

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 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	軟膏剤
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	1 g 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 薬価基準収載年月日 発売年月日	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 発売年月日：2012年12月14日
開発・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
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	
問い合わせ窓口	学術部 TEL 03-3668-1574 FAX 03-3668-5282 受付時間：土、日、祝日を除く 9:00～17:00 医療関係者向けホームページ https://www.iwakiseiyaku.co.jp/medical/index.php/search

本 I F は 2012 年 12 月 作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合情報提供 HP にてご確認ください。
<http://www.info.pmda.go.jp>

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォームの作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。

医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の提供や追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す) 学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す) の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載用量 2008 が策定された。

IF 記載用量 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供する事(e-IF)が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供される事となった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催して指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書などの情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置づけられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、1 色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内服剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果または再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IFの利用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保から記載されている「臨床成績」や「おもな外国での発売状況」に関する事項は承認条項にもかかわることがあり、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を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を保管する情報資材であり、今後インターネットでの公開などもふまえて、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して、情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次	
I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
5. 製剤の各種条件下における安定性	4
6. 溶解後の安定性	5
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5
8. 溶出性	5
9. 生物学的試験法	5
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
11. 製剤中の有効成分の定量法	5
12. 力価	5
13. 混入する可能性のある夾雑物	5
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
15. 刺激性	5
16. その他	5
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 用法及び用量	6
3. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	7
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	7
2. 薬理作用	7
VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 薬物速度論的パラメータ	11
3. 吸収	11
4. 分布	11
5. 代謝	11
6. 排泄	11

7.	トランスポーターに関する情報.....	11
8.	透析等による除去率.....	12
VIII.	安全性(使用上の注意等)に関する項目.....	13
1.	警告内容とその理由.....	13
2.	禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	13
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	13
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	13
5.	慎重投与内容とその理由.....	13
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	13
7.	相互作用.....	13
8.	副作用.....	14
9.	高齢者への投与.....	15
10.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	15
11.	小児等への投与.....	15
12.	臨床検査結果に及ぼす影響.....	15
13.	過量投与.....	15
14.	適用上の注意.....	15
15.	その他の注意.....	16
16.	その他.....	16
IX.	非臨床試験に関する項目.....	16
1.	薬理試験.....	16
2.	毒性試験.....	16
X.	管理的事項に関する項目.....	16
1.	規制区分.....	16
2.	有効期間又は使用期限.....	16
3.	貯法・保存条件.....	16
4.	薬剤取扱い上の注意点.....	17
5.	承認条件等.....	17
6.	包装.....	17
7.	容器の材質.....	17
8.	同一成分・同効薬.....	17
9.	国際誕生年月日.....	17
10.	製造販売承認年月日及び承認番号.....	17
11.	薬価基準収載年月日.....	17
12.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容.....	17
13.	再審査結果,再評価結果公表年月日及びその内容.....	17
14.	再審査期間.....	18
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報.....	18
16.	各種コード.....	18
17.	保険給付上の注意.....	18
X I.	文献.....	18
1.	引用文献.....	18
2.	その他の参考文献.....	18
X II.	参考資料.....	18
1.	主な外国での発売状況.....	18
2.	海外における臨床支援情報.....	18
X III.	備考.....	18
	その他の関連資料.....	18

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

活性型ビタミン D3 誘導体を経口投与していた骨粗しょう症患者で、乾癬が偶然に改善されたことから、乾癬治療においてビタミン D3 類似物質の使用が検討されてきた。

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、2001 年 6 月に軟膏 25 μ g/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 μ g/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・製剤学的特性

(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・分化に関係す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) 次の患者には使用しない。本剤の成分に過敏症の既往歴がある。

【禁忌】、VII. 安全性（使用上の注意等）に関する報告]

(3) 高カルシウム血症及びその恐れのある患者、腎機能の低下している患者について注意が促されている。[慎重投与 VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する報告]

(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、急性腎不全の報告があり、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。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。本剤の密封療法（ODT）における安全性は確立していない。

[VII. 安全性（使用上の注意等）に関する報告「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。

[VII. 安全性（使用上の注意等）に関する報告、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 μ g（マキサカルシトール外用製剤として 10g）までとする。[V. 治療に関する項目]

