

## 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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

|                                            |
|--------------------------------------------|
| 尋常性乾癬等 角化症治療剤<br>マキサカルシトール 製剤              |
| <b>オキサロール®軟膏 25 <math>\mu</math>g/g</b>    |
| <b>オキサロール®ローション 25 <math>\mu</math>g/g</b> |
| <b>Oxarol®Ointment</b>                     |
| <b>Oxarol®Lotion</b>                       |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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<br>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）<br>洋名：Maxacalcitol（JAN）                                                                                                                                                                        |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日<br>軟 膏：2006 年 3 月 9 日<br>ローション：2007 年 3 月 15 日<br>薬価基準収載年月日<br>軟 膏：2006 年 6 月 9 日<br>ローション：2007 年 6 月 15 日<br>販売開始年月日<br>軟 膏：2001 年 10 月 11 日<br>ローション：2007 年 6 月 18 日                                 |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売：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<br>TEL：0120-12-2834<br>受付時間：9 時 30 分～17 時 30 分<br>（土、日、休日および当社休業日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.maruho.co.jp/medical/index.html">https://www.maruho.co.jp/medical/index.html</a> |

本 IF は 2023 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで  
確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

|                                |    |                                                |    |
|--------------------------------|----|------------------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 .....              | 1  | VII. 薬物動態に関する項目 .....                          | 29 |
| 1. 開発の経緯 .....                 | 1  | 1. 血中濃度の推移 .....                               | 29 |
| 2. 製品の治療学的特性 .....             | 1  | 2. 薬物速度論的パラメータ .....                           | 29 |
| 3. 製品の製剤学的特性 .....             | 2  | 3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....                       | 29 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....       | 2  | 4. 吸収 .....                                    | 30 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....     | 2  | 5. 分布 .....                                    | 33 |
| 6. RMP の概要 .....               | 2  | 6. 代謝 .....                                    | 34 |
| II. 名称に関する項目 .....             | 3  | 7. 排泄 .....                                    | 35 |
| 1. 販売名 .....                   | 3  | 8. トランスポーターに関する情報 .....                        | 36 |
| 2. 一般名 .....                   | 3  | 9. 透析等による除去率 .....                             | 36 |
| 3. 構造式又は示性式 .....              | 3  | 10. 特定の背景を有する患者 .....                          | 36 |
| 4. 分子式及び分子量 .....              | 3  | 11. その他 .....                                  | 36 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 .....          | 3  | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .....                 | 37 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....        | 3  | 1. 警告内容とその理由 .....                             | 37 |
| III. 有効成分に関する項目 .....          | 4  | 2. 禁忌内容とその理由 .....                             | 37 |
| 1. 物理化学的性質 .....               | 4  | 3. 効能又は効果に関連する注意と<br>その理由 .....                | 37 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....     | 5  | 4. 用法及び用量に関連する注意と<br>その理由 .....                | 37 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....        | 5  | 5. 重要な基本的注意とその理由 .....                         | 37 |
| IV. 製剤に関する項目 .....             | 6  | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....                     | 38 |
| 1. 剤形 .....                    | 6  | 7. 相互作用 .....                                  | 39 |
| 2. 製剤の組成 .....                 | 6  | 8. 副作用 .....                                   | 39 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 .....          | 6  | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                          | 43 |
| 4. 力価 .....                    | 6  | 10. 過量投与 .....                                 | 43 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 .....         | 7  | 11. 適用上の注意 .....                               | 43 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 .....       | 7  | 12. その他の注意 .....                               | 44 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 .....          | 8  | IX. 非臨床試験に関する項目 .....                          | 45 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） .....     | 8  | 1. 薬理試験 .....                                  | 45 |
| 9. 溶出性 .....                   | 8  | 2. 毒性試験 .....                                  | 46 |
| 10. 容器・包装 .....                | 8  | X. 管理的事項に関する項目 .....                           | 50 |
| 11. 別途提供される資材類 .....           | 9  | 1. 規制区分 .....                                  | 50 |
| 12. その他 .....                  | 9  | 2. 有効期間 .....                                  | 50 |
| V. 治療に関する項目 .....              | 10 | 3. 包装状態での貯法 .....                              | 50 |
| 1. 効能又は効果 .....                | 10 | 4. 取扱い上の注意 .....                               | 50 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 .....         | 10 | 5. 患者向け資材 .....                                | 50 |
| 3. 用法及び用量 .....                | 10 | 6. 同一成分・同効薬 .....                              | 50 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 .....         | 11 | 7. 国際誕生年月日 .....                               | 50 |
| 5. 臨床成績 .....                  | 11 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、<br>薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ..... | 50 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 .....           | 22 | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更<br>追加等の年月日及びその内容 .....    | 51 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は<br>化合物群 ..... | 22 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び<br>その内容 .....           | 51 |
| 2. 薬理作用 .....                  | 22 |                                                |    |

|                                           |           |
|-------------------------------------------|-----------|
| 11.再審査期間 .....                            | 51        |
| 12.投薬期間制限に関する情報 .....                     | 51        |
| 13.各種コード .....                            | 51        |
| 14.保険給付上の注意 .....                         | 51        |
| <b>XI. 文献</b> .....                       | <b>52</b> |
| 1. 引用文献 .....                             | 52        |
| 2. その他の参考文献 .....                         | 53        |
| <b>XII. 参考資料</b> .....                    | <b>54</b> |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                       | 54        |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                     | 54        |
| <b>XIII. 備考</b> .....                     | <b>55</b> |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を<br>行うにあたっての参考情報 ..... | 55        |
| 2. その他の関連資料 .....                         | 55        |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

オキサロール軟膏 25μg/g 及びオキサロールローション 25μg/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 (1α,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官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 25μg/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 25μg/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・効果に「掌蹠膿疱症」が追加承認された。

オキサロール軟膏 25μg/g 及びオキサロールローション 25μg/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。その後、2019 年 12 月に、製造販売承認が中外製薬株式会社よりマルホ株式会社に承継された。

### 2. 製品の治療学的特性

(1)オキサロール軟膏 25μg/g とオキサロールローション 25μg/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。（「IV.2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」、「V.1.効能又は効果」の項参照）

(2)尋常性乾癬の紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑を改善する。（「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(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。（「V.1.効能又は効果」の項参照）

(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。（ヒト、*in vitro*）（「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(5)副作用

オキサロール軟膏 25μg/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 25μg/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、急性腎障害があらわれることがある。（「VIII.8 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

## 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)

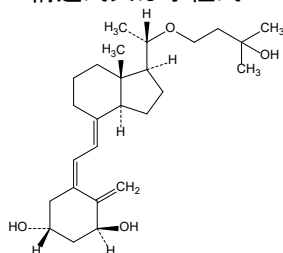
#### (2) 洋名(命名法)

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)又は本質

(+)-(5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,20*S*)-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 (Maxaalcitiol)

開発番号：OCT



### 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 °C 付近から融け始め、111.4～115.1 °C 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<br>(密栓)      | 36 カ月                           |                          | 含量：98.4～99.8% |
| 加速試験             |     | -20℃ アルゴン置換 |              | 褐色瓶<br>(密栓)      | 6 カ月                            |                          | 含量：96.3～99.8% |
| 苛<br>酷<br>試<br>験 | 酸 素 | 25℃         | アルゴン         | 褐色瓶<br>(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   | 5℃          | 石英セル<br>(密栓) | 積<br>算<br>照<br>度 | 白色光：<br>120 万 Lux・hr            | 色調：微黄色結晶性の粉末<br>含量：34.7% |               |
|                  |     |             |              |                  | 近紫外光：<br>200W・hr/m <sup>2</sup> | 色調：微黄色結晶性の粉末<br>含量：70.9% |               |
|                  |     |             | 褐色瓶<br>(密栓)  | 積<br>算<br>照<br>度 | 白色光：<br>120 万 Lux・hr            | 色調：白色結晶性の粉末<br>含量：101.8% |               |
|                  |     |             |              |                  | 近紫外光：<br>200W・hr/m <sup>2</sup> | 色調：白色結晶性の粉末<br>含量：99.0%  |               |
|                  | 温 度 | 25℃ アルゴン    | 褐色瓶<br>(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、定量法

### 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

### 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) 剤形の区別

軟膏剤、ローション剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

オキサロール軟膏 25µg/g ; 白色半透明の軟膏剤

オキサロールローション 25µg/g ; 白色のローション剤

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

| 販売名  | オキサロール<br>軟膏 25µg/g         | オキサロール<br>ローション 25µg/g                                                                                                |
|------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 有効成分 | 1g 中 マキサカルシトール 25µg         |                                                                                                                       |
| 添加剤  | 無水エタノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、白色ワセリン | 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 |

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

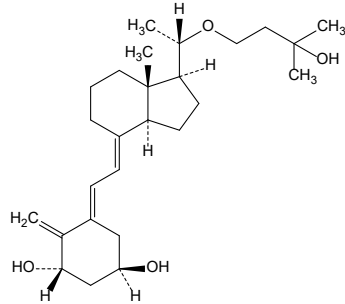
該当しない

### 4. 力価

該当しない

5. 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  
 $C_{26}H_{42}O_4$  : 418.61

6. 製剤の各種条件下における安定性

軟膏

| 試験      | 保存条件 | 保存形態                      | 保存期間  |                                                   | 結 果                 |
|---------|------|---------------------------|-------|---------------------------------------------------|---------------------|
| 長期保存試験* | 25°C | アルミチューブ                   | 36 カ月 |                                                   | 規格内                 |
| 加速試験*   | 40°C | アルミチューブ                   | 6 カ月  |                                                   | 規格内                 |
| 苛酷試験**  | 60°C | アルミチューブ                   | 4 週間  |                                                   | 類縁物質が増加した           |
|         | 70°C | アルミチューブ                   | 3 週間  |                                                   | 類縁物質が増加した           |
|         | 80°C | アルミチューブ                   | 10 日間 |                                                   | 含量が低下し、類縁物質が増加した    |
|         | 25°C | テフロンシートに塗布<br>(厚さ約 0.5mm) | 積算照度  | 白色光 120 万 Lux・hr<br>+ 近紫外光 200W・hr/m <sup>2</sup> | 黄色半透明となり、著しく含量が低下した |
|         |      |                           |       | 白色光 4,000Lux・hr                                   | 類縁物質が増加した           |
|         |      |                           |       | 白色光 50,000Lux・hr                                  | 著しく含量が低下し、類縁物質が増加した |

注) 熱苛酷試験は、30g チューブで実施した。

\*試験項目：性状、確認試験、純度試験、定量法

\*\*試験項目：性状、純度試験、定量

## ローション

| 試験               |                        | 保存条件                 | 保存形態            | 保存期間             |              | 結 果              |
|------------------|------------------------|----------------------|-----------------|------------------|--------------|------------------|
| 長期保存試験           |                        | 25℃/60%RH<br>暗所      | PP 容器/紙箱        | 24 カ月            |              | 規格内              |
| 加速試験             |                        | 40℃/75%RH<br>暗所      | PP 容器/紙箱        | 6 カ月             |              | 規格内              |
| 苛<br>酷<br>試<br>験 | 熱                      | 50℃/60%RH<br>暗所      | PP 容器/紙箱        | 3 カ月             |              | 規格内              |
|                  |                        | 60℃/60%RH<br>暗所      | PP 容器/紙箱        | 1.5 カ月           |              | 規格内              |
|                  | 光                      | 25℃/60%RH<br>D65 ランプ | PP 容器/紙箱        | 積<br>算<br>照<br>度 | 120 万 Lux・hr | 規格内              |
|                  |                        |                      | PP 容器           |                  | 120 万 Lux・hr | 規格内              |
|                  |                        |                      | 石英管<br>(むき出し)   |                  | 5,000Lux・hr  | 類縁物質が増加した        |
|                  |                        |                      | 石英管<br>(むき出し)   |                  | 20,000Lux・hr | 類縁物質が増加した        |
|                  |                        |                      | 石英管<br>(むき出し)   |                  | 50,000Lux・hr | 含量が低下し、類縁物質が増加した |
|                  | 低湿度条件下<br>における水分<br>損失 |                      | 40℃/25%RH<br>暗所 | PP 容器/紙箱         | 3 カ月         |                  |

