

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（1998年9月）に準拠して作成

尋常性白斑治療剤

オクソラレン[®]

OXSORALEN[®]

軟膏0.3%

ローション1%

ローション0.3%

OINTMENT 0.3%

LOTION 1%

LOTION 0.3%

メトキサレン製剤

剤形	軟膏0.3%：白色のW/O型軟膏 ローション1%, 0.3%：無色透明のローション			
規格・含量	軟膏0.3%：1g中 日局 メトキサレン 3mg ローション1%：1g中 日局 メトキサレン 10mg ローション0.3%：1g中 日局 メトキサレン 3mg			
一般名	和名：メトキサレン (JAN) 洋名：Methoxsalen (JAN)			
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	年月日	製造販売承認	薬価基準収載	発売
	軟膏0.3%	1967年1月31日	1976年9月1日	1967年9月1日
	ローション1%	2001年8月24日	2001年9月7日	1960年3月23日
ローション0.3%	1990年3月9日	1990年7月13日	1990年8月1日	
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売：大正製薬株式会社			
担当者の連絡先 電話番号・FAX番号				

本IFは2019年4月作成（軟膏）、2019年4月作成（ローション）の添付文書の記載に基づき作成した。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤師情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月日を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	13
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	13
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	13
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	13
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	13
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	14
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	15
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	9. 高齢者への投与	17
7. CAS 登録番号	2	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	17
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	17
1. 有効成分の規制区分	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
2. 物理化学的性質	3	13. 過量投与	17
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	17
4. 有効成分の確認試験法	4	15. その他の注意	17
5. 有効成分の定量法	4	16. その他	17
IV. 製剤に関する項目	5	IX. 非臨床試験に関する項目	18
1. 剤形	5	1. 一般薬理	18
2. 製剤の組成	5	2. 毒性	19
3. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 取扱い上の注意に関する項目	21
4. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	1. 有効期間又は使用期限	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	2. 貯法・保存条件	21
6. 溶出試験	6	3. 薬剤取扱い上の注意点	21
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	4. 承認条件	21
8. 製剤中の有効成分の定量法	7	5. 包装	21
9. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	21
10. 容器の材質	7	7. 国際誕生年月日	21
11. その他	7	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	21
12. その他	7	9. 薬価基準収載年月日	21
V. 治療に関する項目	8	10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	21
1. 効能・効果	8	11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	21
2. 用法・用量	8	12. 再審査期間	21
3. 臨床成績	8	13. 長期投与の可否	21
VI. 薬効薬理に関する項目	9	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	21
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9	15. 保険給付上の注意	21
2. 薬理作用	9	XI. 文献	22
VII. 薬物動態に関する項目	10	1. 引用文献	22
1. 血中濃度の推移・測定法	10	2. その他の参考文献	22
2. 薬物速度論的パラメータ	10	XII. 参考資料	23
3. 吸収	10	主な外国での発売状況	23
4. 分布	11		
5. 代謝	11		
6. 排泄	12		
7. 透析等による除去率	12		

I. 概要に関する項目

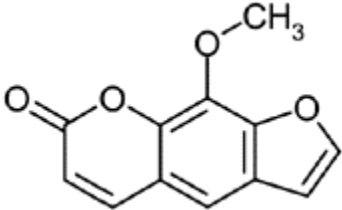
1. 開発の経緯¹⁾

エジプトに自生するオランダゼリ科の植物 *Ammi majus* Linn (和名：ドクゼリモドキ) の果実の粉が白斑の治療に有効なことは、13世紀以来知られていたといわれる。1947年 Fahmy と Shady (エジプト) らによりその有効成分としてフロクマリン (furocoumarin) 誘導体であるメトキサレン (methoxsalen) とその同族体が単離された。1948年 El Mofty (エジプト)²⁾ がその有効成分と紫外線を照射することにより白斑病巣に色素再生がみられることを報告した。フロクマリンは既に他の植物からソラレン (psoralen) として抽出されており、本剤はその 9-methoxy 体である。