II. 名称に関する項目

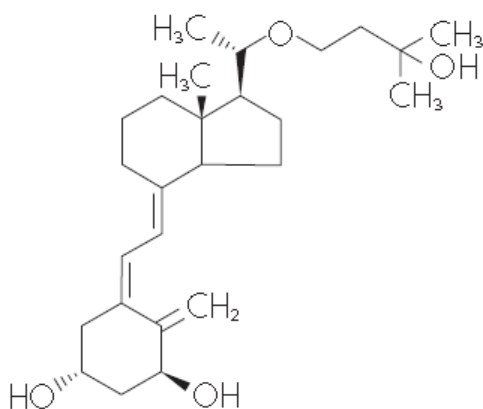
1. 販売名

- (1) 和名(命名法) : マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「イワキ」
- (2) 洋名(命名法) : 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 : 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)

(+)-(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、22-0xa-1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃
22-0xa-1 α , 25-dihydroxycholecalciferol、22-Oxacalcitriol
22-0xa-1, 25(OH)₂D₃、22-0xa-1 α , 25-D₃

7. CAS 登録番号

103909-75-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶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

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(ATR法)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 投与経路
経皮
- (2) 剤形の区別、規格及び性状
 - 1) 剤形の区別：軟膏剤
 - 2) 規格：1 g 中 マキサカルシトール 25 μ g
 - 3) 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) 製剤の物性
該当資料なし
- (4) 識別コード
該当しない
- (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 領域等
該当資料なし
- (6) 無菌の有無
無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量
1 g 中 マキサカルシトール 25 μ g
- (2) 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
- (3) 添付溶解液の組成及び用量
該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）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。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 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
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。

6. 溶解後の安定性
該当しない
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)
該当資料なし
8. 溶出性
該当しない
9. 生物学的試験法
該当しない
10. 製剤中の有効成分の確認試験法
(1)Liebermann-Burchard 反応による二重結合を有するコレステロール類の確認
(2)薄層クロマトグラフィー
11. 製剤中の有効成分の定量法
液体クロマトグラフィー
12. 力価
該当しない
13. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当資料なし
15. 刺激性
該当資料なし
(参考)
剪毛した白色雄性ウサギ(n=3)の健常皮膚及び擦過皮膚に対して本剤を 24 時間閉塞塗布し、Draize 法により評価した結果、皮膚刺激反応は認められず、一次刺激評点の評価は刺激性なしに分類された。²⁾
16. その他
特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症

2. 用法及び用量

通常1日2回、適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連の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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

皮膚

2) 作用機序

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。^{参考1)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 生物学的同等性試験：皮膚薬物動態学的試験³⁾

[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25μg/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25μg/g「イワキ」	軟膏剤、25μg/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
	10μL	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)

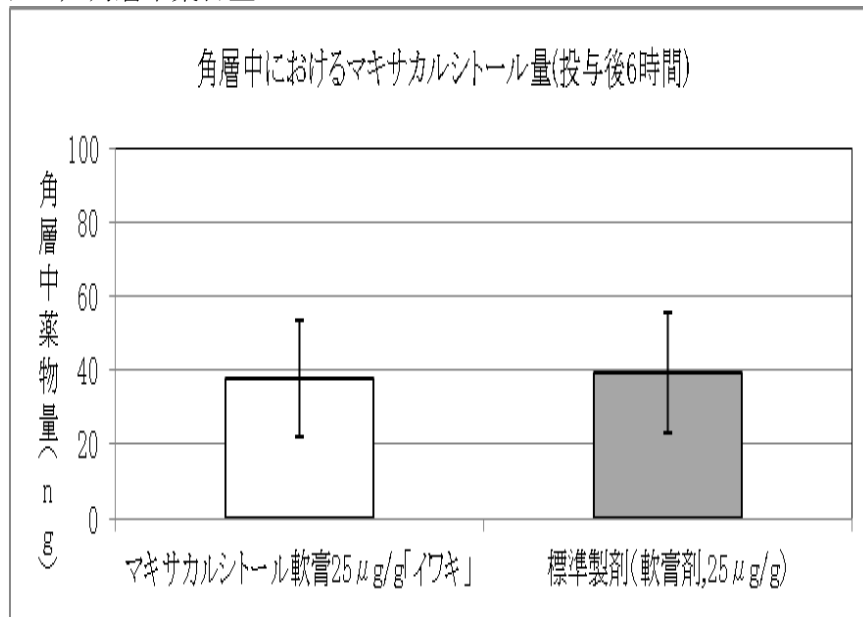
それぞれの製剤の角層中薬物量を以下の表とグラフに示した。

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)の検討を行なった。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。