PP：ポリプロピレン

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、定量法

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈オキサロール軟膏〉

チューブ:10g×1、10g×10

〈オキサロールローション〉

ボトル:10g×1、10g×10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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 |

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

(解説)

マキサカルシトール軟膏の後期第Ⅱ相二重盲検左右比較試験と同一一般臨床試験の結果から尋常性乾癬に対する臨床推奨濃度は 25 $\mu$ g/g と推察され、その後の第Ⅲ相左右比較試験で尋常性乾癬に対する有用性が証明された。また、前期第Ⅱ相試験の結果から 1 日 1 回でも治療効果はみられるものの、1 日 2 回の方が治療効果は高くなると推察され、また、本邦におけるステロイド外用剤を初めとする多くの外用剤の 1 日外用回数は原則として 2 回であることも勘案し、以降の試験では原則として 1 日 2 回の外用回数で実施した。

長期外用試験の実施計画書立案時には、マキサカルシトール軟膏が実際に臨床現場で使用される場合を想定し、「原則として 1 日 2 回皮疹に単純塗擦する。ただし、症状により 1 日 1 回の外用も可とする。」と 1 日 1 回の外用も設定した。その結果、皮疹の軽快とともに 1 日平均外用量は減少し、また、1 日外用回数も 1 回の例が増加した。即ち、皮疹の軽快により少量でしかも 1 日 1 回の外用でも維持が可能と考えられた。

さらにオキサロール軟膏の中等度以上の掌蹠膿疱症の効能追加のための第Ⅲ相臨床試験でも、尋常性乾癬と同じ用法・用量での有効性及び安全性が確認されている。剤形追加品であるローション剤についても同様に設定した。

各観察時期における 1 日平均外用量の分布及びその平均（長期外用試験）

| 時期           |           | 開始時～2 週<br>(0～21 日)    | 3～4 週<br>(22～35 日)     | 5～6 週<br>(36～56 日)     | 7～10 週<br>(57～84 日) | 11～14 週<br>(85～112 日) |
|--------------|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|
| 例数           |           | 127                    | 121                    | 114                    | 112                 | 110                   |
| 1 日平均<br>外用量 | Mean      | 6.9                    | 6.4                    | 5.8                    | 4.7                 | 4.2                   |
|              | S.D.      | 4.3                    | 4.0                    | 3.8                    | 3.5                 | 3.2                   |
| 外用回数         | 1 日 2 回   | 98<br>(77.2)           | 85<br>(70.2)           | 78<br>(69.0)           | 69<br>(62.7)        | 64<br>(58.7)          |
|              | 1 日 1 回   | 13<br>(10.2)           | 16<br>(13.2)           | 19<br>(16.8)           | 23<br>(20.9)        | 25<br>(22.9)          |
|              | 1 日 1～2 回 | 16<br>(12.6)           | 20<br>(16.5)           | 16<br>(14.2)           | 18<br>(16.4)        | 20<br>(18.3)          |
| 時期           |           | 15～18 週<br>(113～140 日) | 19～22 週<br>(141～168 日) | 23～26 週<br>(169～189 日) |                     |                       |
| 例数           |           | 104                    | 104                    | 99                     |                     |                       |
| 1 日平均<br>外用量 | Mean      | 4.2                    | 4.1                    | 4.2                    |                     |                       |
|              | S.D.      | 3.6                    | 3.6                    | 3.6                    |                     |                       |
| 外用回数         | 1 日 2 回   | 52<br>(50.0)           | 55<br>(53.4)           | 55<br>(55.6)           |                     |                       |
|              | 1 日 1 回   | 31<br>(29.8)           | 30<br>(29.1)           | 27<br>(27.3)           |                     |                       |
|              | 1 日 1～2 回 | 21<br>(20.2)           | 18<br>(17.5)           | 17<br>(17.2)           |                     |                       |

( ) : %

（「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

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。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法・用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 本剤は、通常、使用後 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。

（解説）

7.1 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。

7.2 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。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

##### 軟膏

##### 臨床試験一覧表（日本）

| 試験の種類<br>実施国               | 試験<br>デザイン   | 治験薬<br>投与方法                                                            | 対象<br>被験者数                                                                                      | 投与期間       |
|----------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 第 I 相<br>(単回・連続投与試験)<br>日本 | オープン         | 基剤<br>マキサカルシトール 6.6、55 $\mu$ g/g 軟膏 0.5～6g<br>1 日 1 回                  | 健康成人男子<br>(単回投与試験)<br>step1：3 例<br>step2：6 例<br>step3：6 例<br>step4：6 例<br>(連続投与試験)<br>step5：6 例 | 単回または 5 日間 |
| 第 I 相<br>(皮膚安全性試験)         | オープン         | 基剤<br>マキサカルシトール 6.6、55、110 $\mu$ g/g<br>軟膏 50mg                        | 健康成人男子<br>開放塗布および単純<br>パッチテスト 20 例<br>単純および光パッチテスト 6 例                                          | 単回         |
| 前期第 II 相                   | オープン<br>左右比較 | 基剤<br>マキサカルシトール 2、25、50、<br>75 $\mu$ g/g 軟膏<br>1 回最高 1g<br>1 日 1、2 回外用 | 尋常性乾癬患者 73<br>例                                                                                 | 6 週間       |



(つづき)

| 試験の種類<br>実施国      | 試験<br>デザイン     | 治験薬<br>投与方法                                                      | 対象<br>被験者数                                          | 投与期間  |
|-------------------|----------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------|
| 後期第Ⅱ相             | 二重盲検<br>左右比較   | マキカルシトル 12.5、25、50μg/g<br>軟膏<br>1回 1g を左右に 1 日 2 回<br>外用         | 尋常性乾癬患者 142<br>例                                    | 8 週間  |
| 後期第Ⅱ相<br>(一般臨床試験) | オープン<br>並行群間比較 | マキカルシトル 25、50μg/g 軟膏<br>1 回 5～7g<br>1 日 2 回外用                    | 尋常性乾癬患者 21<br>例                                     | 8 週間  |
| 第Ⅲ相               | 無作為割付<br>左右比較  | マキカルシトル 25μg/g 軟膏お<br>よびカルシトル軟膏(2μg/g)<br>1 回 1g<br>1 日 2 回左右に外用 | 尋常性乾癬患者 79<br>例                                     | 8 週間  |
| 第Ⅲ相<br>(一般臨床試験)   | オープン           | マキカルシトル 25μg/g 軟膏<br>1 日 2 回外用                                   | 魚鱗癬群 21 例<br>掌蹠膿疱症 37 例<br>掌蹠角化症 29 例<br>毛孔性苔癬 36 例 | 8 週間  |
| 長期外用試験            | オープン           | マキカルシトル 25μg/g 軟膏<br>1 日 2 回外用                                   | 尋常性乾癬患者 128<br>例                                    | 26 週間 |
| 長期外用<br>継続試験      | オープン           | マキカルシトル 25μg/g 軟膏<br>1 日 2 回外用                                   | 尋常性乾癬患者<br>46 例                                     | 52 週間 |
| 臨床薬理試験            | オープン           | マキカルシトル 25μg/g 軟膏<br>1 日 2 回外用                                   | 尋常性乾癬患者<br>10 例                                     | 8 週間  |

臨床試験一覧表（英国）

| 試験の種類                    | 試験<br>デザイン   | 治験薬<br>投与方法                                                                                                                        | 対象<br>被験者数                          | 投与期間                                                                                                   |
|--------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第Ⅰ相<br>(連続投与試験)          | 用量漸増<br>二重盲検 | 基剤<br>マキカルシトル 25、50、100μg/g<br>軟膏<br>100μg/日～1600μg/日                                                                              | 健康成人男子<br>マキカルシトル群 56 例<br>基剤群 28 例 | 10 日間                                                                                                  |
| 第Ⅱ相                      | 二重盲検<br>左右比較 | 基剤<br>マキカルシトル 6、12.5、25、<br>50μg/g 軟膏を低濃度順に<br>左右に 1 日 1 回外用<br>マキカルシトル 25μg/g 軟膏＋カル<br>シトール 50μg/g 軟膏を左<br>右に 1 日 1 回外用<br>以上、6 群 | 尋常性乾癬患者 170<br>例                    | 8 週間                                                                                                   |
| 臨床薬理試験<br>(薬物動態試験)       | オープン         | マキカルシトル 50μg/g 軟膏：<br>4g/日、<br>[2β- <sup>3</sup> H]マキカルシトル 50μg/g<br>軟膏 0.5g＋マキカルシトル軟膏<br>50μg/g 3.5g/日                            | 健康成人男子 4 例<br>尋常性乾癬患者 4 例           | マキカルシトル 50μg/g<br>軟膏：2 日間<br>[2β- <sup>3</sup> H]マキカルシトル<br>軟膏＋マキカルシトル<br>50μg/g 軟膏：1 日<br>間<br>計 3 日間 |
| 第Ⅰ相<br>(皮膚刺激性/感作性<br>試験) | 二重盲検         | 基剤<br>マキカルシトル 2、25、50、<br>75μg/g 軟膏<br>週に 3 回、合計 9 回                                                                               | 健康成人 122 例                          | 38 日間                                                                                                  |
| 第Ⅰ相<br>(光毒性試験)           | 二重盲検         | 基剤<br>マキカルシトル 50μg/g 軟膏<br>1 回貼付                                                                                                   | 健康成人 13 例                           | 単回                                                                                                     |
| 第Ⅰ相<br>(光感作性試験)          | 二重盲検         | 基剤<br>マキカルシトル 50μg/g 軟膏<br>7 回貼付                                                                                                   | 健康成人 26 例                           | 4 週間                                                                                                   |

＜掌蹠膿疱症＞（2008 年 11 月 掌蹠膿疱症の効能追加）（日本）

| 試験の種類 | 試験<br>デザイン                        | 治験薬<br>投与方法                                                   | 対象<br>被験者数                                 | 投与期間 |
|-------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|
| 第Ⅲ相   | 二重盲検<br>並行群間比較<br>無作為割付<br>プラセボ対照 | ①被験薬：マキサルシトール軟膏<br>25μg/g<br>②対照薬：プラセボ<br>1 日 2 回塗擦<br>局所（皮膚） | 掌蹠膿疱症患者<br>マキサルシトール群<br>95 例<br>プラセボ群 48 例 | 4 週間 |
| 第Ⅲ相   | 二重盲検<br>並行群間比較<br>無作為割付<br>プラセボ対照 | ①被験薬：マキサルシトール軟膏<br>25μg/g<br>②対照薬：プラセボ<br>1 日 2 回塗擦<br>局所（皮膚） | 掌蹠膿疱症患者<br>マキサルシトール群 95 例<br>プラセボ群 93 例    | 8 週間 |

注）本剤の承認された効能・効果は「尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症」である。

ローション

臨床試験一覧表（日本）

| 試験の種類                                     | 試験<br>デザイン         | 治験薬<br>投与方法                                       | 対象<br>被験者数                                                          | 投与期間 |
|-------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------|
| 第Ⅰ相<br>(第一試験)<br>(第二試験)<br>皮膚角質内薬物動態及び安全性 | オープン               | マキサルシトールローション 25μg/g またはマキサルシトール軟膏 25μg/g<br>単純塗布 | 健康成人男性 12 例<br>第一試験<br>ローション群 6 例<br>軟膏群 12 例<br>第二試験<br>ローション 12 例 | 単回   |
| 第Ⅰ相<br>皮膚安全性試験                            | 単盲検                | マキサルシトールローション 25μg/g またはプラセボ<br>単純貼付              | 健康成人 30 例                                                           | 単回   |
| 第Ⅲ相                                       | 無作為割付<br>非盲検並行群間比較 | マキサルシトールローション 25μg/g またはマキサルシトール軟膏 25μg/g<br>単純塗擦 | 尋常性乾癬患者<br>ローション群 87 例<br>軟膏群 88 例                                  | 8 週間 |

