

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

マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」

Maxacalcitol Ointment 25 μ g/g“IWAKI”
(マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g)

剤形	軟膏	
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品 ^注 注)注意—医師等の処方せん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 μ g	
一般名	和名:マキサカルシトール 洋名:Maxacalcitol	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日	2012年8月15日
	薬価基準収載年月日	2012年12月14日
	販売開始年月日	2012年12月14日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:岩城製薬株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	学術グループ TEL:03-6626-6251 FAX:03-6626-6261 受付時間:9:00~17:00 (12:00~13:00 休憩) 土、日、祝日、当社休日を除く 医療機関向けホームページ https://www.iwakiseiyaku.co.jp/medical.html	

本IFは2023年10月改訂の電子化された添付文書(電子添文)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(<http://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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………1
3. 製品の製剤学的特性……………2
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………2
6. RMPの概要……………2

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………3
2. 一般名……………3
3. 構造式又は示性式……………3
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名(命名法)又は本質……………4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………5
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………5
3. 有効成分の確認試験法, 定量法……………5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………6
2. 製剤の組成……………6
3. 添付溶解液の組成及び容量……………6
4. 力価……………6
5. 混入する可能性のある夾雑物……………6
6. 製剤の各種条件下における安定性……………7
7. 調製法及び溶解後の安定性……………7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………7
9. 溶出性……………7
10. 容器・包装……………7
11. 別途提供される資材類……………8
12. その他……………8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………9
2. 効能又は効果に関連する注意……………9
3. 用法及び用量……………9
4. 用法及び用量に関連する注意……………9
5. 臨床成績……………9

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……………12
2. 薬理作用……………12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………17
2. 薬物速度論的パラメータ……………17
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………18
4. 吸収……………18
5. 分布……………18
6. 代謝……………19
7. 排泄……………19
8. トランスポーターに関する情報……………19
9. 透析等による除去率……………19
10. 特定の背景を有する患者……………19
11. その他……………20

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……………21
2. 禁忌内容とその理由……………21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………21
5. 重要な基本的注意とその理由……………21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………21
7. 相互作用……………22
8. 副作用……………23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………24
10. 過量投与……………24
11. 適用上の注意……………24
12. その他の注意……………25

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験26
2. 毒性試験26

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分27
2. 有効期間27
3. 包装状態での貯法27
4. 取扱い上の注意27
5. 患者向け資材27
6. 同一成分・同効薬27
7. 国際誕生年月日27
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28
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28
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容28
11. 再審査期間28
12. 投薬期間制限に関する情報28
13. 各種コード28
14. 保険給付上の注意28

XI. 文献

1. 引用文献29
2. その他の参考文献29

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況30
2. 海外における臨床支援情報30

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31
2. その他の関連資料31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビタミン D₃ 誘導体であるマキサカルシトールは、尋常性乾癬等の角化症に対する治療薬として外用における有効性及び安全性が確認され、本邦において 2001 年 6 月に軟膏 25 μg/g が承認されている。

当社では、後発医薬品の開発を企画し、2012 年 8 月に承認を取得、同年 12 月にマキサカルシトール軟膏 25 μg/g「イワキ」として発売を開始した。

なお、本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当する。

2. 製品の治療学的特性

(1) 活性型ビタミン D は、核内受容体であるビタミン D 受容体を活性化し、細胞増殖・分化に係る遺伝子の転写を調節し、表皮角化細胞の増殖を抑制し、表皮肥厚を改善することが知られている。活性型ビタミン D₃ 誘導体であるマキサカルシトールは、外用剤として尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症の治療に使用する。

[V. 治療に関する項目][VI. 薬効薬理に関する項目]

(2) 次の患者には投与しない。本剤の成分に過敏症の既往歴がある。

[【禁忌】、VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目]

(3) 高カルシウム血症及びその恐れのある患者、腎機能障害患者について注意が促されている。

[特定の背景を有する患者に関する注意、VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目]

(4) 血中カルシウム値が上昇する可能性がある。高カルシウム血症に伴い、急性腎障害の報告があり、使用に際し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。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。皮疹が広範囲、皮疹重症度が高く皮膚バリア機能が低下した患者では、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。本剤の密封療法(ODT)における安全性は確立していない。

[VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、「重要な基本的注意」]

(5) 重大な副作用として高カルシウム血症、急性腎不全が報告されている。

[VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、副作用]