2) 暴露量試験³⁾

[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」に従い実施した。
	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 μ g/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 μ g/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 (Kb1: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 μ g/g「イワキ」		軟膏剤、25 μ g/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)

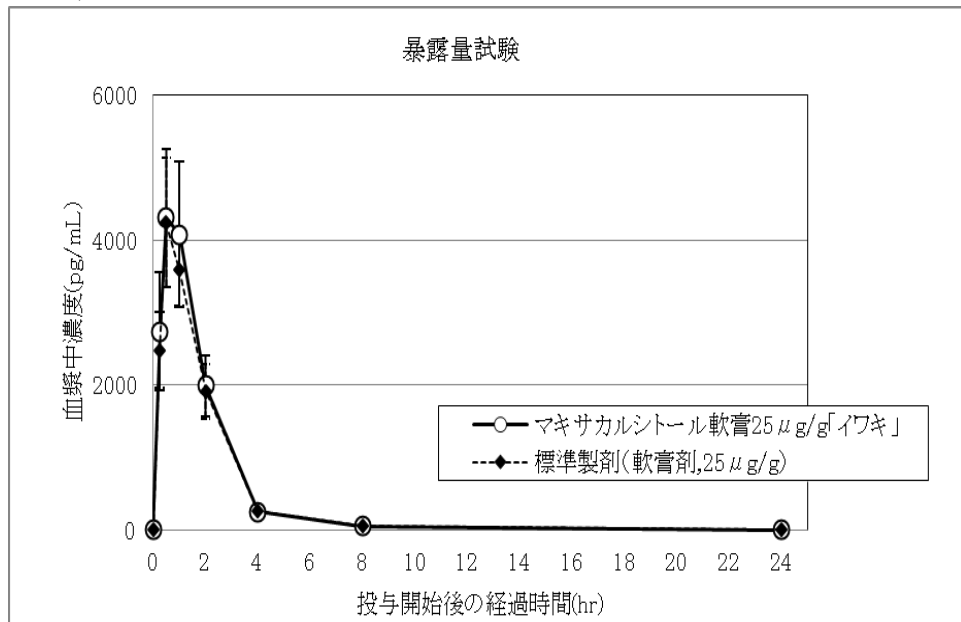
投与後時間 (hr)	塗布前	0.25 (15分)	0.5 (30分)	1	2	4	8	24
マキサカルシトール軟膏 25 μg/g 「イワキ」	N. D	2740 ± 810	4310 ± 950	4080 ± 1010	1990 ± 420	253 ± 63	54.8 ± 32.9	N. D
標準製剤 (軟膏剤、25 μg/g)	N. D	2480 ± 520	4250 ± 890	3600 ± 500	1910 ± 380	258 ± 58	52.4 ± 19.8	4.04 ± 12.78

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	AUC _t (pg·hr/mL)	(参考) AUC _∞ (pg·hr/mL)	(参考) C _{max} (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)



VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

- | | |
|--------------------------------------|--------|
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 該当資料なし |
| (2) 最高血中濃度到達時間 | 該当資料なし |
| (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 該当資料なし |
| (4) 中毒域 | 該当資料なし |
| (5) 食事・併用薬の影響 | 該当資料なし |
| (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 | 該当資料なし |

2. 薬物速度論的パラメータ

- | | |
|-----------------|--------|
| (1) 解析方法 | 該当資料なし |
| (2) 吸収速度定数 | 該当資料なし |
| (3) バイオアベイラビリティ | 該当資料なし |
| (4) 消失速度定数 | 該当資料なし |
| (5) クリアランス | 該当資料なし |
| (6) 分布容積 | 該当資料なし |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 該当資料なし |