(2) 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 1g 中に 6.6μg または 55μg のマキサルシトールを含有する軟膏剤を用いて、マキサルシトールとして 3.3、33、110、330μg を塗布した結果、生理機能検査、自他覚症状、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>1)</sup>。

注）本剤は 1g 中にマキサルシトール 25μg を含む。

本剤の 1 日使用量はマキサルシトールとして 250μg（マキサ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 例にマキサルシトールとして 330μg を 5 日間連日塗布した結果、生理機能検査、自他覚症状、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>1)</sup>。

注）本剤は 1g 中にマキサルシトール 25μg を含む。

本剤の 1 日使用量はマキサルシトールとして 250μg（マキサ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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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>2)</sup>。

注) 本剤は 1g 中にマキサカルシトール 25 $\mu$ g を含む。

#### 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 25 $\mu$ g/g 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>3)</sup>。

#### 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 25 $\mu$ g/g の 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>4)</sup>。

### (3) 用量反応探索試験

#### 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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>5)</sup>。

| 目的     | 用量（濃度）別および1日の外用回数別の有効性を予備検討するとともに、尋常性乾癬に対する安全性を確認する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                        |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--|---|---|---|---|-----------------------|------------------------|----|-----------------------|------------------------|-----|------------------------|------------------------|----|------------------------|------------------------|---|------------------------|------------------------|----|------------------------|------------------------|
| 試験デザイン | オープン、左右比較試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                        |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
| 対象     | 尋常性乾癬患者73例（有効性解析対象66例、安全性解析対象71例、有用性解析対象66例）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
| 主な登録基準 | 原則、20歳以上65歳未満の尋常性乾癬患者で、左右対称性に同程度の皮疹を有する患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                        |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
| 主な除外基準 | 高度の肝・腎・心疾患を有する患者。妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のある患者等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
| 試験方法   | <div>以下の6群を設定した。</div> <table><tr><th>群</th><th>左</th><th>右</th></tr><tr><td>I</td><td>マキサカルシトール軟膏2μg/g・2回/日</td><td>マキサカルシトール軟膏25μg/g・2回/日</td></tr><tr><td>II</td><td>マキサカルシトール軟膏0μg/g・2回/日</td><td>マキサカルシトール軟膏50μg/g・2回/日</td></tr><tr><td>III</td><td>マキサカルシトール軟膏25μg/g・2回/日</td><td>マキサカルシトール軟膏50μg/g・2回/日</td></tr><tr><td>IV</td><td>マキサカルシトール軟膏50μg/g・2回/日</td><td>マキサカルシトール軟膏75μg/g・2回/日</td></tr><tr><td>V</td><td>マキサカルシトール軟膏25μg/g・1回/日</td><td>マキサカルシトール軟膏50μg/g・1回/日</td></tr><tr><td>VI</td><td>マキサカルシトール軟膏50μg/g・1回/日</td><td>マキサカルシトール軟膏50μg/g・2回/日</td></tr></table> <div>「左」あるいは「右」用の治験薬をそれぞれ適量(1部位の1回の最高量1g、チューブからの押し出した軟膏の長さ約5cm)を6週間連続して単純塗擦。</div>                                                                                                                                                                                                                         |                        |  | 群 | 左 | 右 | I | マキサカルシトール軟膏2μg/g・2回/日 | マキサカルシトール軟膏25μg/g・2回/日 | II | マキサカルシトール軟膏0μg/g・2回/日 | マキサカルシトール軟膏50μg/g・2回/日 | III | マキサカルシトール軟膏25μg/g・2回/日 | マキサカルシトール軟膏50μg/g・2回/日 | IV | マキサカルシトール軟膏50μg/g・2回/日 | マキサカルシトール軟膏75μg/g・2回/日 | V | マキサカルシトール軟膏25μg/g・1回/日 | マキサカルシトール軟膏50μg/g・1回/日 | VI | マキサカルシトール軟膏50μg/g・1回/日 | マキサカルシトール軟膏50μg/g・2回/日 |
| 群      | 左                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 右                      |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
| I      | マキサカルシトール軟膏2μg/g・2回/日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | マキサカルシトール軟膏25μg/g・2回/日 |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
| II     | マキサカルシトール軟膏0μg/g・2回/日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | マキサカルシトール軟膏50μg/g・2回/日 |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
| III    | マキサカルシトール軟膏25μg/g・2回/日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | マキサカルシトール軟膏50μg/g・2回/日 |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
| IV     | マキサカルシトール軟膏50μg/g・2回/日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | マキサカルシトール軟膏75μg/g・2回/日 |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
| V      | マキサカルシトール軟膏25μg/g・1回/日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | マキサカルシトール軟膏50μg/g・1回/日 |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
| VI     | マキサカルシトール軟膏50μg/g・1回/日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | マキサカルシトール軟膏50μg/g・2回/日 |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
| 評価項目   | 皮膚所見、全般改善度、全般改善度の左右優劣比較、安全性、有用度および有用度の左右優劣比較                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |
| 結果     | <p>患者背景で、有効性解析対象症例66例中、男性51例、女性15例、平均年齢は48.2±15.6歳、平均罹病期間は10.5±7.1年であった。各群の患者背景で偏りはみられなかった。</p> <p>皮膚所見における平均値の推移は0μg/g(2回/日)を除き、マキサカルシトールを2μg/g以上含有する製剤で外用開始2週間後より低下した。全般改善度はWilcoxon符号付順位検定でI群（6週後を除く）、II群で25μg/g（2回/日）（P=0.025）、50μg/g（2回/日）（P=0.008）が有意に優った。全般改善度の左右優劣比較はWilcoxon符号付順位検定で1日2回外用した群では、0μg/gに比べ50μg/gが（P=0.006）、25μg/gに比べ50μg/gが（P=0.025）それぞれ有意に優ったが、2μg/gと25μg/g、50μg/gと75μg/gでは有意差は無かった。1日1回の群では25μg/gに比べ50μg/g（P=0.020）が有意に優った。1日1回と2回の50μg/g外用では2回外用が（P=0.041）有意に優った。</p> <p>安全性解析対象例71例において、局所の副作用は4例に7件認められた。その内訳はそう痒、発赤、腫脹、疼痛、皮疹増悪、刺激性の紅斑、落屑を伴う色素沈着が各1件であった。全身性の副作用は4例に4件認められた。その内訳はγ-GTP上昇が2件、白血球数の減少、血清カルシウム上昇が各1件であった。</p> <p>有用度はWilcoxon符号付順位検定でI群、II群、III群で25μg/g（2回/日）（P=0.015）、50μg/g（2回/日）（P=0.008）、50μg/g（2回/日）（P=0.037）が有意に優った。有用度の左右優劣比較では、Wilcoxon符号付順位検定で1日1回外用の濃度（25μg/gもしくは50μg/g）を比較したV群では高濃度側が有意に（P=0.020）優った。外用回数（1日1回あるいは2回）を比較したVI群では差はみられなかった。</p> |                        |  |   |   |   |   |                       |                        |    |                       |                        |     |                        |                        |    |                        |                        |   |                        |                        |    |                        |                        |

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。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ① 無作為化並行用量反応試験

###### 軟膏

後期第Ⅱ相 尋常性乾癬を対象としたマキサカルシトール軟膏の濃度比較試験<sup>6)</sup>

目的：尋常性乾癬患者に対するマキサカルシトール軟膏の有効性、安全性、有用性および推奨濃度を二重盲検左右比較試験にて検討した。

試験デザイン：二重盲検、左右比較試験

対象：尋常性乾癬患者142症例（有効性解析対象集団126例、安全性解析対象集団139例、有用性解析対象集団127例）

主な登録基準：原則、20歳以上75歳以下で、左右対称性に同程度の典型的皮疹を有した尋常性乾癬患者

主な除外基準：高度の肝・腎・心疾患を有する患者、妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のある患者等

試験方法：白色ワセリンにマキサカルシトール12.5μg/g、25μg/g、または50μg/gのいずれかを含む軟膏、1日2回適量を右もしくは左側に単純塗擦（片側の1回最高量1g）、8週間投与

A群：マキサカルシトール12.5μg/g軟膏または25μg/g軟膏を右もしくは左に塗擦

B群：マキサカルシトール25μg/g軟膏または50μg/g軟膏を右もしくは左に塗擦

評価項目：皮膚所見（紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑）、全般改善度、全般改善度の左右優劣比較、有害事象、有用度、有用度の左右優劣比較

統計手法：解析対象 intention-to-treat (ITT) 解析対象集団

主要な解析 Wilcoxon符号付順位検定

結果：患者背景で、有効性解析対象集団 126 例中、A群 64 例（うち男性 41 例）、B群 62 例（うち男性 43 例）、平均年齢±S.D.はA群 50.3±16.1 歳、B群 47.9±15.3 歳、平均罹病期間±S.D.はA群 10.1±8.5 年、B群 10.4±9.8 年であり、両群間で偏りはみられなかった。

有効性で、皮膚所見はすべての濃度で改善がみられた。終了時の全般改善度における改善率はA群の 12.5μg/g が 59.4%、25μg/g が 60.9%、B群の 25μg/g が 59.7%、50μg/g が 66.1%であった。皮膚所見、全般改善度、全般改善度の左右優劣比較で 12.5μg/g と 25μg/g の濃度間（A群）および 25μg/g と 50μg/g の濃度間（B群）に有意な差はみられなかった。有用度および有用度の左右優劣比較では、B群では濃度間に差はみられなかったが、A群では有用度の「極めて有用」が、McNemar 検定で 12.5μg/g 群に比べ 25μg/g 群が有意に優った（ $P=0.011$ ）。

安全性解析対象集団 139 例で、局所性の副作用が 12.5μg/g で 8 件（刺激感 4 件、発赤 2 件、そう痒 1 件、疼痛 1 件）、25μg/g で 14 件（刺激感 4 件、発赤 3 件、そう痒 4 件、皮疹増悪 1 件、疼痛 1 件、皮膚落屑 1 件）、50μg/g で 6 件（発赤 1 件、そう痒 3 件、皮疹増悪 1 件、皮膚落屑 1 件）みられた。全身性の副作用はA群で白血球数増多が 1 件、B群で白血球数増多、GPT(ALT)上昇が各 1 件であった。

以上より、尋常性乾癬に対する推奨濃度は 25μg/g と推察された。

注) 本剤の承認規格は 25μg/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。

後期第Ⅱ相 尋常性乾癬を対象としたマキサカルシトール軟膏の一般臨床試験<sup>7)</sup>

目的：尋常性乾癬患者へマキサカルシトール軟膏を比較的広範囲に外用したときの安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン：オープン、並行群間比較試験

対象：尋常性乾癬患者21症例（安全性解析対象集団21例、有用性解析対象集団19例、有効性解析対象集団18例）

主な登録基準：20歳以上75歳未満で、中等度以上の病変部位を有する尋常性乾癬患者

主な除外基準：高度の肝・腎・心疾患を有する患者、妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のある患者等

試験方法：観察部位を含めたすべての病変部位に適量（開始時には1回の最低量5g、最高量の目安として7g程度）を連続単純塗擦、8週間投与

I群：マキサカルシトール25μg/g軟膏 2回/日

II群：マキサカルシトール50μg/g軟膏 2回/日

評価項目：皮膚所見項目別評価（紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑）、全般改善度、安全度、有用度

統計手法：解析対象 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団

#### 主要な解析 Wilcoxon符号付順位検定

結果：患者背景で、安全性解析対象集団 21 例中、I 群が 10 例（うち男性 5 例）、II 群が 11 例（うち男性 7 例）、平均年齢±S.D.は、I 群が 46.9±15.3 歳、II 群が 40.4±14.4 歳であった。両群間で偏りが認められた項目は、体重、PASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコア、罹病期間、被験部位等であったが、これらの因子は評価に影響を与えるとは考えられなかった。