(6) 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。1 日の使用量はマキサカルシトールとして 250 μg (マキサカルシトール外用製剤として 10g) までとする。通常、投与後 6 週目までに効果が認められているので、治療にあたっては経過を十分に観察し、症状の改善がみられない場合には、漫然と使用を継続しないこと。

[V. 治療に関する項目]

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

白色ワセリン、中鎖脂肪酸トリグリセリドで粘度を調整した基剤に無水エタノールを用いて有効成分を分散させた液滴分散型軟膏である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

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

マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」

(2) 洋名

Maxacalcitol Ointment 25 μ g/g“ IWAKI”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格＋製造販売会社略称

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

マキサカルシトール(JAN)

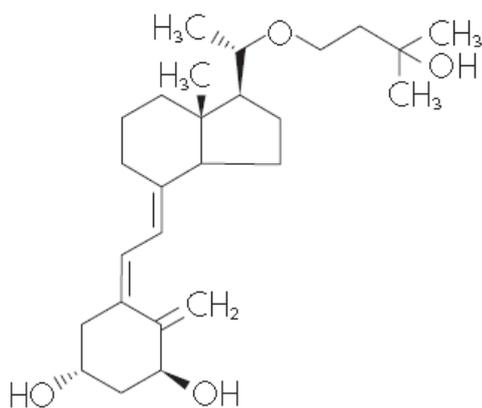
(2) 洋名(命名法)

Maxacalcitol(JAN)

(3) ステム(stem)

ビタミンD類縁体 -calci

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{26}H_{42}O_4$

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: Oxacalcitriol、22-Oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃

22-Oxa-1 α ,25-dihydroxycholecalciferol、22-Oxacalcitriol

22-Oxa-1,25(OH)₂D₃、22-Oxa-1 α ,25-D₃

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

酸塩基解離基を有しない

(6) 分配係数

該当資料なし

(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)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

(1) 確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法(ATR 法)

(2) 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

(2) 製剤の外観及び性状

白色半透明の軟膏剤で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

(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

含量: 1 g 中 マキサカルシトール 25 μ g

添加物: 白色ワセリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、無水エタノール

(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

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6ヵ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」は通常の商品流通下において3年間安定であることが推測された¹⁾。

保存条件: アルミニウムチューブ、40 \pm 1℃、75 \pm 5%RH

(3ロット3回の平均値)

項目	試験開始時	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
性状	白色半透明の軟膏剤 においはない	異常なし	異常なし	異常なし
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度※	適合	適合	適合	適合
含量(%) (残存率(%))	100.3 (100.0)	100.7 (100.4)	101.0 (100.7)	99.8 (99.5)

※類縁物質のわずかな増加が経時的に認められるが、いずれも規格内であった。

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(物理化学的変化)

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

該当資料なし

(2) 包装

1本[10g(チューブ)×1]

10本[10g(チューブ)×10]

50本[10g(チューブ)×50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

チューブ:アルミニウム

チューブ内部:樹脂コーティング

キャップ:ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

4. 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

6. 用法及び用量

通常 1 日 2 回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び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 $250\mu\text{g}$ (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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈尋常性乾癬〉

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（軟膏の左右比較試験）

尋常性乾癬患者 79 例を対象にマキサカルシトール軟膏を 1 日 2 回適量（片側の 1 回最

高量 1g)^{2b)}、8 週間連日外用した左右比較試験²⁾において有効性が認められた。安全性解析対象例 75 例において、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 γ -GTP 上昇が認められた。

17.1.2 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）

尋常性乾癬患者 128 例を対象にマキサカルシトール軟膏を 1 日 2 回（1 回も可）、適量（1 回最高量 7g）^{2b)}、26 週間連日外用した長期外用試験³⁾において、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、有用性が認められた。安全性解析対象例 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、そう痒各 5 件 (3.9%)、鱗屑、発赤各 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 7 件 (5.5%)、 γ -GTP 上昇 3 件 (2.4%)、ALT 上昇 2 件 (1.6%) 等であった。

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⁴⁾においても、効果の継続が確認された。安全性解析対象例 46 例において、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 4 件 (8.7%)、骨型 ALP 上昇 2 件 (4.3%) 等であった。

〈魚鱗癬群、掌蹠角化症〉

17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験（軟膏の一般臨床試験）

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を 1 日 2 回（1 回も可）、適量（1 回最高量 7g）^{2b)}、8 週間連日外用した一般臨床試験⁵⁾における全般改善度は、「著明改善」以上の部位数が魚鱗癬群 61.9%（13/21 例）、掌蹠角化症 28.6%（8/28 例）であり、「中等度改善」以上の部位数が魚鱗癬群 81.0%（17/21 例）、掌蹠角化症 67.9%（19/28 例）であった。