2. 製品の特徴及び有用性^{3~5)}

メトキサレンと長波長の紫外線 (UVA) を併用する治療法は、PUVA (Psoralen + UVA) 療法と呼ばれている。本剤は皮膚の感受性を増強、特に長波長側の紫外線 (320~420nm) に対する感受性を増す。本剤を投与した患者に紫外線を照射すると、皮膚に角質層肥厚と炎症反応が見られ、露光部にメラニンが沈着する。白斑患者に色素沈着や色素過剰沈着を起こす機序は未確定である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	オクソラレン軟膏 0.3% オクソラレンローション 1% オクソラレンローション 0.3%
(2) 洋名	OXSORALEN OINTMENT 0.3% OXSORALEN LOTION 1% OXSORALEN LOTION 0.3%
(3) 名称の由来	特になし
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	メトキサレン(JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Methoxsalen(JAN)
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	C ₁₂ H ₈ O ₄ 216.19
5. 化学名 (命名法)	9-Methoxy-7H-furo[3,2-g]chromen-7-one (IUPAC)
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	慣用名: フロクマリン 略号: 8-MOP (8-Methoxypsoralen)
7. CAS 登録番号	298-81-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	なし
2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。
(2) 溶解性	クロロホルムに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点	145～149℃
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	吸光度 λ max : 244～300nm (エタノール)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室 温	3 年	気密, しゃ光	変化なし
40℃	6 ヶ月	気密, しゃ光	変化なし
50℃	3 ヶ月	気密, しゃ光	変化なし
40℃ RH80%	3 ヶ月	気密, しゃ光	変化なし
室内散乱光下	6 ヶ月	—	変化なし
直射日光下	7 日	—	変化なし
キセノン光下	8 時間	—	変化なし

4. 有効成分の確認試験法¹⁾

日局「メトキサレン」による

5. 有効成分の定量法¹⁾

日局「メトキサレン」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

(2) 剤形の区別, 規格
及び性状

(3) 製剤の物性

(4) 識別コード

(5) 細菌の有無

(6) 酸価, ヨウ素価等

経皮

	軟膏 0.3%	ローション 1%	ローション 0.3%
規格	本品は定量するとき, 表示量の 90.0~110.0%に対応するメトキサレンを含む.	本品は定量するとき, 表示量の 90.0~110.0%に対応するメトキサレンを含む.	本品は定量するとき, 表示量の 93.0~107.0%に対応するメトキサレンを含む.
性状	本品は白色の軟膏で, においはない.	本品は無色澄明の液で, 特異なにおいがある.	本品は無色澄明の液で, 特異なにおいがある.
(3)	該当資料なし	比重(15度, 15度): 0.81~0.85	該当資料なし
(4)	TAISHO131	該当しない	該当しない
(5)	無し	無し	無し
(6)	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分の含量

(2) 添加物

	軟膏 0.3%	ローション 1%	ローション 0.3%
成分・含量	1g 中日局メトキサレン 3mg	1g 中日局メトキサレン 10mg	1g 中日局メトキサレン 3mg
添加物	軽質流動パラフィン 白色ワセリン サラシミツロウ プロピレングリコール ポリオキシエチレン オレイルエーテルリン酸ナトリウム ポリオキシエチレンセチルエーテル ラウロマクロゴール ポリオキシエチレンステアシルエーテル	アセトン エタノール プロピレングリコール	

3. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
軟膏0.3%	室 温	24ヶ月	金属チューブ	変化なし
	40℃	6ヶ月	金属チューブ	変化なし
	5℃	3ヶ月	金属チューブ	変化なし
ローション1%	室 温	3年	着色びん(閉せん)	変化なし
	40℃	6ヶ月	着色びん(閉せん)	変化なし
	50℃	3ヶ月	着色びん(閉せん)	変化なし
	室内散光	3ヶ月	着色びん(閉せん)	変化なし
	直射日光	7日	着色びん(閉せん)	変化なし
	キセノン光	8時間	着色びん(閉せん)	変化なし
ローション0.3%	室 温	6ヶ月	着色びん(閉せん)	変化なし
	40℃ RH75%	6ヶ月	着色びん(閉せん)	変化なし

4. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾

9-hydroxypsoralen, 2,3-dihydro-9-hydroxypsoralen

6. 溶出試験

該当資料なし

7. 製剤中の有効成分の
確認試験法

軟膏 0.3%	ローション 1%	ローション 0.3%
液体クロマトグラフィ	日局メトキサレンの確認試験(1)(2)(3) なお, (2)では液が黄色を呈した後放置すると徐々に暗褐色となる.	液体クロマトグラフィ

8. 製剤中の有効成分の
定量法

軟膏 0.3%	ローション 1%	ローション 0.3%
液体クロマトグラフィ	紫外可視吸光度測定法 (紫外波長 249nm)	紫外可視吸光度測定法 (測定波長 340nm)

9. 力価

該当しない

10. 容器の材質

軟膏 0.3%	ローション 1%	ローション 0.3%
チューブ： アルミニウム キャップ： ポリプロピレン	びん： 着色ガラス キャップ： ポリプロピレン 筆：ナイロン	

11. 刺激性

該当資料なし

12. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

尋常性白斑

2. 用法・用量

白斑部位にのみ適量を塗布し、1～2時間後に日光浴あるいは人工紫外線の照射を行う。

通常、同一白斑部位においては週1～3回程度の治療施行が望ましい。限局性の白斑には外用療法が望ましい。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

軟膏 0.3% 【再評価終了時】	ローション 1% 【再評価終了時】	ローション 0.3% 【開発時】
改善率 (%) 【改善以上】		
145/238 例 (60.9)	212/313 例 (67.7)	

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験： 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験
該当資料なし
- 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または化合物群	4,5',8-トリメチルソラレン, 8-イソオキシソラレン
2. 薬理作用 (1) 作用部位	皮膚
(2) 作用機序 ⁶⁾	<p>メラニン色素はチロシナーゼによりチロシンから生合成される。チロシナーゼは銅含有の酵素であり、下垂体のメラニン刺激ホルモンが血清銅を増加させ、その結果チロシナーゼが活性化されることは良く知られている。朝日⁷⁾は、<i>in vivo</i>での psoralen 投与は下垂体を刺激し、それによって肝等の組織内銅が皮膚に移行し、チロシナーゼが活性化されるのではないかと報告している。また Cohen⁸⁾らは、<i>in vitro</i>での PUVA 照射によってメラノサイトのメラノロピン受容体の特異的発現時期である G2期が延長してチロシナーゼ活性が増大するとしている。</p>
(3) 薬効を裏付ける試験成績	<p>(1)チロシナーゼ活性化作用 朝日⁷⁾は正常家兎にメキサレンを投与すると、肝銅、血清銅が減少し、皮膚銅が増加することから、メキサレン投与により組織内銅が肝から血中を経て皮膚に移行し、色素形成に関与するのではないかと報告し、El Moftyら⁹⁾がラットにメキサレンを投与して、銅の肝より血中への移行を認めた成績を裏付けた。 また東¹⁰⁾は PUVA 照射によってモルモット表皮細胞が G2期に蓄積される可能性を示した。</p> <p>(2)色素細胞の紫外線に対する感受性増強作用 Lernerら¹¹⁾は <i>in vitro</i> で、紫外線照射前後のメキサレン溶液につき、チロシン・DOPA・グルタチオン阻害-チロシナーゼ反応について検討し、何れに対しても影響がみられないことおよび白斑治療においてメキサレン単独では不活性であり、紫外線を併用することによって初めて効果を示す事を明らかにした。</p>

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	該当資料なし
(2) 最高血中濃度到達時間	該当資料なし
(3) 通常用量での血中濃度	該当資料なし
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数	該当資料なし
(2) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
	(参考 ¹²⁾) <i>in vitro</i> で外国人の血清を用いて ¹⁴ C8-MOP の血清中蛋白結合実験を行った結果, 蛋白結合率は全放射活性の 88~91% (50~2000ng 当量 8-MOP/mL) であった.
3. 吸収	該当資料なし