有効性解析対象集団 18 例で、皮膚所見はすべての所見において改善がみられた。全般改善度では、改善率（「略治」＋「著明改善」の率）は、4 週後では I 群が 62.5% (5/8)、II 群が 77.8% (7/9) と 50%を超え、8 週後では I 群が 100% (8/8)、II 群が 88.9% (8/9)、終了時でも I 群が 100% (9/9)、II 群が 88.9% (8/9) であった。有用率は I 群が 70.0% (7/10)、II 群が 66.7% (6/9) であり有意差はみられなかった。

安全性解析対象集団 21 例で、副作用が I 群で 4 例 (40.0%) 5 件、II 群で 5 例 (45.5%) 12 件にみられた。I 群ではそう痒、刺激感、発赤が各 1 件、高カルシウム血症及び血清無機リン上昇が各 1 件であった。II 群では刺激感及び血清カルシウム上昇が各 3 件、発赤が 2 件、そう痒、高カルシウム血症、食欲不振及び血清無機リン上昇が各 1 件であった。血清カルシウムが 10.5mg/dL を超えたのは、I 群で 1 例、II 群で 3 例であった。血清カルシウムの平均値の推移は I 群では有意な変動はみられなかったが、II 群では 2 週後及び 4 週後で有意な上昇を認めた（ともに  $P=0.006$ ）。

以上より、尋常性乾癬に対する推奨濃度は 25µg/g と推察された。

注）本剤の承認規格は 25µg/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 250µg（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

第Ⅲ相 タカルシトールを対照とした左右比較試験<sup>8)</sup>

目的：マキサカルシトール軟膏 25µg/g の有効性、安全性ならびに有用性を対照薬タカルシトール軟膏と比較検討する。

試験デザイン：無作為割付、左右比較試験

対象：尋常性乾癬患者（79 症例）

主な登録基準：20 歳以上 80 歳未満で、左右対称性に同程度の典型的な局面を有した尋常性乾癬患者

主な除外基準：高度の肝・腎・心疾患を有する患者、妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のある患者等

試験方法：マキサカルシトール 25µg/g あるいはタカルシトール 2µg/g のいずれかが入った軟膏、1 日 2 回適量を右もしくは左側に単純塗布（片側の 1 回最高量 1g）、8 週間投与

対照薬：タカルシトール 2µg/g 1 日 2 回適量を本剤とは異なる側に単純塗擦、8 週間

評価項目：皮膚所見項目別評価（紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑）、全般改善度、全般改善度の左右優劣評価、局所性副作用、有用度、有用度の左右優劣比較

統計手法：解析対象 intention-to-treat (ITT) 解析対象集団

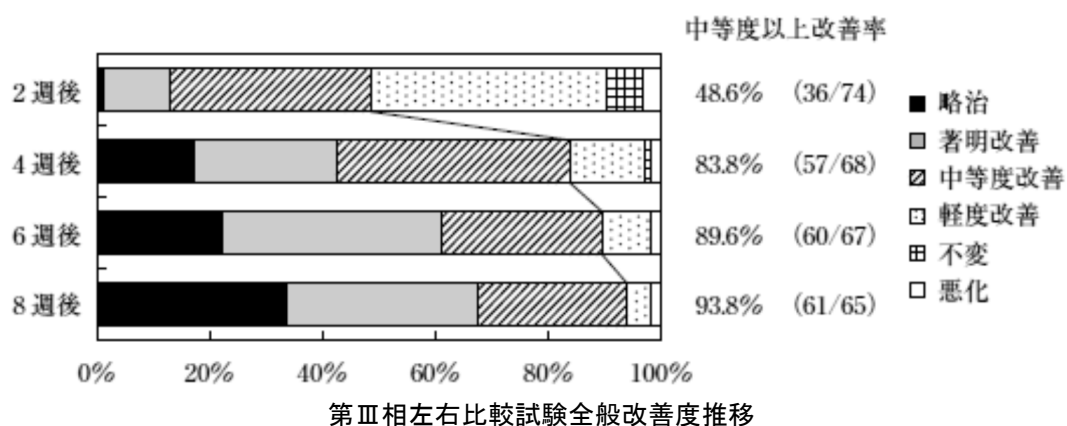
主要な解析 Wilcoxon符号付順位検定

結果：ITT 解析対象集団 75 例の患者背景は、男性 49 例、女性 26 例で、平均年齢±S.D.は 51.0±14.9 歳、平均罹病期間±S.D.は 11.3±10.4 年であった。各皮膚所見の症状より、中等度以上の患者が多かった。

皮膚所見スコア（紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑）はすべての時期でマキサカルシトール群がタカルシトール群に比較し、有意な改善（ $P$  がみられた。全般改善度で、マキサカルシトール群の「中等度改善」以上の割合は、2 週後 48.6%、4 週後 83.8%、6 週後 89.6%、8 週後 93.8% であり、最終時には 92.0% であった。タカルシトール群は 2 週後 31.1%、4 週後 50.0%、6 週後 65.7%、8 週後 69.2% であり、最終評価時には 66.7% であった。

時期別の全般改善度の群間比較においてタカルシトール群より有意に優っていた

（Wilcoxon符号付順位検定  $P<0.001$ 、2 週後のみ  $P=0.005$ ）。



全般改善度の左右優劣比較、有用度、有用度の左右優劣比較も、マキサカルシトール群はタカルシトール群に比べ有意に優った。(いずれも Wilcoxon 符号付順位検定  $P < 0.001$ )  
 安全性解析対象例 75 例で、局所性の副作用は 4 例 (5.3%) に 5 件認められた。副作用の内訳は、そう痒 3 件 (4.0%)、刺激感、発赤各 1 件 (1.3%) であった。全身性の副作用は 2 例 (2.7%) に  $\gamma$ -GTP 上昇が認められた。

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。

### 第Ⅲ相 掌蹠膿疱症に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験<sup>9)</sup>

目的：マキサカルシトール軟膏 25 $\mu$ g/g の有効性、安全性を検討する。

試験デザイン：無作為割付、二重盲検並行群間比較試験

対象：中等症以上の病変を有する掌蹠膿疱症患者（登録例数 188 例、FAS 解析対象集団 187 例、PPS 解析対象集団 180 例、安全性解析対象集団 188 例）

主な登録基準：20 歳以上 80 歳未満の掌蹠膿疱症患者

主な除外基準：過去にビタミン D<sub>3</sub> 誘導体の外用剤に対して、もしくは重篤なアレルギーの既往を有する患者、肝・腎・心・肺等に入院を必要とする程の高度な障害のある患者、妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性の患者等

試験方法：マキサカルシトール軟膏群（94 例）又はマキサカルシトール軟膏プラセボ（プラセボ群）（93 例）：1 日 2 回適量を塗擦（1 日の使用量は最高 10g）、8 週間投与

主要評価項目：最終評価時（8 週後又は中止日）の皮膚所見合計スコアの変化量

副次評価項目：皮膚所見の改善度、最終評価時（8 週後又は中止日）の皮膚所見各項目スコアの変化量

統計手法：＜主要評価項目＞開始日（登録）の皮膚所見合計スコアを共変量とした共分散分析で群間比較する。

＜副次評価項目＞改善度別の症例数について、Wilcoxon 順位和検定で群間比較する。

最終評価時（8 週後又は中止日）の皮膚所見各項目のスコアについて、治験開始日（登録）の皮膚所見各項目スコアを共変量とした共分散分析で群間比較する。

結果：有効性解析は FAS 解析対象集団 187 例（マキサカルシトール軟膏群・94 例、プラセボ群・93 例）を主たる対象として実施した。主要評価項目（最終評価時（8 週後又は中止日）の皮膚所見合計スコアの変化量（平均 $\pm$ S.D.））では、マキサカルシトール軟膏群で  $-3.7 \pm 2.1$ 、プラセボ群で  $-1.9 \pm 1.9$  であり、マキサカルシトール軟膏群ではプラセボ群に比較し、皮膚所見合計スコアの有意な低下を認めた ( $P < 0.0001$ )。

|                     | 皮膚所見合計スコア平均値 |                      | 皮膚所見合計スコア変化量*<br>(Mean $\pm$ S.D.) | 変化量の群間比較<br>P 値<br>(共分散分析**) |
|---------------------|--------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------|
|                     | 開始日          | 最終評価時<br>(8 週後又は中止日) |                                    |                              |
| マキサカルシトール軟膏群 (n=94) | 8.7          | 5.0                  | $-3.7 \pm 2.1$                     | $P < 0.0001$                 |
| プラセボ群 (n=93)        | 8.8          | 6.9                  | $-1.9 \pm 1.9$                     |                              |

\*：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

副次評価項目（皮膚所見の改善度）では、マキサカルシトール軟膏群がプラセボ群に比較し、有意な差を認めた（ $P<0.0001$ ）。また、最終評価時の皮膚所見各項目スコア（紅斑、膿疱・小水疱、角化・鱗屑）の変化量（平均±S.D.）は、マキサカルシトール軟膏群及びプラセボ群で、紅斑がそれぞれ $-0.9\pm1.0$  及び $-0.5\pm0.7$ 、膿疱・小水疱が $-2.1\pm0.9$  及び $-0.8\pm0.8$ 、角化・鱗屑が $-0.8\pm1.0$  及び $-0.6\pm1.0$  であり、すべての項目でマキサカルシトール軟膏群がプラセボ群に比較し皮膚所見各項目スコアの有意な低下を認めた（紅斑  $P=0.0012$ 、膿疱・小水疱  $P<0.0001$ 、角化・鱗屑  $P=0.0487$ ）。

安全性解析対象例 188 例で、副作用はマキサカルシトール軟膏投与群では 95 例中 11 例（11.6%）に認められた。マキサカルシトール軟膏投与群の中止に至った重要な副作用は適用部位腫脹、適用部位刺激感各 1 件（1.1%）であった。

## ローション

第Ⅲ相 マキサカルシトールローション25μg/gの尋常性乾癬に対するマキサカルシトール軟膏25μg/gを対照とした比較試験<sup>10)</sup>

目的：マキサカルシトールローションの尋常性乾癬に対する有効性、安全性を同濃度のマキサカルシトール軟膏と比較検討する。

試験デザイン：非盲検、無作為割付、並行群間比較試験

対象：「被髪頭部」、「体幹部、上肢または下肢」の両方に尋常性乾癬の典型的な皮疹がみられる尋常性乾癬患者

ローション群；有効性解析対象集団83例、安全性解析対象集団86例

軟膏群；有効性解析対象集団80例、安全性解析対象集団85例

主な登録基準：20歳以上で、「被髪頭部」、「体幹部、上肢または下肢」の両方に尋常性乾癬の典型的な皮疹がみられる尋常性乾癬患者

主な除外基準：治療開始前に免疫抑制剤、エトレチナート、ステロイド、カルシウム代謝に影響を及ぼす薬剤等の全身投与を受けた患者、治療開始前に尋常性乾癬に対するすべての光線療法を受けた患者等

試験方法：1日2回、マキサカルシトールローション又はマキサカルシトール軟膏の適量を「被髪頭部」、「体幹部、上肢または下肢」の両方に単純塗擦（1日の最高量はマキサカルシトールとして250μg）、8週間投与

主要評価項目：最終評価時の被髪頭部の全般改善率

副次評価項目：最終評価時の体幹部、上肢または下肢の全般改善度、治験開始日と最終時の皮膚所見各項目スコアの変化量、治験薬の使用感

統計手法：解析対象 有効性（PPS）解析対象集団、安全性解析対象集団

2標本t検定で群間比較する。

治験薬の使用感はWilcoxon順位和検定で群間比較する。

結果：主要評価項目（最終評価時の被髪頭部の全般改善率）で、中等度改善以上または略治と評価された場合を「改善」として全般改善率を算出したところ、ローション群95.2%、軟膏群98.8%であり、2群間の全般改善率の差の点推定値は-3.6%、両側95%信頼区間は-8.8～+1.6%であった。