局所性の副作用は、魚鱗癬群患者では安全性解析対象例 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例 29 例において 5 例 (17.2%) に 8 件認められ、主な副作用はそう痒 3 件 (10.3%)、刺激感 2 件 (6.9%) 等であった。全身性の副作用は、魚鱗癬群患者では 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%) に 2 件認められ、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。

〈掌蹠膿疱症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験（軟膏の比較臨床試験）

中等症以上の掌蹠膿疱症患者を対象に 1 日 2 回、適量（軟膏として 1 日 10g まで）、8 週間塗擦した比較臨床試験⁶⁾において、軟膏投与群（94 例）の最終評価時の皮膚所見合計スコア変化量は -3.7 であり、プラセボ投与群（93 例）の -1.9 に比し、有意なスコアの低下が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

安全性解析対象例 188 例において、副作用は軟膏投与群では 95 例中 11 例 (11.6%) に認められた。

注) 本剤の 1 日最大使用量は 10g である。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビタミン D

活性型ビタミン D₃ 製剤

タカルシトール カルシポトリオール

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

18.1 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^{7,8,9,10,11}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 受容体親和性

マキサカルシトールは、ヒト表皮角化細胞のビタミン D 受容体に対して親和性を示した¹² (*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¹³、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¹⁴ (*in vitro*)。

18.3 表皮角化細胞に対する増殖抑制作用

マキサカルシトールは、ヒト表皮角化細胞の増殖を抑制した⁷ (*in vitro*)。さらに、尋常性乾癬患者の皮膚を用いた器官培養系においても、表皮角化細胞の増殖を抑制し、表皮肥厚を改善した⁸ (*in vitro*)。また、尋常性乾癬患者への外用により表皮における DNA 合成ならびに核分裂を低下させ、細胞増殖の異常亢進を抑制することが示唆された⁹。

18.4 表皮角化細胞に対する分化誘導作用

マキサカルシトールは、表皮角化細胞の分化マーカーであるインボルクリン mRNA の発現を促進した¹⁰ (*in vitro*)。また、尋常性乾癬患者への外用により、有棘層より上位で発現する分化型ケラチンを増加させるとともに表皮細胞分化マーカーであるロリクリンの発現を誘導した⁹。

18.5 サイトカイン、リンパ球等に対する作用

マキサカルシトールは、IL-1 α 刺激によるヒト表皮角化細胞の IL-6 の分泌を濃度依存的に抑制し、サクシニル・コンカナバリン A で刺激したマウスの脾臓リンパ球の増殖を濃度依存的に抑制した¹¹ (*in vitro*)。また、尋常性乾癬患者への外用により多形核白血球や T リンパ球等の炎症細胞の浸潤を減少させた⁹。

VI. 薬効薬理に関する項目

1) 生物学的同等性試験:皮膚薬物動態学的試験¹⁵⁾

[試験の概要]

試験概要	実施時期	2011年
	ガイドライン等	<ul style="list-style-type: none"> 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン／局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日医薬審第487号)(改正平成18年11月24日薬食審第1124004号)」に基づいて実施した。 本治験はGCPを遵守して実施した。
	試験方法	健康成人男性12名に試験製剤並びにその標準製剤を単回経皮投与して角層中未変化体量を測定した。
同等性の要約	健康成人男性12名にマキサカルシトール軟膏25 μ g/g「イワキ」とその標準製剤を単回経皮投与して角層中未変化体量を測定した。生物学的同等性の判定時間である投与後6時間における角層中薬物量について統計解析した結果、標準製剤との生物学的同等性が確認された。	
備考	角層中未変化体量は角層剥離テープによる角層採取によって行った。	

[試験方法]

背部に製剤を単回経皮投与し、一定時間適用後の皮膚角層中のマキサカルシトール量を測定した。

被験者	健康成人男性志願者 12例		
被験物質	試験製剤	標準製剤	
	マキサカルシトール軟膏25 μ g/g「イワキ」	軟膏剤、25 μ g/g	
投与量及び投与方法	次の投与方法で、無作為に被験者を割り付け実施した。		
	投与量/1区画	区画	方法
	10 μ L	直径約2cmの円	開放塗布
検体の採取方法及び測定方法	<ul style="list-style-type: none"> 適用及び角層採取時間:6時間 採取検体:角層剥離テープによる角層採取 測定方法:LC MS/MS 		