<p>4. 分布</p> <p>(1) 血液－脳関門通過性</p> <p>(2) 胎児への移行性</p> <p>(3) 乳汁中への移行</p> <p>(4) 髄液への移行性</p> <p>(5) その他の組織への移行性</p>	<p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>(参考：ラット¹³⁾)</p> <p>ウイスター系雄ラットに、³H－メトキサレンを 0.5mg/kg 経口投与後、経時的に組織内濃度推移を追及したところ、放射能活性は肝でもっとも高く、血液、腎がこれに次いだ。大部分の組織は投与後 30 分後に最高値を示し、以後血中濃度推移にほぼ平行して減少した。また、ウイスター系雄ラットおよび ICR 系雄マウスに、³H－メトキサレンをそれぞれ 2.1 および 7.5mg/kg 経口投与後、経時的に全身マクロオートラジオグラムを作成した結果、上述の組織内濃度推移とほぼ一致する結果が得られ、かつ投与 24 時間後には大部分の放射能は体外へ排泄されることが示された。</p> <p>さらにウイスター系雄ラットおよび ICR 系雄マウスに、1～3% ³H－メトキサレン含有ローションを背部皮膚に塗布し、全身マクロオートラジオグラムを作成した結果、経皮吸収はいずれの動物種とも比較的緩徐であり、24 時間後においても塗布部位に大量の放射能が残存し、臓器では肝、消化管、膀胱に低濃度の放射活性を認めるのみであった。</p>
<p>5. 代謝</p> <p>(1) 代謝部位及び代謝経路</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ</p>	<p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>(参考：in vitro)</p> <p>ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験の結果、メトキサレンは CYP1A1, 1A2, 2A6 等の肝代謝酵素で代謝されることが示された¹⁴⁾。また、CYP2A6 を阻害することが報告されている¹⁵⁾。</p> <p>(参考：ラット¹⁶⁾)</p> <p>ウイスター系雄ラットに、³H－メトキサレンを 400mg/kg 経口投与し、尿中代謝物を調べたところ、未変化体は尿中総排泄中の約 30% であり、代謝物としては、O'-脱メチル化ののちグルクロニドあるいは硫酸包合を受けたものが主である。</p>

6. 排泄

(1) 排泄部位

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

(参考：ラット¹³⁾)

ウィスター系雄ラットの背部皮膚に、1%³H-メトキサレン含有ローションを塗布した場合、24時間以内に尿中に22.0%、糞中に6.1%排泄された。

7. 透析による除去率

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

PUVA 療法により皮膚癌が発生したとの報告がある。

2. 禁忌内容とその理由

- (1) 皮膚癌又はその既往歴のある患者 [皮膚癌が増悪又は再発するおそれがある.]
- (2) ポルフィリン症, 紅斑性狼瘡, 色素性乾皮症, 多形性日光皮膚炎等の光線過敏症を伴う疾患のある患者 [光毒性反応が増強される.]

3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 紫外線を照射する場合, 照射源及び個人差に応じて至適量を個々に把握する必要がある。その目安としては, 照射した翌日の治療白斑部位が軽度にピンク色に発赤し, 持続する程度が適当である。
2. 特に最初の照射量は, 皮膚炎を防止する上からも, 最少紅斑量以下から開始することが望ましく, 一応の目安として, 日光浴の場合は5分より始め, 人工紫外線照射の場合は, 光源より20~30cmの距離から1分より始め, 以後白斑部位の皮膚症状により漸増・漸減して至適量を把握し, 照射すること。
3. 本剤は360nmをピークとする波長に高い活性を有するので, 主として360nm付近の波長を有する Black-light の照射が望ましい。

5. 慎重投与内容とその理由

薬剤性光線過敏症及び光線過敏症の既往歴のある患者 [光毒性反応が増強されるおそれがある.]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 紫外線照射後そのまま放置しておくとう過度の皮膚炎症状を起こすおそれがあるので, エタノール綿又は石ケン等で洗い流すか, 入浴してよく洗い流すこと。
また, 必要に応じて, 直接日光に当たらないよう注意させること。
- (2) PUVA 療法により皮膚癌が発生したとの報告があるので, 治療前には患者によく説明し, PUVA 療法施行後は患者の皮膚の状態に注意すること。また, 紫外線照射の蓄積により皮膚癌の発生頻度が高まるとの報告があるので, 長期にわたり漫然と治療しないこと。