副次評価項目の最終時における体幹部、上肢または下肢を含む全般改善度は以下のとおりであった。

|             | 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（%） |
| ローション群      | 95.2% （79/83）          | 89.2% （74/83） |
| 軟膏群<br>（対照） | 98.8% （79/80）          | 96.3% （77/80） |

治験開始日と最終時の皮膚所見各項目スコアの変化量は以下のとおりであった。

### ① 被髪頭部

紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑の各項目について2標本t検定で群間比較した結果、いずれもローション群と軟膏群で有意な差は認められなかった（紅斑： $P=0.9587$ 、浸潤・肥厚： $P=0.2235$ 、鱗屑： $P=0.2053$ ）。



## ② 体幹部、上肢または下肢

紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑の各項目について 2 標本 t 検定で群間比較した結果、「紅斑」、「浸潤・肥厚」はローション群と軟膏群で有意な差は認められなかった(紅斑: $P=0.4370$ , 浸潤・肥厚: $P=0.0697$ )。「鱗屑」では軟膏群がローション群と比較して有意な差を示した(鱗屑: $P=0.0004$ )。

治験薬の使用感について、Wilcoxon 順位和検定で群間比較した結果、被髪頭部で「治験薬の塗りやすさ」および「治験薬のべとつき感」はローション群が軟膏群と比較して「とても塗りやすい」あるいは「気にならない」の割合が高く、有意な差を示した(ともに  $P<0.0001$ )。体幹部、上肢または下肢では「治験薬のべとつき感」でローション群が軟膏群と比較して「気にならない」の割合が高く、有意な差を示した( $P<0.0001$ )。これに対し、「治験薬の塗りやすさ」は両群間で有意な差は認められなかった( $P=0.0731$ )。

ローション群の安全性解析対象症例 86 例で、副作用は 10 例 (11.6%) に 15 件認められた。主な副作用は、皮膚刺激が 4 件 (4.7%)、湿疹、紅斑、皮膚剥脱が各 2 件 (2.3%) 等であった。

## 2) 安全性試験

### 軟膏

国内第Ⅲ相臨床試験(軟膏の長期外用試験、長期外用継続試験)

体表面積の 10%以上に皮疹を有する尋常性乾癬患者 128 例を対象にマキサカルシトール軟膏 25 $\mu$ g/g を 1 日 2 回 (1 回も可)、適量 (1 回最高量 7g)、26 週間連日外用した長期外用試験<sup>11)</sup>で、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、マキサカルシトール軟膏の有用性が認められた。

安全性解析対象症例 127 例において、局所性の副作用は 16 例 (12.6%) に 18 件認められた。主な副作用は、刺激感、そう痒が各 5 件 (3.9%)、鱗屑、発赤が各 2 件 (1.6%) 等であった。全身性の副作用は 14 例 (11.0%) に 18 件認められた。主な副作用は、血清カルシウム上昇が 7 件 (5.5%)、 $\gamma$ -GTP 上昇が 3 件 (2.4%)、ALT が上昇 2 件 (1.6%) 等であった。重篤な副作用はみられなかった。また、長期外用試験完了例で継続同意が得られた 46 例を対象に、長期外用試験終了後さらに 26 週間連日外用した長期外用継続試験<sup>12)</sup>でも、効果の継続が確認された。

安全性解析対象症例 46 例で、局所性の副作用は 3 例 (6.5%) に 5 件認められた。副作用の内訳は、鱗屑が 2 件 (4.3%)、そう痒、発赤、刺激感が各 1 件 (2.2%) であった。全身性の副作用は 9 例 (19.6%) に 11 件認められた。主な副作用は、血清カルシウム上昇が 4 件 (8.7%)、骨型 ALP 上昇が 2 件 (4.3%) 等であった。

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。

## (5) 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 例を対象にマキサカルシトール軟膏 25 $\mu$ g/g を 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での全般改善度は、「著明改善」以上が魚鱗癬群 61.9% (13/21 例)、掌蹠角化症 28.6% (8/28 例) であり、「中等度改善」以上が魚鱗癬群 81.0% (17/21 例)、掌蹠角化症 67.9% (19/28 例) であった<sup>13)</sup>。

局所性の副作用は、魚鱗癬患者では安全性解析対象症例 21 例において 1 例 (4.8%) に 2 件認められ、副作用の内訳はそう痒、発赤が各 1 件 (4.8%) であった。掌蹠角化症患者では安全性解析対象症例 29 例で 5 例 (17.2%) に 8 件に局所の副作用が認められ、主な副作用はそう痒が 3 件 (10.3%)、刺激感が 2 件 (6.9%) 等であった。全身性の副作用は、魚鱗癬患者では 2 例 (9.5%) に 3 件認められ、副作用の内訳は AST 上昇、血清アルブミン低下、尿蛋白陽性が各 1 件 (4.8%) であった。掌蹠角化症患者では 1 例 (3.4%) 2 件に全身性の副作用が認められ、副作用の内訳はウロビリノゲン陽性、尿蛋白陽性が各 1 件 (3.4%) であった。

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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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.8.副作用」の項参照）

調査累計の有効性集計対象症例 706 例で、各調査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%<br>(201/282)             | 72.06%<br>(147/204) | 73.68%<br>(56/76) | 63.89%<br>(23/36) | 61.90%<br>(13/21) | 100%<br>(3/3) |
| 魚鱗癬群  | —                               | 100%<br>(2/2)       | —                 | 33.33%<br>(1/3)   | 58.82%<br>(10/17) | —             |
| 掌蹠角化症 | 73.33%<br>(11/15 <sup>*</sup> ) | 90.00%<br>(18/20)   | 100%<br>(5/5)     | 83.33%<br>(5/6)   | 64.71%<br>(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調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ビタミン D 受容体に結合し、表皮角化細胞に対する分化誘導作用や異常増殖抑制作用、IL-6 の分泌抑制作用を示すことにより、尋常性乾癬に対して有効性を発揮する<sup>14)～18)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 受容体親和性

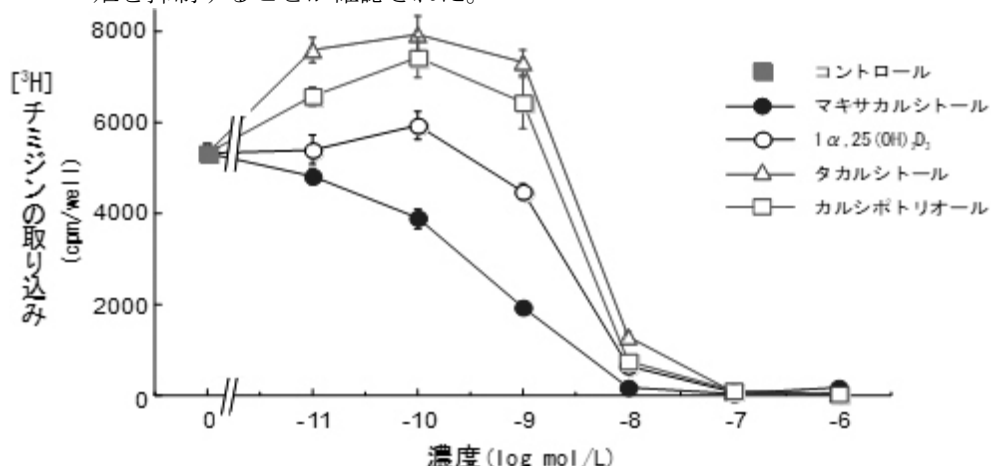
マキシカルシトールは、ヒト表皮角化細胞のビタミン D 受容体に対して親和性を示した<sup>19)</sup> (*in vitro*)。また、ヒト・ビタミン D 結合蛋白との親和性はカルシトリオールより低く<sup>20)</sup>、表皮角化細胞の細胞核内により多く移行することが認められた<sup>21)</sup> (*in vitro*)。

##### 2) 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>14)</sup>

方法：培養ヒト表皮角化細胞に各種被験薬（各  $10^{-11} \sim 10^{-6} \text{mol/L}$ ）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：マキシカルシトールは $[^3\text{H}]$ 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.

マキシ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シカルシトール群 (濃度  $10^{-10} \sim 10^{-6} \text{mol/L}$  群)

p<0.001 (Dunnett 検定)

マキシ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  $10^{-10} \sim 10^{-8} \text{mol/L}$  群) : p<0.001

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

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

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

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

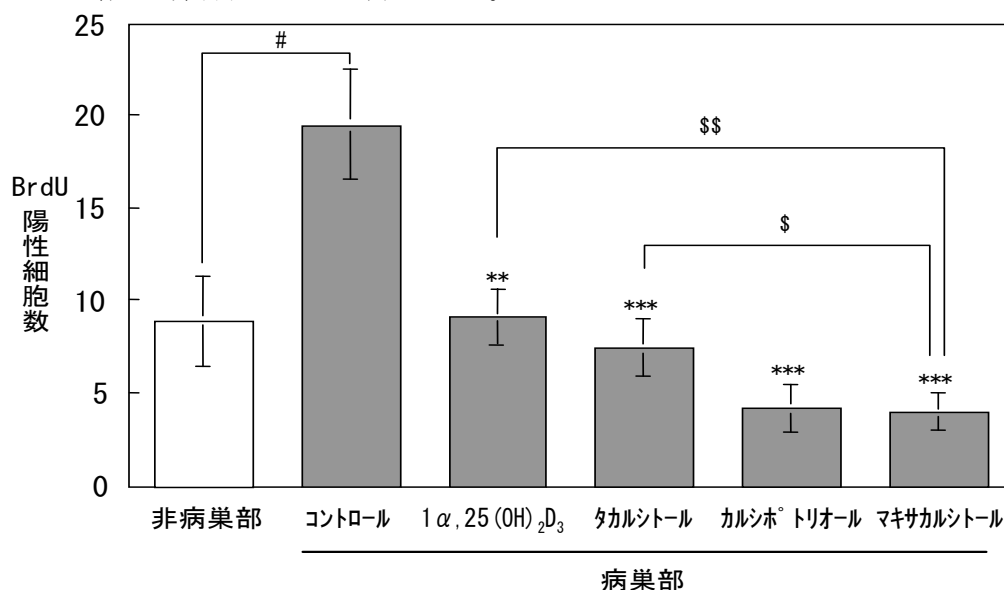
対カルシポトリオール群 (濃度  $10^{-6} \text{mol/L}$  群) : p<0.01\*

\* : マキシカルシトール高値

・乾癬病巣皮膚の表皮角化細胞の増殖抑制 (*in vitro*)<sup>15)</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：マキシカルシトールは 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)

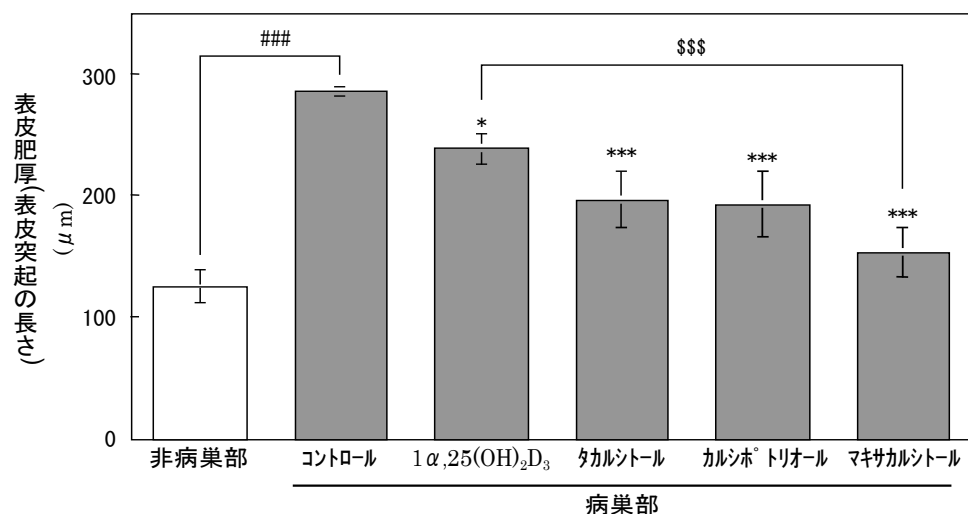
マキシカルシトール処理群対他 3 薬剤処理群

\$ : 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>15)</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：マキシカルシトールは、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)

