

東京クリニック

医薬品情報

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail info@tokyo-clinic.jp

規制区分：劇薬
指定医薬品
貯 法：室温保存
使用期限：包装箱、チューブに表示

尋常性乾癬等 角化症治療剤

オキサロール®軟膏

Oxarol® Ointment

マキサカルシトール 軟膏

承認番号	21300AMZ00485000
薬価収載	2001年8月
販売開始	2001年10月
国際誕生	2000年7月

【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】

成分 (1g中)	有効成分・含有量	マキサカルシトール 25 μ g
	添 加 物	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
性 状		白色半透明の軟膏剤

【効能・効果】

尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症

【用法・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 μ g（本剤として10g）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使用すること）

(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清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〔血清カルシウム値を上昇させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

※※(1)本剤は活性型ビタミンD₃誘導体製剤であり、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、急性腎不全の報告があるため、本剤の使用に際しては、血清カルシウム値及び腎機能（血清クレアチニン、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、血清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。

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
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 カルシボトリオール等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
カルシウム製剤 乳酸カルシウム 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。

4. 副作用

承認時までの臨床試験において報告された症例565例中78例（13.8%）124件に副作用が認められた。

局所性副作用：565例中49例（8.7%）77件に局所性副作用が認められた。その内訳は掻痒23件（4.1%）、刺激感18件（3.2%）、発赤17件（3.0%）、鱗屑4件（0.7%）、疼痛、落屑が各3件（0.5%）、皮疹2件（0.4%）等であった。

全身性副作用：564例中37例（6.6%）47件に全身性副作用が認められた。その内訳は血清カルシウム上昇が14件（2.5%）、 γ -GTP上昇7件（1.2%）、ALT(GPT)上昇4件（0.7%）、AST(GOT)上昇、血清無機リン上昇、骨型Al-P上昇が各3件（0.5%）、白血球増多、尿蛋白陽性が各2件（0.4%）等であった。

(1) 重大な副作用

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（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。

2) 急性腎不全（頻度不明）：血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血清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。

(2) 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。

	頻度不明	1～5%未満	0.1～1%未満
皮膚 (投与部位)		掻痒、刺激感、発赤	落屑、鱗屑、水疱、接触皮膚炎、皮疹、皮膚腐爛、色素沈着、毛包炎、腫脹、疼痛、熱感
筋・骨格系			腰痛
消化器			食欲不振
肝臓		γ -GTP上昇	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ウロビリノーゲン陽性
代謝異常		血清カルシウム上昇	骨型Al-P上昇、口渇、血清無機リン上昇、CK(CPK)上昇、尿糖陽性、血清アルブミン低下
血液			白血球減少、白血球増多

	頻度不明	1～5%未満	0.1～1%未満
腎臓	クレアチニン上昇、BUN 上昇		IgA 腎症、尿蛋白陽性

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、 $1.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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。〕

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

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。

9.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

本剤塗擦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）。

10.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カ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カ月間経皮投与で発がん性は認められなかった。

【薬物動態】

1.血清中濃度

(1)尋常性乾癬患者126例にマキシカルシトール軟膏（マキシカルシトールとして $25\mu\text{g}/\text{g}$ ）1回適量（7gまで）を1日2回26週間塗擦したところ、24例に血清中マキシカルシトール（ $50.4\sim 744.0\text{pg}/\text{mL}$ ）を検出したが、他は検出限界（ $50\text{pg}/\text{mL}$ ）以下であった^{1)注1)}。

(2)尋常性乾癬患者4例にマキシカルシトール軟膏（マキシカルシトールとして $50\mu\text{g}/\text{g}$ ^{注2)}）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（外国人データ²⁾）。

	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC (pg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1日目	30	591 ± 285	4177 ± 2369.1	39
3日目	3.5	475 ± 188	2452 ± 1218	22

平均±標準偏差

注1) 本剤の1日最大投与量は10gである。

注2) 本剤の承認規格は $25\mu\text{g}/\text{g}$ 軟膏である。

2.排泄

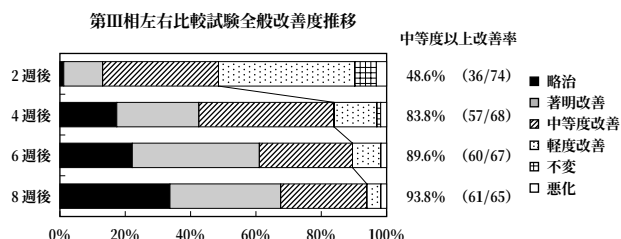
尋常性乾癬患者4例に³Hマキシカルシトールを用いた試験²⁾では、塗擦6時間後に拭き取った軟膏中に42.6%の放射能が検出され、また、塗擦168時間までに排泄された放射能は、尿中に投与量の15.2%、糞中に11.4%であった。血清中には未変化体及びO-脱アルキル体が認められたが、尿及び糞中には未変化体は認められなかった（外国人データ）。