[結果]

薬物動態の結果(角層中マキサカルシトール量)

それぞれの製剤の角層中薬物量を以下の表とグラフに示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

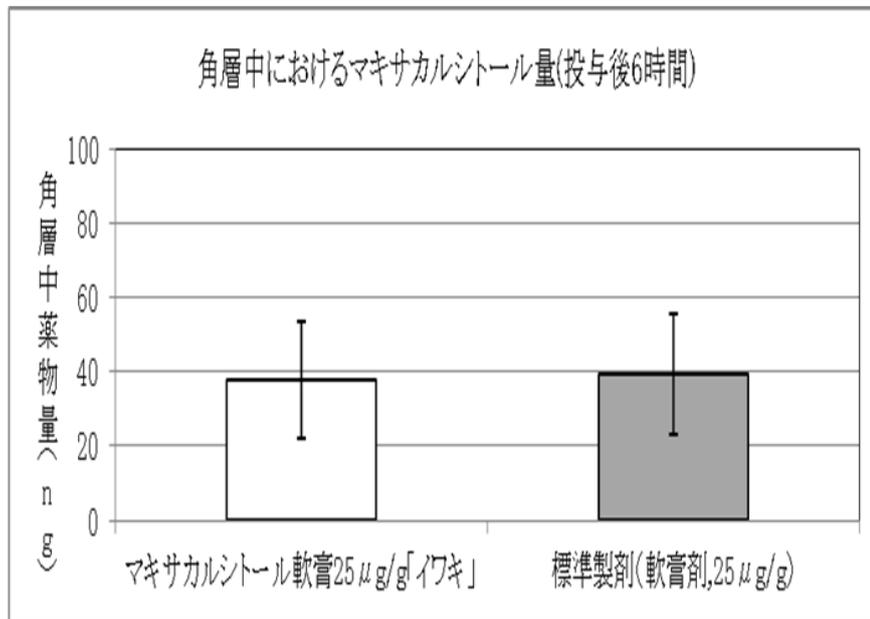
適用時間 6 時間における角層中薬物量(ng)

(n=12 平均±標準偏差)

薬剤名	角層中薬物量(ng)
マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」	37.687±15.739
標準製剤(軟膏剤、25 μ g/g)	39.328±16.286

角層中薬物量は、被験者の選択、角層の剥離回数、適用時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(グラフ)角層中薬物量



[生物学的同等性の検討]

12名の被験者による予試験をもとに試験条件(薬剤適用時間及び必要試験例数)の検討を行った。その結果、6時間適用で行うことが妥当であると判断された。また、予試験の12例で必要試験例数を満たしており、予試験の結果により生物学的同等性の判定を行った。

6時間適用における角層中薬物量の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.8862) \sim \log(1.0245)$ であり、生物学的同等性の判定基準 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$] を満たしており、マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」と標準製剤の生物学的同等性が確認された。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 暴露量試験¹⁶⁾

[試験の概要]

試験概要	実施時期	2011年
	ガイドライン等	<ul style="list-style-type: none"> ・「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン／局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日医薬審第487号)(改正平成18年11月24日薬食審第1124004号)」に基づいて実施した。 ・本試験は薬事法施行規則第43条「申請資料の信頼性の基準」に従って実施した。
	試験方法	ウサギ背部損傷皮膚に製剤を密封塗布し、一定時間後の血液中のマキサカルシトール量を測定した。
同等性の要約	ウサギの損傷皮膚にマキサカルシトール軟膏 25 μg/g「イワキ」とその標準製剤を投与した後の血漿中マキサカルシトール濃度を測定し、両製剤の暴露量を比較した。24時間経皮投与したときのAUC _t について統計解析した結果、マキサカルシトール軟膏 25 μg/g「イワキ」の暴露量は標準製剤の暴露量と比較して同等以下であると判定された。	

[試験方法]

背部に作成した損傷皮膚に製剤を密封塗布し、一定時間後の血漿中のマキサカルシトール量を測定した。

被験動物	・ウサギ(Kbl:JW 系統, 雄性) 各 10 例		
被験物質	試験製剤	標準製剤	
	マキサカルシトール軟膏 25 μg/g「イワキ」	軟膏剤、25 μg/g	
投与量及び投与方法	・剪毛背部に、テープストリッピングにて損傷皮膚を作成し、以下のよう に実施した。		
	投与量	方法	
	1.0g/body	密封塗布	
検体の採取方法及び測定方法	<ul style="list-style-type: none"> ・採血時点:塗布前、投与開始後 0.25, 0.5,1, 2, 4, 8, 24 時間 ・採取検体:静脈血 ・測定方法:LC MS/MS 		