マキシ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。

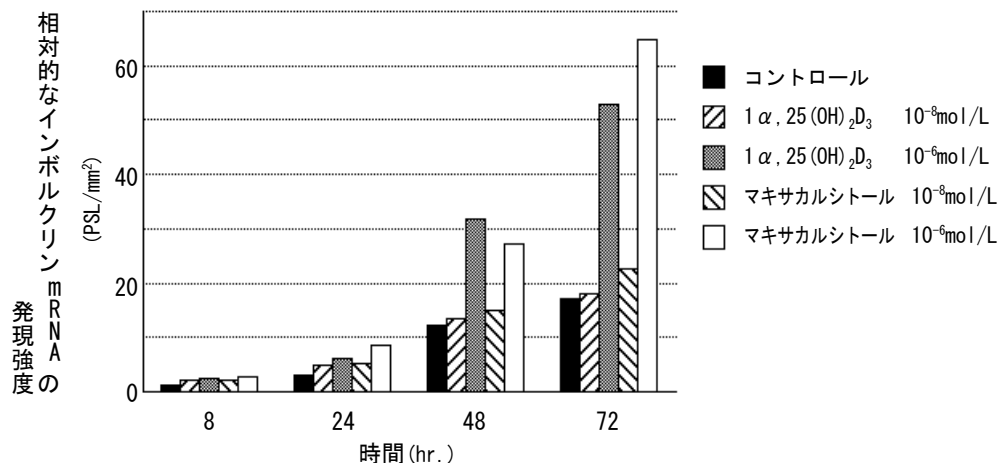
結果：細胞増殖能の指標である S 分画、G2M 分画、BrdU 標識指数、分裂指数、Ki-67 抗原陽性細胞比率はいずれも有意な低下を示し（ $P=0.006\sim0.014$ 、Wilcoxon signed-rank test）、細胞増殖の異常亢進を抑制することが示唆された。

3) 表皮角化細胞に対する分化誘導作用

・表皮角化細胞の分化マーカーであるインボルクリン mRNA の発現促進（*in vitro*）<sup>16)</sup>

方法：培養ヒト表皮角化細胞に各種被験薬（各  $10^{-8}$ 、 $10^{-6}$  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>17)</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。

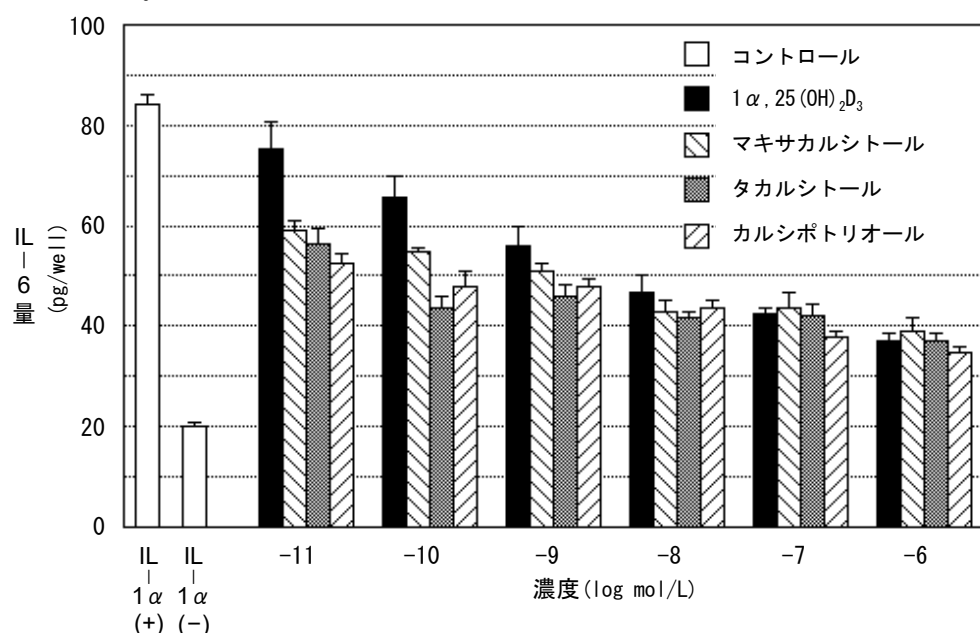
結果：細胞分化度の指標である K1、K5、K10 は有意に促進方向に変動し、また、表皮細胞分化マーカーであるロリクリンが発現した症例も認められた（K1： $P=0.007$ 、K10： $P=0.018$ 、K5： $P=0.012$ 、Wilcoxon signed-rank test）。

#### 4) 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>18)</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：マキシカルシトールは、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)

マキシ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 $\alpha$ (+)) 群対マキシカルシトール群 (濃度  $10^{-11}$ ~ $10^{-6}$ mol/L 群)

p<0.001 (Dunnett 検定)

マキシ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

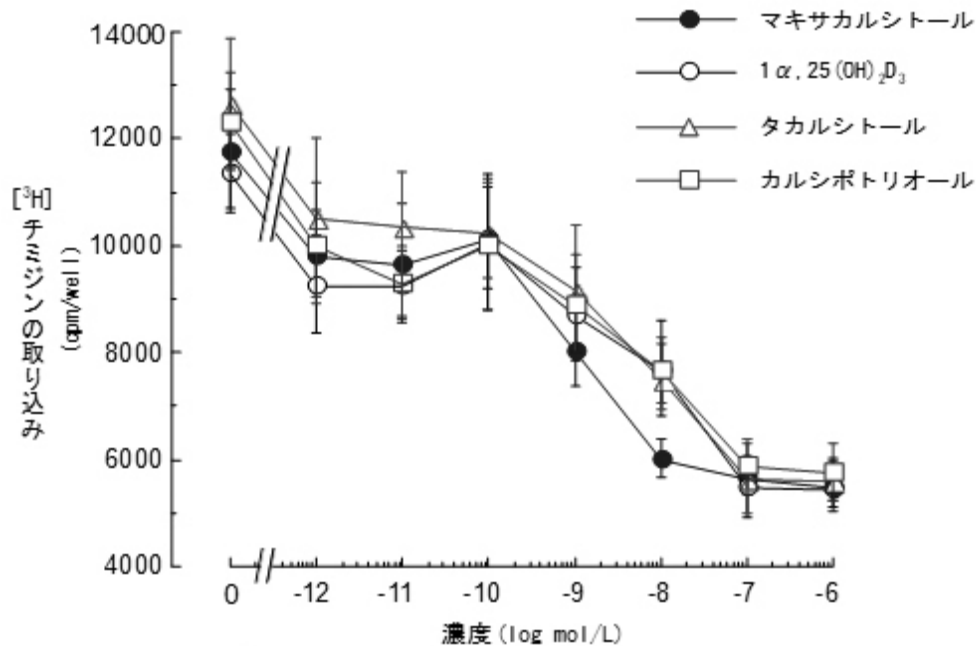
対 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  群 (濃度  $10^{-10}$ mol/L 群) : p<0.05

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>18)</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：マキシカルシトールは、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シカルシトール群（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シカルシトール群（濃度  $10^{-10}$ mol/L 群）

p<0.01 (Dunnett 検定)

マキシ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>17)</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) 等の浸潤は有意に軽減した。

## 5) 生物学的同等性試験

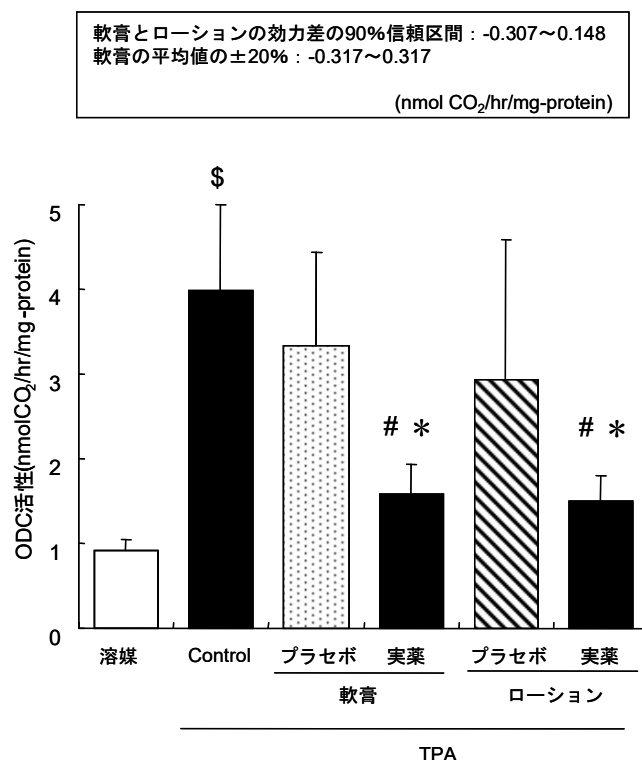
### ・マウス表皮細胞増殖抑制作用

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。



### 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 Dunnett の多重比較検定



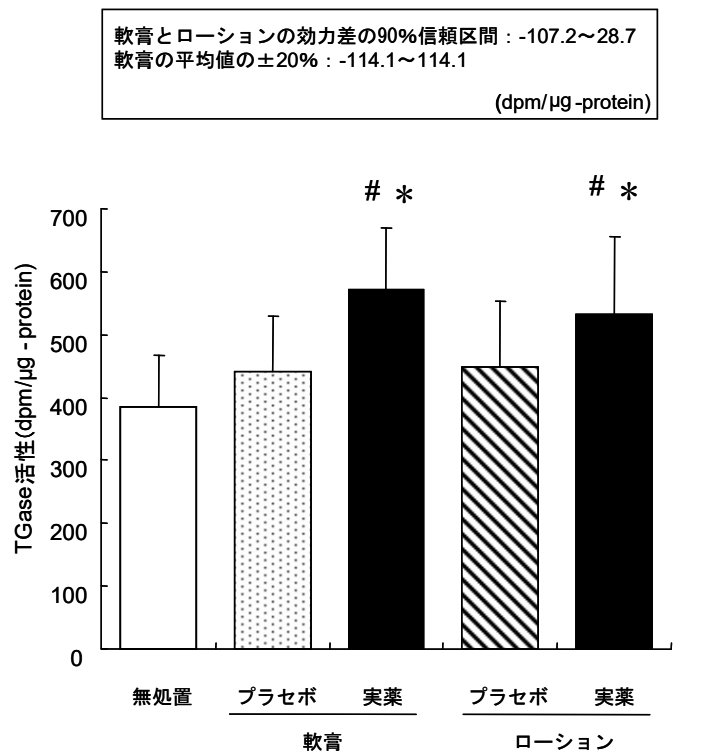
・マウス表皮細胞分化誘導作用

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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

尋常性乾癬患者 126 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 25 $\mu$ g/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>22)</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：外国人データ><sup>23)</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。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

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) 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) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

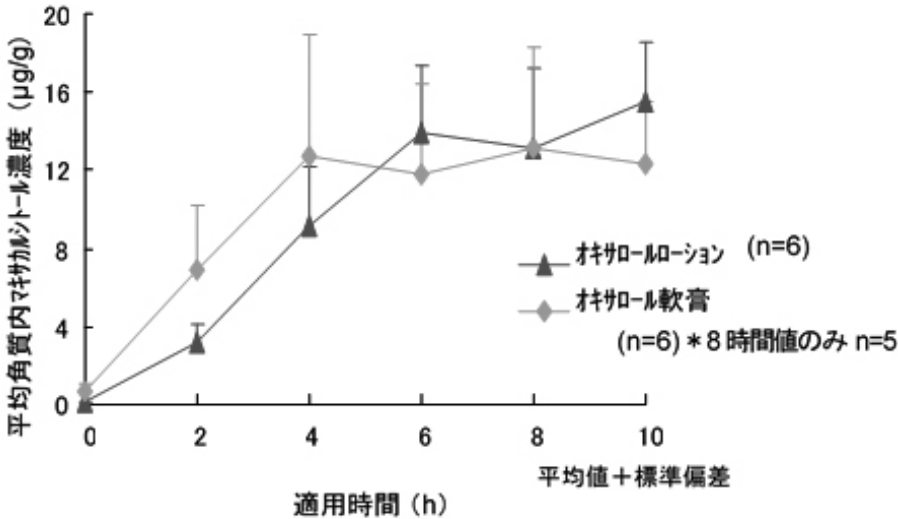
該当資料なし

4. 吸収

皮膚薬物動態試験<sup>24)</sup>

①予試験

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 38mg を左前腕内側部に塗布し、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    |       |       |       |       |       |
|-------------|------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             |      | 0 h     | 2 h   | 4 h   | 6 h   | 8 h   | 10 h  |
| 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)

