラット		1、10、100	母：100、児：100
	ウサギ		0.04、0.2、1	母・児：1
Seg. III	ラット		0.011、0.11、1.1、11、110	母：110、児：0.11

試験結果：一般；一般毒性、生殖；生殖機能、児；胎児

Seg. I：妊娠前・妊娠初期投与試験

Seg. II：器官形成期投与試験

Seg. III：周産期及び授乳期投与試験

#### (4) その他の特殊毒性

##### 光遺伝毒性

チャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞を用いて光染色体異常試験を実施した。擬似太陽光 (UVA:UVB=19:1) を照射し、その後培養して染色体異常を有する細胞の頻度を求めたところ、50%以上の細胞毒性を示したマキサカルシトール 90µg/mL 溶液において、染色体の構造異常を有する細胞頻度の有意な増加が認められた。細胞毒性が 50%を下回る用量 (70µg/mL、80µg/mL) では異常細胞の増加は観察されなかった。

一方、サルモネラ菌を用いた光微生物復帰変異試験 (光 Ames 試験) においては光遺伝毒性を示さなかった。

##### 軟膏申請時

試験項目	動物種等	投与(処置)経路、期間	投与量又は処置濃度	結果	
遺伝毒性	復帰突然変異	サルモネラ菌	直接法	3.1 ~ 750 (µg/plate)	陰 性
			代謝活性化法		
	大腸菌	直接法	46.9~1500 (µg/plate)		
		代謝活性化法			
	遺伝子突然変異	L5178Y	直接法	20 ~ 70 (µg/mL)	
	代謝活性化法				
染色体異常	CHL/IU	直接法	1.9 ~ 15 (µg/mL)		
	代謝活性化法				
小核	マウス	腹腔内、単回	1.25 ~ 10 (mg/kg)		
がん原性	マウス	経皮、18 ヶ月	0.03、0.1、0.3(µg/kg/日)	陰 性	
	ラット	経皮、24 ヶ月	0.03、0.1、0.3(µg/kg/日)	陽 性 <sup>注)</sup>	
皮膚毒性	皮膚感作性	モルモット	経皮 (感作及び惹起)	一次感作：55 µg/g軟膏 0.1 mL/部位 二次感作：55 µg/g軟膏 0.2 mL/部位 惹起：55 µg/g軟膏 0.02 mL/部位	陰 性
	光毒性	モルモット	経皮、単回、UVA照射	55 µg/g軟膏 30 µL	
	光感作性	モルモット	経皮 (感作及び惹起)、 UVA照射	感作及び惹起：55 µg/g軟膏 30 µL/部位	
刺激性	眼粘膜一次刺激性	ウサギ	点眼、単回	55µg/g 軟膏 100 mg/眼	陰 性
	皮膚一次刺激性	ウサギ	経皮、単回	75、100µg/g 軟膏 0.5 g/部位	陰 性
	皮膚累積刺激性	ウサギ	経皮、6 週間	25µg/g 軟膏 0.05 g/部位	弱い刺激性
光分解物	単回毒性	ラット	静脈内	30(mg/kg)	死亡発現量: 30mg/kg
	復帰突然変異	サルモネラ菌	直接法	0.8~200(µg/plate)	陰 性
			代謝活性化法	3.1~400(µg/plate)	
		大腸菌	直接法	0.8~5000(µg/plate)	
			代謝活性化法	1.6~5000(µg/plate)	
染色体異常	CHL/IU	連続処理法	10~120(µg/mL)	陰 性	
		短時間処理法	40~200(µg/mL)		

注) ラット特有の副腎髄質腫瘍発現

L5178Y：マウスリンフォーマ細胞[L5178 thymidine kinase(TK)+/-細胞]

UVA：長波長紫外線

CHL/IU：チャイニーズハムスター肺由来の株化培養細胞



## ローション申請時

試験項目	試験系	投与経路・期間	投与量	特記すべき所見
皮膚光毒性試験	モルモット	経皮 (UVA照射) ・単回	0.05 mL/区画	光毒性は認められず
皮膚感作性試験	モルモット	Maximization test 法 一次感作：皮内・単回 二次感作：経皮・単回 惹起：経皮・単回 再惹起：経皮・単回	投与量は毒性試験法ガイドラインに準じた。ただし、再惹起は 0.05mL/区画で開放投与した。	感作性は認められず
皮膚光感作性試験	モルモット	Adjuvant and Strip 法 感作：経皮 (UVA照射) ・ 1日1回、5日間 惹起：経皮 (UVA照射) ・ 単回	投与量は毒性試験法ガイドラインに準じた	光感作性は認められず
眼粘膜一次刺激性試験	ウサギ	点眼・単回	0.1 mL/右眼	「無刺激物」と分類
皮膚一次刺激性試験	ウサギ	経皮・単回	0.5 mL/区画	「弱い刺激物」と分類
皮膚累積刺激性試験	モルモット	経皮・1日1回、14日間	0.1 mL/区画	「弱い刺激物」と分類