7. 相互作用

併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

本剤は、代謝酵素肝チトクローム P450 (CYP) 2A6 の阻害作用を有する¹⁵⁾ことから、本酵素で代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：ピリドンカルボン酸系薬剤，テトラサイクリン系薬剤，サルファ剤，タール製剤，チアジド系薬剤，ポルフィリン系薬剤，フェノチアジン系薬剤等	光線過敏症が発現するおそれがある。	本剤は光感受性を高める作用があるので、左記薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が増強されるおそれがある。
フロクマリンを含有する食物：セロリ，ライム，ニンジン，パセリ，イチジク，アメリカボウフウ，カラシ等		
CYP2A6 によって代謝される薬剤：レトロゾール，塩酸ファドロゾール水和物，ピロカルピン塩酸塩等	左記薬剤の作用を増強させるおそれがある。	本剤は、CYP2A6 を阻害することにより、左記薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。

（解説）

临床上、本剤との併用により血中濃度が上昇した薬剤の報告はこれまでないが、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において本剤は CYP2A6 を阻害することが報告されている¹⁵⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

オクソラレン軟膏 0.3%

総症例 205 例中 41 例 (20.00%) 54 件 (26.34%) の副作用が認められた。その主なものは発赤 19 件、水疱 15 件であった。[再評価終了時]

	5～10%未満	5%未満
皮膚	発赤, 水疱 ^{注)}	皮膚炎, そう痒, 潮紅, 落屑, 腫脹 ^{注)} , 痂皮

注)：紫外線の過剰照射によりあらわれることがある。このような場合には治療を中止すること。なお、治癒後に治療を再開する場合には、照射量を減ずること。

ローション 1%・ローション 0.3%

総症例 147 例中 26 例 (17.68%) 34 件 (23.13%) の副作用が認められた。その主なものは水疱 21 件、皮膚炎 8 件であった。[再評価終了時]

	5～15%未満	5%未満	頻度不明
皮膚	水疱 ^{注)} , 皮膚炎	そう痒, 紅斑, 熱感, 痂皮	腫脹 ^{注)}

注)：紫外線の過剰照射によりあらわれることがある。このような場合には治療を中止すること。なお、治癒後に治療を再開する場合には、照射量を減ずること。

(2) 項目別副作用発現率
及び臨床検査値異常

オクソラレン軟膏 0.3%

オクソラレン軟膏 0.3%				
調査症例	205			
副作用発現症例	41 (20.00%)			
副作用発現件数	54 (26.34%)			
副作用の種類 (発現件数)				
発赤	19 (9.27)	潮紅	4 (1.95)	
水疱	15 (7.32)	落屑	4 (1.95)	
皮膚炎	5 (2.44)	腫脹	2 (0.98)	
そう痒	4 (1.95)	痂皮	1 (0.49)	

オクソラレンローション1%・ローション0.3%

オクソラレンローション1% オクソラレンローション0.3%					
調査症例		147			
副作用発現症例		26 (17.68%)			
副作用発現件数		34 (23.13%)			
副作用の種類 (発現件数)					
水	疱	21 (14.29)	紅	斑	1 (0.68)
皮	膚	8 (5.44)	熱	感	1 (0.68)
そ	う	2 (1.36)	痂	皮	1 (0.68)

(3) 背景別副作用出現率

該当資料なし

(4) 副作用発生原因及び
処置方法

特になし

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治療方法に留意すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦への投与

妊娠中の投与に関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は，治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

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. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

塗布時：指先等患部以外の部位に付着した場合は，エタノール綿又は石ケン等で洗い流すこと。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

乾癬のある患者に使用した場合，皮膚癌が発現し易くなるおそれがある。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 中枢神経系

マウス自発運動量に対しては、メトキサレン 100 および 200mg/kg 経口投与で抑制傾向が、400mg/kg では有意な抑制が見られる。マウスにおける筋弛緩作用は、100mg 経口投与で認められない。マウス最大電撃痙れんに対しては、400mg/kg 経口投与で一部抑制を認めている。マウス直腸温は、100mg/kg 経口投与で下降を示す。