②本試験

方法：12 例の健康成人男子を対象とし、同一被験者の左前腕内側部にオキサロールローション及びオキサロール軟膏 38mg 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 | -0.0511~0.0593 |
| 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>

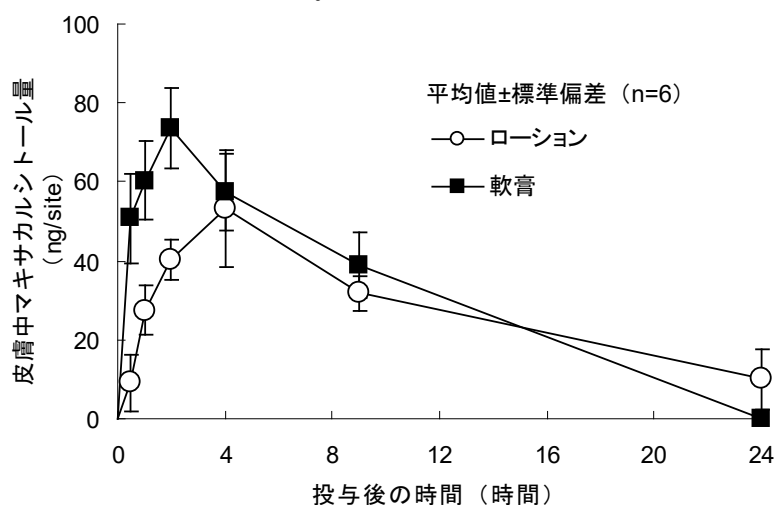
経皮吸収性試験

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）

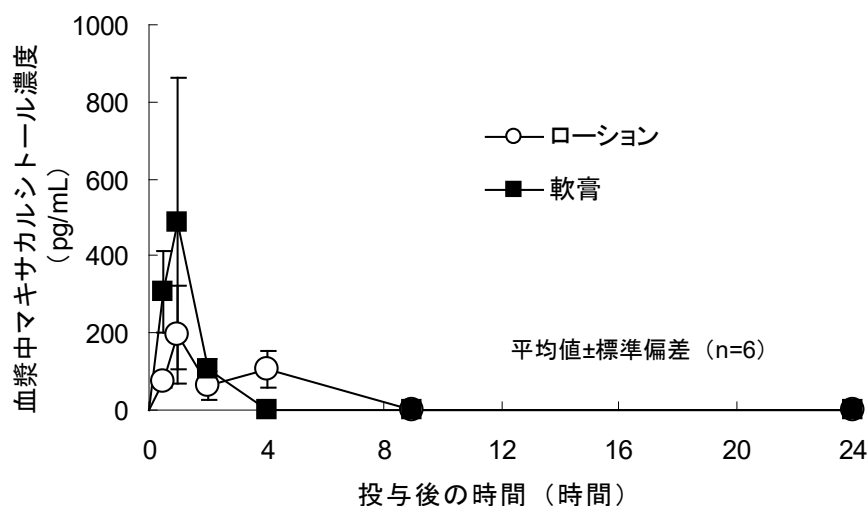
オキサロールローション及びオキサロール軟膏の正常皮膚単回経皮投与時の投与部位皮膚中の薬物動態学的パラメータ（ヘアレスマウス）

| 被験製剤        | 投与量<br>(mg/body) | 投与期間<br>(時間) | Tmax <sup>a)</sup><br>(時間) | Cmax <sup>b)</sup><br>(ng/site) | AUC <sub>0→24<sup>a)</sup></sub><br>(ng・hr/site) |
|-------------|------------------|--------------|----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------|
| 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)

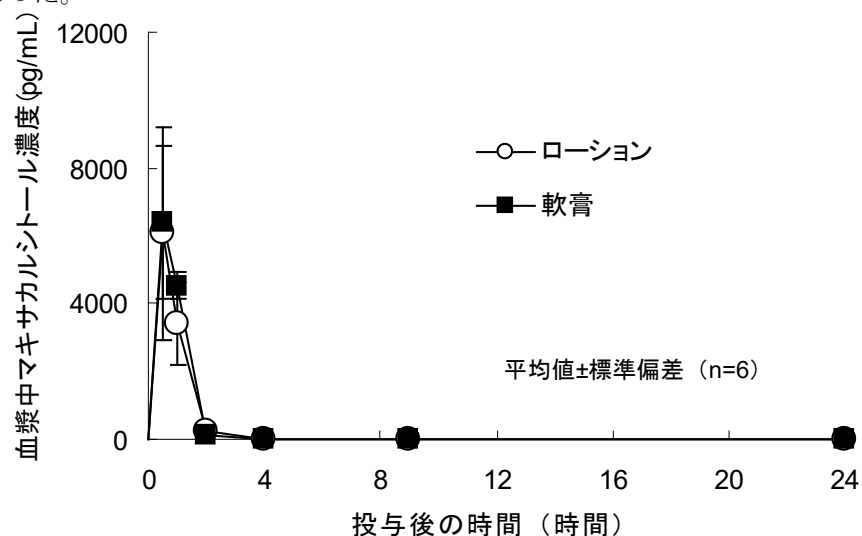
| 被験製剤        | 投与量<br>(mg/body) | 投与期間<br>(時間) | Tmax <sup>a)</sup><br>(時間) | Cmax <sup>b)</sup><br>(pg/mL) | AUC0→24 <sup>a)</sup><br>(pg・hr/mL) |
|-------------|------------------|--------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| 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<br>(mg/body) | 投与期間<br>(時間) | Tmax <sup>a)</sup><br>(時間) | Cmax <sup>b)</sup><br>(pg/mL) | AUC <sub>0→24<sup>a)</sup></sub><br>(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：外国人データ＞<sup>23)</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>25)</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>26)</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

＜参考＞<sup>27)</sup>

ラット（雄）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（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。

| 組織/器官 | 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<br>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＞<sup>28)</sup>

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。

### (3) 乳汁への移行性

＜参考＞<sup>29)</sup>

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。

### (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>30)</sup>。

また、雄性ラットに[28-<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>27)</sup>。

## (6) 血漿蛋白結合率<sup>31)</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。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

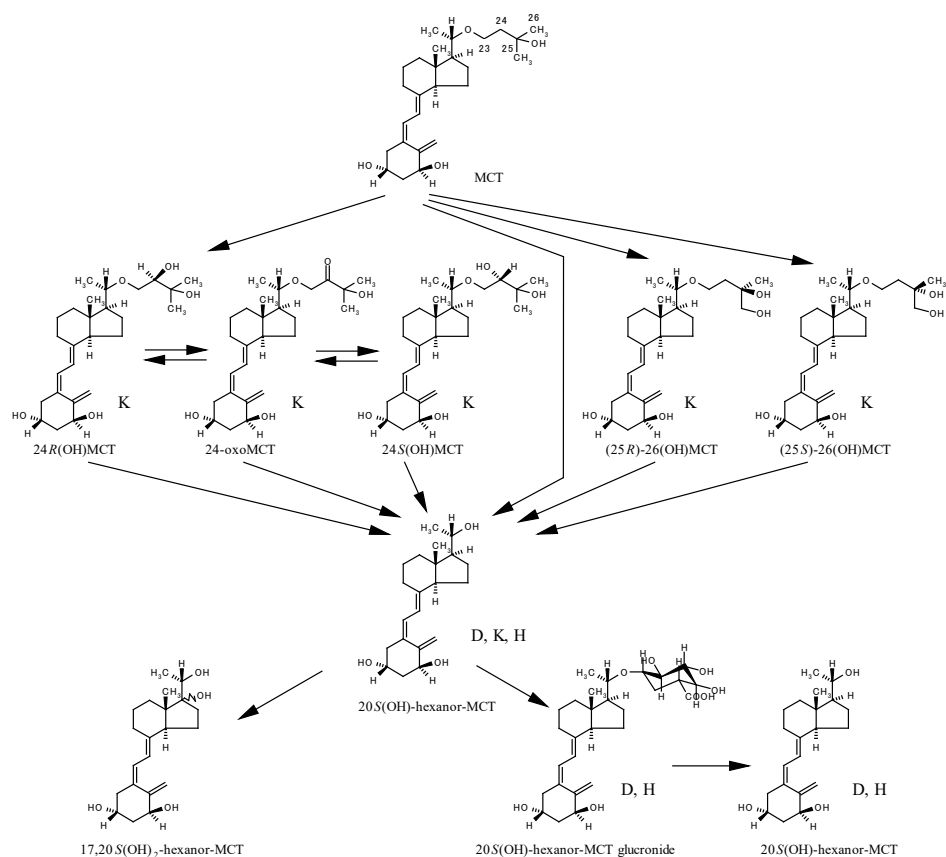
#### <参考>

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 へと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ものと考えられた。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 へと代謝されるものと推察される。



ラットでは上記代謝物を全て同定。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 (CYP 等) の分子種、寄与率<sup>32)</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活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

#### <参考> (外国人データ)<sup>23)</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 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。

注) 本剤の承認規格は 25µg/g 軟膏である。

#### <参考><sup>25)</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。



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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

（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（カルシボ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<br>加<br>剤 | 軟 膏   | 無水エタノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、白色ワセリン                                                                                           |
|             | 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注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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、急性腎障害の報告があるため、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。[9.1.1、9.2、11.1.1、11.1.2 参照]

8.2 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、急性腎障害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。[9.1.1、9.2、11.1.1、11.1.2 参照]

8.3 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）

8.1 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、急性腎障害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）。

8.2 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障害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）。

8.3 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。使用方法是単純塗擦とする。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者

本剤の使用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。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2 参照]

(解説)

9.1.1 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) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2 参照]

(解説)

9.2 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障害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みられたため、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）。

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。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。

(解説)

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的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。

### (6) 授乳婦

#### 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。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 $\mu$ g/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)

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。

### (7) 小児等

#### 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。

(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。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

使用が過度にならないように注意すること。一般に生理機能が低下している。

(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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 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                |
|---------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|
| ビタミン D 及びその誘導体<br>アルファカルシドール<br>カルシトリオール<br>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                   |
| PTH 製剤<br>テリパラチド<br>アバロパラチド酢酸塩                          |                       |                        |
| カルシウム製剤<br>乳酸カルシウム水和物<br>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中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

骨粗鬆症治療剤の PTH（parathyroid hormone：副甲状腺ホルモン）製剤には血中カルシウム濃度を上昇させる作用がある。マキサカルシトールとテリパラチド（遺伝子組換え）もしくはアバロパラチド酢酸塩を併用すると、相加的に血中カルシウム値が上昇し高カルシウム血症があらわれるおそれがある。

#### 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

### 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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

## (1) 重大な副作用と初期症状

### 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（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。[8.1、8.2、9.1.1、9.2 参照]

#### 11.1.2 急性腎障害（頻度不明）

血中カルシウム増加を伴った急性腎障害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。[8.1、8.2、9.1.1、9.2 参照]

（解説）

#### 11.1.1 高カルシウム血症（頻度不明）：

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> 誘導体製剤であり、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。