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること。  
有効成分：毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：軟 膏；3年  
ローション；2年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

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

- 1) 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照
- 2) 患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：あり

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

なし

### 6. 包装

軟膏、ローション：10g×1、10g×10

### 7. 容器の材質

	包装形態	構成	材質
軟 膏	チューブ	本 体	アルミニウム
		キャップ	ポリプロピレン
ローション	ボ ト ル	本 体	ポリプロピレン
		中 栓	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：オキサロール注2.5μg、オキサロール注5μg、オキサロール注10μg

同 効 薬：タカルシトール、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

2000年7月3日（国内開発）

#### 10.製造販売承認年月日及び承認番号

オキサロール軟膏25µg/g

製造承認年月日：2006年3月9日

承認番号：21800AMX10386000

旧販売名「オキサロール軟膏」

製造承認年月日：2001年6月20日

承認番号：21300AMZ00485000

オキサロールローション25µg/g

製造承認年月日：2007年3月15日

承認番号：21900AMX00607000

#### 11.薬価基準収載年月日

オキサロール軟膏25µg/g

2006年6月9日

旧販売名「オキサロール軟膏」：2001年8月31日

オキサロールローション25µg/g

2007年6月15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

効能・効果追加承認年月日：2008年11月25日

内容：効能・効果に「掌蹠膿疱症」を追加

#### 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日：2009年9月29日

薬事法第14条第2項第3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：2001年6月20日～2007年6月19日（6年間、終了）

ローション：2007年3月15日～2007年6月19日

（ローション承認時より軟膏の残余期間、終了）

#### 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

#### 16.各種コード

	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
軟膏	114160301	2691702M1036	620003846
ローション	117880701	2691702Q1020	620005258

#### 17.保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 川島 眞ら：臨床医薬,15(12),1881(1999)
- 2) 川島 眞：臨床医薬,23(7),669(2007)
- 3) OCT軟膏研究会：医学のあゆみ,194(11),887(2000)
- 4) 社内資料：尋常性乾癬患者における血清中薬物濃度及び尋常性乾癬患者を対象とした長期外用試験
- 5) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした長期外用継続試験
- 6) 社内資料：掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験
- 7) 中川秀己ら：臨床皮膚科,61(10),771(2007)
- 8) 川島 眞ら：臨床医薬,15(12),1853(1999)
- 9) 社内資料：光感作性試験
- 10) OCT軟膏研究会：臨床医薬,16(6),831(2000)
- 11) OCT軟膏研究会：臨床医薬,16(6),865(2000)
- 12) OCT軟膏研究会：臨床医薬,16(6),897(2000)
- 13) 社内資料：角化異常症患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験
- 14) 社内資料：ビタミンD受容体に対する親和性
- 15) 社内資料：ケラチノサイト核内への移行
- 16) 社内資料：ケラチノサイトの増殖抑制
- 17) Kondo, S., et al. : Arch. Dermatol. Res.,292(11),550(2000)
- 18) 社内資料：ケラチノサイトの分化促進
- 19) Komine, M., et al. : Arch. Dermatol. Res.,291(9),500(1999)
- 20) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした臨床薬理試験
- 21) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験
- 22) 社内資料：血漿蛋白結合率
- 23) Umemura, K., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.,46(6),289(2008)
- 24) 社内資料：尿、糞及び呼気中排泄率
- 25) 社内資料：全身循環血移行率
- 26) 社内資料：組織内分布
- 27) 社内資料：胎児移行性
- 28) 社内資料：乳汁移行性
- 29) 社内資料：皮膚組織内分布
- 30) 社内資料：薬物相互作用試験(*in vitro*)
- 31) 社内資料：一般薬理試験
- 32) 倉田昌明ら：薬理と治療,26(Suppl.1),239(1998)
- 33) 社内資料：毒性試験
- 34) 社内資料：光遺伝毒性試験

### 2. その他の参考文献

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、外国では承認されていない。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XⅢ. 備考

その他の関連資料