(2) 自律神経系

マウス炭末輸送能に対しては、メトキサレン 200 および 500mg/kg 経口投与で有意な抑制を認めている。イヌ生体胃・小腸自動運動に対しては、0.5%メトキサレン溶液をメトキサレンとして 5 mg/kg 静脈内持続注入しても作用は見られない。ラット摘出輸精管に対しては、メトキサレン 8×10^{-6} g/mL 処置でアドレナリン拘縮にほとんど影響を与えないが、ラット摘出子宮に対しては、同 2.5×10^{-6} g/mL 処置でアセチルコリン拘縮を 25~30%抑制し、同 2.5×10^{-6} g/mL で自動運動を著明に抑制する。モルモット摘出回腸に対しては、ヒスタミン拘縮をメトキサレン 4×10^{-5} g/mL 処置で 5~10%、同 10^{-5} g/mL 処置では 40%抑制する。そのほか、ネコ瞬膜に対しては、1%メトキサレン溶液をメトキサレンとして 5 mg/kg 静脈内持続注入しても影響は見られない。

(3) 呼吸・循環器系

イヌ呼吸、血圧、心電図、心拍数、心収縮力、心拍出量、大腿動脈血流量に対しては、0.5%メトキサレン溶液をメトキサレンとして 5 mg/kg 静脈内持続注入しても影響は見られない。そのほか、モルモット角膜を用いた表面麻酔作用の検討では、0.25%メトキサレン溶液処置で影響を認めないが、ラットを用いた利尿作用の検討では、メトキサレン 30 および 100mg/kg 経口投与により、投与 3 および 6 時間後に有意な尿量増加を認めている。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀

(最大無作用量：該当資料なし)

動物	性	経口	皮下
マウス	雄	820mg/kg	1,440mg/kg
	雌	720mg/kg	860mg/kg
ラット	雄	1,170mg/kg	1,880mg/kg
	雌	930mg/kg	2,300mg/kg

中毒症状

自発運動抑制，呼吸数減少，呼吸のひっ迫，唾液分泌，間代性痙攣，振せん，嗜眠，催涙.

(2) 反復投与毒性試験

ウイスター系ラットに，メトキサレンを3ヶ月連日反復経口投与した試験において，25，50，100 および 200mg/kg/日の投与量で，体重増加抑制，軽度の肝重量増加またはその傾向，肝細胞腫大・肥大，腎皮質尿細管上皮細胞肥大，下垂体腺細胞肥大，甲状腺の小胞小型化・上皮細胞腫大，副腎の束状体細胞腫大，脾のリンパろ胞腫大が軽度に認められた．またウイスター系ラット背部皮膚に，メトキサレンを3ヶ月連日反復塗布した試験では，5または10mg/kg/日の投与量で，肝細胞腫大・肥大，腎皮質尿細管上皮細胞肥大，下垂体の前葉充血・腺細胞肥大，甲状腺の小胞小型化・上皮細胞腫大・コロイド減少，副腎の束状体細胞腫大，塗布局所皮膚の棘細胞・基底細胞の腫大，所属腋下リンパ節のろ胞腫大・洞カタル・神経細胞腫大などが軽度に認められた．

(最大無作用量：該当資料なし)

ウィスター系ラットに、メトキサレンを6ヶ月連日反復経口投与した試験において、25, 50, 100 および 200mg/kg/日の投与量で、体重増加抑制、軽度の肝重量増加またはその傾向、肝細胞腫大・肥大、腎皮質尿細管上皮細胞肥大、下垂体の前葉充血・腺細胞肥大、甲状腺の小胞小型化・上皮細胞腫大、副腎の束状体細胞腫大、脾のリンパ濾胞腫大が軽度に認められた。

またウィスター系ラット皮膚に、メトキサレンを6ヶ月連日反復塗布した試験では、5または10mg/kg/日の投与量で、肝重量および重量比増加またはその傾向、肝細胞腫大・肥大、腎皮質尿細管上皮肥大、下垂体の前葉充血・腺細胞肥大、甲状腺の小胞小型化・上皮細胞腫大・コロイド減少、副腎の束状体細胞腫大、塗布局所皮膚の棘細胞・基底細胞の腫大、所属腋下リンパ節のろ胞腫大・洞カタル・神経細胞腫大などが軽度に認められた。