#### 11.1.2 急性腎障害（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、腎障害の症例が報告されたため、本項に「急性腎障害」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障害であり、投与を中止し、輸液等の処置により改善されている。急性腎障害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。急性腎障害が認められた場合には、本剤の使用を中止し、必要に応じ急性腎障害及び高カルシウム血症に対する処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

|       | 1%以上             | 0.1～1%未満                                         | 頻度不明        |
|-------|------------------|--------------------------------------------------|-------------|
| 皮膚    | そう痒、皮膚刺激、紅斑、皮膚剥脱 | 発疹、湿疹、接触皮膚炎、水疱、腫脹、疼痛、毛包炎、色素沈着、びらん、浮腫、熱感          |             |
| 腎臓    |                  | 尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、増殖性糸球体腎炎                       | 尿路結石、BUN 増加 |
| 代謝    | 血中カルシウム増加        | 血中リン増加、Al-P 増加、CK 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 増加、ALT 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                                              |             |

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔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、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）

〔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）

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。

軟膏

|                       | 特別調査*1        | 軟膏承認時と<br>ローション剤<br>剤形追加時の計*2 | 掌蹠膿疱症<br>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      |
| 副作用等の種類               | 発現症例数（件数）率（%） |                               |                  |          |
| 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） |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 0             | 1                             | 1                | 2（0.12）  |

|                                  | 特別調査*1        | 軟膏承認時と<br>ローション剤<br>剤形追加時の計*2 | 掌蹠膿疱症<br>効能追加時*2 | 合計        |
|----------------------------------|---------------|-------------------------------|------------------|-----------|
| 副作用等の種類                          | 発現症例数（件数）率（％） |                               |                  |           |
| 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 <sup>※</sup> 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ן陽性                        | 0             | 1                             | 0                | 1 (0.06)  |
| 血中アルカリホスファターゼ <sup>※</sup> 増加    | 6             | 3                             | 0                | 9 (0.54)  |
| 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)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

高カルシウム血症が発現する可能性がある。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。[14.1 参照]

#### 13.2 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。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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管させること。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。[13.1 参照]

#### 14.2 薬剤使用時の注意

##### 14.2.1 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。

##### 14.2.2 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。

##### 14.2.3 使用後

本剤塗擦後は手をよく洗うこと。



(解説)

- 14.1 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。
- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 上記 14.2.1 と同様の理由により設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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。

(解説)

- 15.2.1 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。
- 15.2.2 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。

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>33),34)</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<br>(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、<br>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、<br>100 µg/kg | 影響なし |

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験<sup>35),36)</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0.33μg/kg/日、6ヵ月間投与試験では0.033μg/kg/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0.33μg/kg/日、6ヵ月間投与試験で0.044μg/kg/日、12ヵ月間投与試験で0.22μg/kg/日であった。

| 動物種 | 投与経路、期間 | 投与量(μg/kg/日)      | 無毒性量(μg/kg/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) 遺伝毒性試験

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)   |
|      |         |             | 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) | 陰 性                    |

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

CHL/IU：チャイニーズハムスター肺由来の株化培養細胞

## (4) がん原性試験

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                |
|------|------|-------------|-----------------------|-------------------|
| がん原性 | マウス  | 経皮、18ヵ月     | 0.03、0.1、0.3(μg/kg/日) | 陰 性               |
|      | ラット  | 経皮、24ヵ月     | 0.03、0.1、0.3(μg/kg/日) | 陽 性 <sup>注)</sup> |

注) ラット特有の副腎髄質腫瘍発現

## (5) 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  $3.3\mu\text{g/kg/日}$  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  $10\mu\text{g/kg/日}$  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  $0.18\mu\text{g/kg/日}$  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( $\mu\text{g/kg/日}$ ) | 無毒性量( $\mu\text{g/kg/日}$ ) |
|----------|-----|------|---------------------------|----------------------------|
| 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

## (6) 局所刺激性試験

### 軟膏

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    |
|------|----------|------|-------------|-----------------------------------|-------|
| 刺激性  | 眼粘膜一次刺激性 | ウサギ  | 点眼、単回       | $55\mu\text{g/g}$ 軟膏 100 mg/眼     | 陰 性   |
|      | 皮膚一次刺激性  | ウサギ  | 経皮、単回       | $75、100\mu\text{g/g}$ 軟膏 0.5 g/部位 | 陰 性   |
|      | 皮膚累積刺激性  | ウサギ  | 経皮、6 週間     | $25\mu\text{g/g}$ 軟膏 0.05 g/部位    | 弱い刺激性 |

### ローション

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    |
|------------|-------|------------------|-----------|------------|
| 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 |

## (7) 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シカルシトール  $90\mu\text{g/mL}$  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 ( $70\mu\text{g/mL}$ 、 $80\mu\text{g/mL}$ ) 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)<br>経路、期間       | 投与量又は処置濃度                                                                                   | 結果                |
|------------------|--------|--------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 皮膚<br>毒性         | 皮膚感作性  | モルモット  | 経皮<br>(感作及び惹起)        | 一次感作：55 µg/g 軟膏<br>0.1 mL/部位<br>二次感作：55 µg/g 軟膏<br>0.2 mL/部位<br>惹起：55 µg/g 軟膏<br>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)、<br>UVA照射 | 感作及び惹起：55 µg/g<br>軟膏 30 µL/部位                                                               |                   |
| 光<br>分<br>解<br>物 | 単回毒性   | ラット    | 静脈内                   | 30(mg/kg)                                                                                   | 死亡発現量:<br>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)                                                                               |                   |

CHL/IU：チャイニーズハムスター肺由来の株化培養細胞

UVA：長波長紫外線

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<br>一次感作：皮内・単回<br>二次感作：経皮・単回<br>惹起：経皮・単回<br>再惹起：経皮・単回         | 投与量は毒性試験<br>法ガイドラインに<br>準じた。ただし、再<br>惹起は 0.05mL/区<br>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<br>感作：経皮 (UVA 照<br>射)・1 日 1 回、5 日間<br>惹起：経皮 (UVA 照<br>射)・単回 | 投与量は毒性試験<br>法ガイドラインに<br>準じた。                                   | 光感作性は認められず |

UVA：長波長紫外線

## 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

有効期間：軟膏 36 箇月  
ローション 24 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：あり  
その他の患者向け資材：  
オキサロール軟膏 25μg/g・ローション 25μg/g を使用される方へ  
([https://www.maruho.co.jp/medical/products/oxarol/index.html#anc\\_use](https://www.maruho.co.jp/medical/products/oxarol/index.html#anc_use))

### 6. 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

### 7. 国際誕生年月日

2000 年 7 月 3 日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

オキサロール軟膏 25μg/g

| 履歴                          | 製造販売<br>承認年月日              | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日   | 販売開始年月日          |
|-----------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| 旧販売名<br>オキサロール軟膏            | 2001 年 6 月 20 日            | 21300AMZ00485000 | 2001 年 8 月 31 日 | 2001 年 10 月 11 日 |
| 販売名変更<br>オキサロール軟膏<br>25μg/g | 2006 年 3 月 9 日<br>(代替新規承認) | 21800AMX10386000 | 2006 年 6 月 9 日  | 2006 年 6 月 9 日   |

オキサロールローション 25μg/g

|                       | 製造販売<br>承認年月日   | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日   | 販売開始年月日         |
|-----------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| オキサロールローション<br>25μg/g | 2007 年 3 月 15 日 | 21900AMX00607000 | 2007 年 6 月 15 日 | 2007 年 6 月 18 日 |

9. 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

10. 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

11. 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）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名                   | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJ コード) | HOT (9 桁) 番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-----------------------|---------------------------|----------------------|--------------|----------------------|
| オキサロール軟膏<br>25μg/g    | 2691702M1036              | 2691702M1036         | 114160301    | 620003846            |
| オキサロールローション<br>25μg/g | 2691702Q1020              | 2691702Q1020         | 117880701    | 620005258            |

14. 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 1999; 15 (12) : 1853-1879 [11111111-2414]
- 2) 川島 眞ら：臨床医薬 1999; 15 (12) : 1881-1895 [11111111-2415]
- 3) 社内資料：光感作性試験 [20210308-1002]
- 4) 川島 眞：臨床医薬 2007; 23 (7) : 669-678 [11111111-2447]
- 5) OCT 軟膏研究会：臨床医薬 2000; 16 (6) : 831-864 [11111111-2411]
- 6) OCT 軟膏研究会：臨床医薬 2000; 16 (6) : 865-895 [11111111-2412]
- 7) OCT 軟膏研究会：臨床医薬 2000; 16 (6) : 897-919 [11111111-2413]
- 8) OCT 軟膏研究会：医学のあゆみ 2000; 194 (11) : 887-904 [11111111-2410]
- 9) 社内資料：掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (2008 年 11 月 25 日承認、CTD2.7.6.(3)) [11111111-2455]
- 10) 中川秀己ら：臨床皮膚科 2007; 61 (10) : 771-779 [11111111-2448]
- 11) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした長期外用試験 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ト.2.(5)1)) [11111111-2422]
- 12) 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 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ト.2.(5)2)) [11111111-2424]
- 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 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ト.2.(4)2)) [11111111-2419]
- 14) 社内資料：薬理作用試験 (ケラチノサイトの増殖抑制) (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.2.(1)) [11111111-2425]
- 15) Kondo S., et al. : Arch. Dermatol. Res. 2000; 292 (11) : 550-555 [11111111-2418] (PMID : 11194893)
- 16) 社内資料：薬理作用試験 (ケラチノサイトの分化促進) (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.2.(2)) [11111111-2416]
- 17) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした臨床薬理試験 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ト.2.(6)) [11111111-2426]
- 18) Komine M., et al. : Arch. Dermatol. Res. 1999; 291 (9) : 500-506 [11111111-2417] (PMID : 10541880)
- 19) 社内資料：薬理作用試験 (ビタミン D 受容体に対する親和性) (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.1.(3)) [11111111-2428]
- 20) 社内資料：薬理作用試験 (ビタミン D 結合蛋白に対する結合能) (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.1.(1)) [11111111-2427]
- 21) 社内資料：薬理作用試験 (ケラチノサイト核内への移行) (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.1.(4)) [11111111-2429]
- 22) 社内資料：尋常性乾癬患者における血清中薬物濃度 (長期外用試験) (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ヘ.3.(2)) [11111111-2430]
- 23) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ヘ.3.(3)) [11111111-2421]
- 24) Umemura K., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 46 (6) : 289-294 [11111111-2453] (PMID : 18541125)
- 25) 社内資料：尿、糞及び呼気中排泄率 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ヘ.2.(6)) [11111111-2433]
- 26) 社内資料：全身循環血移行率 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ヘ.2.(3)1)) [11111111-2434]
- 27) 社内資料：組織内分布 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ヘ.2.(4)1)i)) [11111111-2436]
- 28) 社内資料：胎児移行性 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ヘ.2.(4)2)) [11111111-2420]
- 29) 社内資料：乳汁移行性 (中外製薬社内資料：2000 年 7 月 3 日承認、オキサロール注申請資料概要ヘ.2.(4)6)) [11111111-2437]
- 30) 社内資料：皮膚組織内分布 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ヘ.2.(2)4)) [11111111-2435]
- 31) 社内資料：血漿蛋白結合率 (中外製薬社内資料：2000 年 7 月 3 日承認、オキサロール注申請資料概要ヘ.2.(2)6)i)、ii)、iii)及び 7)) [11111111-2432]
- 32) 社内資料：薬物相互作用試験 (*in vitro*) (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ヘ.2.(7)1)) [11111111-2423]
- 33) 社内資料：一般薬理試験 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.4.(1)及び(2)) [11111111-2438]
- 34) 倉田昌明ら：薬理と治療 1998; 26 (Suppl.1) : 239-254 [11111111-2431]
- 35) 社内資料：毒性試験 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ニ.総括) [11111111-2439]
- 36) 社内資料：光遺伝毒性試験 (2007 年 3 月 15 日承認、CTD2.6.6.8) [11111111-2454]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 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。(2023 年 4 月 3 日 時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

該当資料なし