3. 吸収

該当資料なし

4. 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 |
| (5) その他の組織への移行性 | 該当資料なし |

5. 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(CYP450等)の分子種 | 該当資料なし |
| (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比率 | 該当資料なし |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 該当資料なし |

6. 排泄

- | | |
|--------------|--------|
| (1) 排泄部位及び経路 | 該当資料なし |
| (2) 排泄率 | 該当資料なし |
| (3) 排泄速度 | 該当資料なし |

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

(2) 血液透析

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌 (次の場合には使用しないこと)】
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
1日の使用量はマキサカルシトールとして250 μ g (マキサカルシトール外用製剤として10g)までとする。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に使用すること)

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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、急性腎不全の報告があるため、本剤の使用に際しては、**血中カルシウム値及び腎機能**(血中クレアチニン、BUN等)の**検査**を定期的(開始2~4週間後に1回、その後は適宜)におこなうこと。なお、正常域を超えた場合には減量または使用を中止すること。
- (2) 皮疹が広範囲にある場合や、皮疹重症度が高く、皮膚のバリア機能が低下して本剤の経皮吸収が増加する可能性のある患者では、高カルシウム血症が発現しやすく、急性腎不全に至る可能性もあるため、本剤を**少量から使用開始**し、観察を十分に行い、**血中カルシウム値及び腎機能の検査**を定期的に行うこと。
- (3) 本剤は、通常、投与6週目までに効果が認められているので、治療にあたっては経過を十分に観察し、症状の改善がみられない場合には、漫然と使用を継続しないこと。
- (4) 本剤の密封療法 (ODT) における安全性は確立していない。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
該当しない
- (2) 併用注意とその理由
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		
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		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

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) 高カルシウム血症（頻度不明）

高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状(口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等)があらわれることがある。異常が認められた場合には使用を中止し、血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。

2) 急性腎不全（頻度不明）

血中カルシウム増加を伴った急性腎不全が現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。

(3) その他の副作用

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

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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等、背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用が過度にならないよう注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)では胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。]

(2) 授乳婦には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。

[周産期及び授乳期の静脈内投与試験(ラット)において、 $1.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

兆候・症状

高カルシウム血症の主な症状は、口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、腹痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である。

処置

直ちに使用を中止すること、血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 使用部位

1) 本剤は患部にのみ使用し、正常皮膚部位には使用しないこと。

2) 皮膚以外の部位(眼・粘膜)には使用しないこと。

(2) 使用時

本剤に触れた手で傷口等に触れないように注意すること。

(3) 使用後

本剤塗擦後はよく手を洗うこと。

(4) 薬剤交付時

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

15. その他の注意

- (1) 光苛酷試験において、本剤は紫外線（太陽光線を含む）により分解された。
- (2) がん原性試験においてラット（F344/DuCrj）に1日1回24ヶ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、副腎皮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ヶ月間経皮投与で発がん性は認められなかった。

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- | | |
|--------------|--------|
| (1) 薬効薬理試験 | 該当資料なし |
| (2) 副次的薬理試験 | 該当資料なし |
| (3) 安全性薬理試験 | 該当資料なし |
| (4) 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) 生殖毒性試験 | 該当資料なし |
| (4) 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

劇薬、処方せん医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（容器及び外箱に記載）

（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25μg/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. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取扱いについて
廃棄方法について特に指定はなく、医療用医薬品として取り扱う。
- (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 1 4. 適用上の注意」を参照すること。
- (3) 調剤時の留意点について
特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

チューブ：10g×1、10g×10、10g×50

7. 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

8. 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

9. 国際誕生年月日

2000年

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日	承認番号
2012年8月15日	22400AMX01010000

11. 薬価基準収載年月日

2012年12月14日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

HOT 番号 (9桁)	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
122159601	2691702M1052	622215901

17. 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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 岩城製薬 社内資料 (安定性)
- 2) 岩城製薬 社内資料 (皮膚刺激性)
- 3) 岩城製薬 社内資料 (生物学的同等性)

2. その他の参考文献

参考 1) グッドマンギルマン薬理書 第 12 版 (廣川書店)

X II . 参考資料

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

X III . 備考

その他の関連資料

なし