(最大無作用量：該当資料なし)

(3) 生殖発生毒性試験

SLC-ウィスター系妊娠ラットおよび SLC-ICR 系妊娠マウスの妊娠7日目から13日目まで、メトキサレンを50, 100 および 200mg/kg/日で連日反復投与したところ、いずれの動物種においても催奇形作用を認めなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 組織障害性

モルモットにおいてメトキサレンの腹腔内投与と長波長紫外線照射の併用により、正常皮膚に光過敏性(浮腫性の腫脹と紅斑)を引き起こすことが確かめられている¹⁷⁾。またスイスアルビノマウスとモルモットにおいて大量のメトキサレン投与と長波長紫外線照射によって眼損傷が確かめられている^{18~21)}。

2) 変異原性

モルモットにおいて8-MOP光過敏症によるKeratinocyteの核小体の変化が観察された²²⁾。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	軟膏 0.3% : 使用期限 3年 ローション 1%, ローション 0.3% : 使用期限 5年
2. 貯法・保存条件	軟膏 0.3% : 室温保存 ローション 1%, ローション 0.3% : しゃ光・室温保存 注意 火気を避けて保管すること
3. 薬剤取扱い上の注意点	
4. 承認条件	
5. 包装	軟膏 0.3% : 10g×10 ローション 1% : 30mL ローション 0.3% : 60mL
6. 同一成分・同効薬	該当なし
7. 国際誕生年月日	
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	軟膏 0.3% : 昭和 42(1967)年 1 月 31 日 承認番号等 14200AZZ00590000 ローション 1% : 平成 13(2001)年 8 月 24 日 承認番号等 21300AMZ00645000 ローション 0.3% : 平成 2(1990)年 3 月 9 日 承認番号等 20200AMZ00442000 [ローション : 昭和 35(1960)年 3 月 23 日 承認番号等 東薬第 2953 号]
9. 薬価基準収載年月日	軟膏 0.3% : 昭和 51(1976)年 9 月 1 日 ローション 1% : 平成 13(2001)年 9 月 7 日 ローション 0.3% : 平成 2(1990)年 7 月 13 日 [ローション : 昭和 38(1963)年 1 月 1 日]
10. 効能・効果, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果, 再審査結果公表年月日及びその内容	1979年2月2日
12. 再審査期間	
13. 長期投与の可否	
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	軟膏 0.3% : 2699701M1021 ローション 1% : 2699701Q2038 ローション 0.3% : 2699701Q1023 [ローション : 2699701Q2020]
15. 保険給付上の注意	

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正 日本薬局方 解説書, C-4879~C-4883 (2011)
- 2) El Mofty : J. Roy. Egypt. Med. Ass., 31, 651-668 (1948)
- 3) Pathak, M.A. et al. : J. Invest. Dermatol., 48(3), 103-118 (1967)
- 4) Becker, S.W. : J. Am. Med. Ass. 173(13), 1483-1485 (1960)
- 5) Mosher, D.B., et al. : Vitiligo ; Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *In* Update : Dermatology in General Medicine, ed. by Fitzpatrick T.B. et al. p.205-225 New York : McGraw-Hill Book Company (1983)
- 6) 段野貴一郎 : 皮膚科 MOOK, No.6, 152-161 (1986)
- 7) 朝日 円 : 日皮会誌, 74(8), 448-464 (1964)
- 8) Cohen, S.R. et al. : J. Invest. Dermatol., 76(5), 409-413 (1981)
- 9) El Mofty, A. et al. : J. Invest. Dermatol., 32, 645-649 (1959)
- 10) 東 晃 : 金沢大学十全医学会誌, 95(4), 748-757 (1986)
- 11) Lerner, A.B. et al. : J. Invest. Dermatol., 20, 299-314 (1953)
- 12) Busch, U. et al. : Arch. Dermatol. Res., 262, 255-265 (1978)
- 13) 野津隆司他 : 応用薬理, 18(3), 489-496 (1979)
- 14) 社内資料 (代謝に関与する肝チトクローム P450 に関する資料)
- 15) Koenigs, L.L. et al. : Drug Metab Dispos., 25 (12), 1407-1415 (1997)
- 16) 野津隆司他 : 応用薬理, 18(3), 497-505 (1979)
- 17) 水野信行 : 医学のあゆみ, 63(12), 637-646 (1967)
- 18) Cloud, T.M. et al. : Arch. Ophthal., 64, 346-351 (1960)
- 19) Cloud, T.M. et al. : Arch. Ophthal., 66, 689-694 (1961)
- 20) Freeman, R.G. : Texas Rep. Biol. Med., 24, 588-596 (1966)
- 21) Freeman, R.G. et al. : J. Invest. Dermatol., 53(6), 449-453 (1969)
- 22) 水野信行他 : 臨床皮膚科, 23(11), 1223-1228 (1969)