[結果]

薬物動態の結果(血漿中マキサカルシトール濃度)

それぞれの製剤の血漿中マキサカルシトール濃度及び薬物動態パラメータを以下の表とグラフ

VI. 薬効薬理に関する項目

に示した。

血漿中マキサカルシトール濃度 (pg/mL) (n=10 平均±標準偏差)

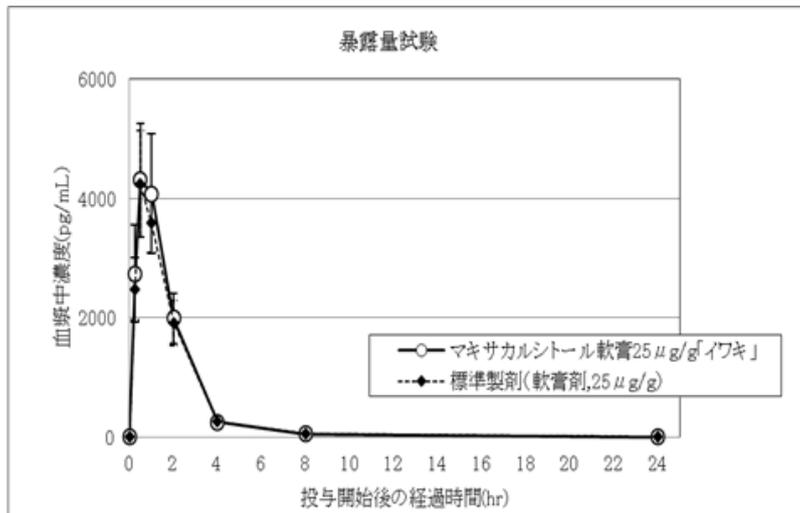
薬剤名	投与後時間 (hr)	塗布前	0.25 (15分)	0.5 (30分)	1	2	4	8	24
	マキサカルシトール軟膏 25 μg/g 「イワキ」	N.D	N.D	2740 ±810	4310 ±950	4080 ±1010	1990 ±420	253 ±63	54.8 ±32.9
標準製剤 (軟膏剤、25 μg/g)	N.D	N.D	2480 ±520	4250 ±890	3600 ±500	1910 ±380	258 ±58	52.4 ±19.8	4.04 ±12.78

血液中濃度は、被験動物の状態、測定回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

薬物動態パラメータ (n=10 平均±標準偏差)

薬剤名	AUCt (pg·hr/mL)	(参考) AUC∞(pg·hr/mL)	(参考) Cmax(pg/mL)
マキサカルシトール軟膏 25 μg/g「イワキ」	9660 ±1210	9270 ±1200	4690 ±760
標準製剤(軟膏剤、25 μg/g)	9110 ±640	8800 ±610	4260 ±890

(グラフ)



(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

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 尋常性乾癬患者にマキサカルシトール軟膏（マキサカルシトールとして $25 \mu\text{g/g}$ ）1回適量（7g まで）を1日2回26週間塗擦したところ^{注1)}、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¹⁷⁾。

16.1.2 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 $50 \mu\text{g/g}$ ^{注2)}）4gを1日1回3日間塗擦したところ、得られたパラメータは次のとおりであった¹⁸⁾（外国人データ）。

表 薬物動態学的パラメータ

	t_{\max} (h)	C_{\max} (pg/mL)	AUC (pg · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1日目	3.0	591±285	4177±2369.1	3.9
3日目	3.5	475±188	2452±1218	2.2

平均±標準偏差

注1) 本剤の1日最大使用量は10gである。

注2) 本剤の承認規格は $25 \mu\text{g/g}$ 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

16.2 吸収

健康成人男子 12 例に同一被験者の左前腕内側部にマキサカルシトール軟膏を塗布 (38mg) し、塗布 8 時間後 (定常状態) における角質内薬物濃度を測定した。その結果、軟膏の角質内薬物濃度は、 $11.1 \pm 3.4 \mu\text{g/g}$ であった¹⁹⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種,寄与率