3.代謝

ラット腎ミトコンドリアを用いた代謝試験（*in vitro*）³⁾において、マキシカルシトールは活性型ビタミンD₃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*）³⁾において、マキシカルシトールはCYP3A4によって代謝された。

【臨床成績】

1. 尋常性乾癬患者における左右比較試験において、マキシカルシトール軟膏の有効性が認められた⁴⁾。



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^{5,6)}。

2. 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)

【薬効薬理】

1.表皮角化細胞に対する増殖抑制作用⁷⁻⁹⁾

マキシカルシトールは、ヒト表皮角化細胞の増殖を抑制した（*in vitro*）。さらに、尋常性乾癬患者の皮膚を用いた器官培養系においても、表皮角化細胞の増殖を抑制し、表皮肥厚を改善した。また、尋常性乾癬患者への外用により表皮におけるDNA合成ならびに核分裂を低下させ、細胞増殖の異常亢進を抑制することが示唆された。

2.表皮角化細胞に対する分化誘導作用^{9,10)}

マキサカルシトールは、表皮角化細胞の分化マーカーであるインボルクリン mRNA の発現を促進した (*in vitro*)。また、尋常性乾癬患者への外用により、有棘層以上に発現する分化型ケラチンを増加させるとともに表皮細胞分化マーカーであるロリクリンの発現を誘導した。

3.サイトカイン、リンパ球等に対する作用^{9,11)}

マキサカルシトールは、IL-1 α 刺激によるヒト表皮角化細胞の IL-6 の分泌を濃度依存的に抑制し、サクシニル・コンカナバリン A で刺激したマウスの脾細胞リンパ球の増殖を濃度依存的に抑制した (*in vitro*)。また、尋常性乾癬患者への外用により多核球白血球や T リンパ球等の炎症細胞の浸潤を減少させた。

4.作用機序に関する検討¹²⁻¹⁴⁾

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た (*in vitro*)。また、ヒト・ビタミン D 結合蛋白との親和性はカルシトリオールより低く、表皮角化細胞の細胞核内により多く移行することが認められた (*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

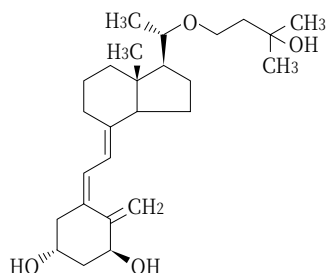
一般名：マキサカルシトール (Maxacalcitol) (JAN)

慣用名：22-oxacalcitriol

1 α , 25-dihydroxy-22-oxavitamin D₃

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

構造式：



分子式：C₂₆H₄₂O₄

分子量：418.62

性 状：白色の結晶性の粉末である。

メタノールに極めて溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包 装】

チューブ：10g×1、10g×10

【主要文献】

- 1) 大城戸宗男, 他：中外製薬(株) 社内資料(1998)
- 2) Laight, A., et al.：中外製薬(株) 社内資料(1996)
- 3) 石谷祥彦, 他：中外製薬(株) 社内資料(1998)
- 4) OCT 軟膏研究会：医学のあゆみ, **194**(11)：887(2000)
- 5) 大城戸宗男, 他：中外製薬(株) 社内資料(1998)
- 6) 大城戸宗男, 他：中外製薬(株) 社内資料(1998)
- 7) 仁科博道, 他：中外製薬(株) 社内資料(1994)
- 8) Kondo, S., et al.：Arch. Dermatol. Res., **292**(11)：550(2000)
- 9) 竹原和彦, 他：中外製薬(株) 社内資料(1998)
- 10) 仁科博道, 他：中外製薬(株) 社内資料(1994)
- 11) Komine, M., et al.：Arch. Dermatol. Res., **291**(9)：500(1999)
- 12) 内山也寸志, 他：中外製薬(株) 社内資料(1999)
- 13) 仁科博道, 他：中外製薬(株) 社内資料(1994)
- 14) 杉本哲朗, 他：中外製薬(株) 社内資料(1998)

【文献請求先】

マルホ株式会社 医薬情報部
〒531-0071 大阪市北区中津1丁目5番22号
TEL：06-6371-8898 FAX：06-6371-8220

販 売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

製 造  **中外製薬株式会社**
東京都北区浮間5-5-1

 ロシュグループ

® 登録商標
BWF409