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

本邦における効能・効果，用法・用量は以下の通りであり，外国での承認条件とは異なる。

効能・効果

尋常性白斑

用法・用量

通常，成人では1日2錠（メトキサレンとして20mg），7～12才で1日1～2錠（メトキサレンとして10～20mg），6才以下では1日1錠（メトキサレンとして10mg）を経口投与する。なお症状により適宜増減する。

経口投与2時間後に日光浴あるいは人工紫外線の照射を行う。全身汎発性の白斑には内服療法が望ましい。

米国の発売状況

会社名	VALEANT PHARM INTL
販売名	① 8-MOP ② OXSORALEN ULTRA
剤形・規格	① Hard Gelatin Capsules, 10mg. ② Soft Gelatin Capsules, 10mg.
発売年	① 1954年 ② 1986年
効能・効果	1.光線化学療法（Photochemotherapy） 他の治療に抵抗する乾癬 2.光線化学療法（Photochemotherapy） 白斑 3.体外循環光療法（Photopheresis）（①のみ） 皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）
用法・用量	1.長波長紫外線（UVA）照射2時間前に牛乳または食事と共に体重に応じて服用する。 2.紫外線照射2～4時間前に牛乳または食事と共に20mgを服用する。 3.体外に全血を取り出し，白血球層（buffy coat）を分離させ，メトキサレン含有液に添加する。混和液に長波長紫外線（320-400nm）を照射した後，返血する。

会社名	VALEANT PHARM INTL
販売名	OXSORALEN
剤形・規格	OXSORALEN: LOTION 1%
発売年	1954年
効能・効果	白斑
用法・用量	境界の明瞭な白斑に塗布し，最小紅斑量の1/2を越えない長波長紫外線を照射する。治療間隔は紅斑の反応性により調節する。一般に1週間に1回未満とする。

会社名	THERAKOS
販売名	UVADEX
剤形・規格	200mcg/10mL 注射剤
発売年	1999年
効能・効果	体外循環光療法 (Photopheresis) 皮膚T細胞リンパ腫 (CTCL)
用法・用量	UVA Radiation (UVAR®) Photopheresis System を用いる。 体外に取り出した全血から白血球を分離 (バッフィコート) させ、メトキサレン 200mcg 含有液に添加する。混和液に長波長紫外線 (320-400nm) を照射した後、返血する。 通常の治療スケジュール 2日間連日を4週間毎、最低7回 (6ヶ月間) 実施する。

その他発売国

アルゼンチン, オーストラリア, オーストリア, ベルギー, ブラジル, カナダ, 中国, 中央アメリカ, チリ, コロンビア, ドイツ, エジプト, フランス, ギリシャ, ハンガリー, インド, インドネシア, イスラエル, アイルランド, イタリア, ヨルダン, クウェート, ラトビア, リトアニア, メキシコ, オランダ, ノルウェー, パキスタン, ポーランド, プエルトリコ, ロシア, サウジアラビア, スロバキア, 韓国, スペイン, スイス, 台湾, トルコ, ウルグアイ, 英国 など



大正製薬株式会社

〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1
<https://www.taisho.co.jp/>