16.4 代謝

ラット腎ミトコンドリアを用いた代謝試験²⁰⁾において、マキサカルシトールは活性型ビタミンD₃の代謝酵素であるCYP24により代謝されると考えられた(*in vitro*)。ヒトP450発現系を用いた代謝試験²⁰⁾において、マキサカルシトールはCYP3A4によって代謝された(*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

VII. 薬物動態に関する項目

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

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 D₃誘導体制剤であり、血中カルシウム値が上昇する可能性がある。また、高カルシウム血症に伴い、急性腎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 参照]、[9.2 参照]、[11.1.1 参照]、[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 参照]、[9.2 参照]、[11.1.1 参照]、[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。

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 参照]、[8.2 参照]、[11.1.1 参照]、[11.1.2 参照]

(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 参照]、[8.2 参照]、[11.1.1 参照]、[11.1.2 参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

(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、 $1.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与で出生児に体重増加抑制がみられた。また、分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告がある。

(7) 小児等

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。

(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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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 アルファカルシドール カルシトリオール カルシポトリオール 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
PTH 製剤 テリパラチド アバロパラチド酢酸塩	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。

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 参照]、[8.2 参照]、[9.1.1 参照]、[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 参照]、[8.2 参照]、[9.1.1 参照]、[9.2 参照]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	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	

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。

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]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 適用上の注意

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 使用后

本剤塗擦後は手をよく洗うこと。

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。

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:劇薬、処方せん医薬品 注意一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

3年

(参考)安定性試験¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6ヵ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

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

6. 同一成分・同効薬

(1) 同一有効成分

オキサロール軟膏 25 μ g/g オキサロールローション 25 μ g/g

オキサロール注 2.5 μ g、オキサロール注 5 μ g、オキサロール注 10 μ g

(2) 同効薬

アルファカルシドール、タカルシトール水和物

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。

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

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

製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
2012年8月15日	22400AMX01010000	2012年12月14日	2012年12月14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

概要	承認年月日	内容
効能・効果追加	2012年11月12日	尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症の追加

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT 番号(9桁)	レセプト電算処理 システム用コード
2691702M1052	2691702M1052	122159601	622215901

14. 保険給付上の注意

該当しない

なお、本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 岩城製薬株式会社 社内資料(安定性)
- 2) OCT 軟膏研究会:医学のあゆみ 2000; 194(11): 887-904
- 3) 尋常性乾癬患者を対象とした長期外用試験(オキサロール軟膏:2001年6月20日承認、申請資料概要ト.2.(5)1))
- 4) 尋常性乾癬患者を対象とした長期外用継続試験(オキサロール軟膏:2001年6月20日承認、申請資料概要ト.2.(5)2))
- 5) 角化異常症患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験(オキサロール軟膏:2001年6月20日承認、申請資料概要ト.2.(4)2))
- 6) 掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(オキサロール軟膏、ローション:2008年11月25日承認、審査報告書)
- 7) 薬理作用試験(ケラチノサイトの増殖抑制)(オキサロール軟膏:2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.2.(1))
- 8) Kondo S., et al.: Arch. Dermatol. Res. 2000; 292(11): 550-555
- 9) 尋常性乾癬患者を対象とした臨床薬理試験(オキサロール軟膏:2001年6月20日承認、申請資料概要ト.2.(6))
- 10) 薬理作用試験(ケラチノサイトの分化促進)(オキサロール軟膏:2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.2.(2))
- 11) Komine M., et al.: Arch. Dermatol. Res. 1999; 291(9): 500-506
- 12) 薬理作用試験(ビタミンD受容体に対する親和性)(オキサロール軟膏:2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.1.(3))
- 13) 薬理作用試験(ビタミンD結合蛋白に対する結合能)(オキサロール軟膏:2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.1.(1))
- 14) 薬理作用試験(ケラチノサイト核内への移行)(オキサロール軟膏:2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.1.(4))
- 15) 岩城製薬株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)
- 16) 岩城製薬株式会社 社内資料(暴露量試験)
- 17) 患者における血清中の有働(オキサロール軟膏:2001年6月20日承認、申請資料概要へ.3.(2))
- 18) 血清中濃度推移(オキサロール軟膏:2001年6月20日承認、申請資料概要へ.3.(3).1)
- 19) Umemura K., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 46(6): 289-294
- 20) 代謝酵素(オキサロール軟膏:2001年6月20日承認、申請資料概要へ.2.(7).1))

2. その他の参考文献

なし

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

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

本項の情報に関する注意:本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(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