

貯 法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 22400AMX01045
販売開始 2012年12月

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)

尋常性乾癬等 角化症治療剤

マキサカルシトール軟膏

マキサカルシトール軟膏25 μ g/g「タカタ」

Maxacalcitol Ointment "TAKATA"



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. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	添加剤
1g 中 マキサカルシトール 25 μ g	中鎖脂肪酸トリグリセリド、 無水エタノール、白色ワセリン (抗酸化剤としてトコフェ ロールを含む)

3.2 製剤の性状

性状
白色半透明の軟膏

4. 効能・効果

尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症

6. 用法・用量

通常1日2回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。

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 μ 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。

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、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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。

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 μ 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。

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。

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。

* 10. 相互作用

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 アルファカルシトール 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 乳酸カルシウム水合物 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。

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。

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思われる臨床症状(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]

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	

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。

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 使用后

本剤塗擦後は手をよく洗うこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 光毒試験において、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。

16. 薬物動態

16.1 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 μ 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、他は検出限界以下であった¹⁾。

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 μ 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²⁾（外国人データ）。

表 16-1 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

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±3.4 μ g/gであった³⁾。

16.3 分布

16.3.1 生物学的同等性試験

マキサカルシトール軟膏25 μ g/g「タカタ」とオキサロール軟膏25 μ g/gを、健康成人男子12名の前腕部内側4ヵ所にそれぞれ20 μ L（マキサカルシトールとして436ng）塗布し、投与後8時間にテープストリッピング法により角層を剥離した。LC/MS/MSにより測定したマキサカルシトールの角層中濃度はそれぞれ90.25±12.40（ng/部位）、84.80±13.10（ng/部位）であり、統計解析にて90%信頼区間を求めた結果、対数値の平均値の差はlog（0.80）~log（1.25）の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

16.4 代謝

ラット腎ミトコンドリアを用いた代謝試験⁵⁾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⁵⁾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*）。

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 μ g/g軟膏である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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）^{注1)}、8週間連日外用した左右比較試験⁶⁾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。

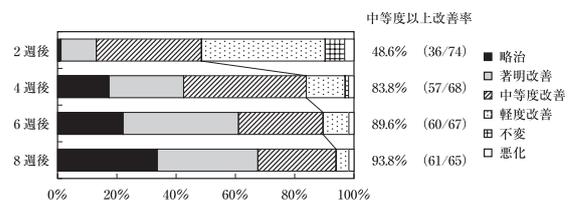


図 17-1 第Ⅲ相左右比較試験全般改善度推移

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）^{注1)}、26週間連日外用した長期外用試験⁷⁾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⁸⁾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)^{注)}、8週間連日外用した一般臨床試験⁹⁾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¹⁰⁾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。

18. 薬効薬理

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^{11)~15)}。

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¹⁶⁾(*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¹⁷⁾、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¹⁸⁾(*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¹¹⁾(*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¹²⁾(*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¹³⁾。

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¹⁴⁾(*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¹³⁾。

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¹⁵⁾(*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¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: マキサカルシトール(Maxacalcitol)

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

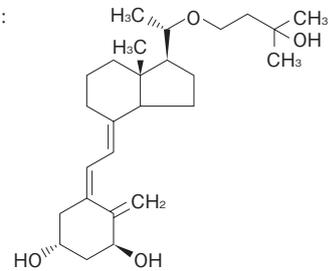
分子式: C₂₆H₄₂O₄

分子量: 418.61

性状: 白色の結晶性の粉末である。

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

化学構造式:



旋光度: $[\alpha]_D^{25}$: +42~+51° (10mg、エタノール(99.5)、10mL、100mm)

22. 包装

チューブ: 10g×1本、10g×10本

23. 主要文献

- 1) 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))
- 2) 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)
- 3) Umemura K., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 46 (6): 289-294
- 4) 社内資料: 生物学的同等性試験(マキサカルシトール軟膏 25 μ g/g「タカタ」)
- 5) 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)
- 6) OCT軟膏研究会: 医学のあゆみ 2000; 194 (11): 887-904
- 7) 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))
- 8) 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))
- 9) 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))
- 10) 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)
- 11) 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))
- 12) Kondo S., et al.: Arch. Dermatol. Res. 2000; 292 (11): 550-555
- 13) 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))
- 14) 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))
- 15) Komine M., et al.: Arch. Dermatol. Res. 1999; 291 (9): 500-506
- 16) 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))
- 17) 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))
- 18) 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))

24. 文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社 文献請求窓口
〒336-8666 さいたま市南区沼影1丁目11番1号
電話 0120-989-813
FAX 048-838-2121

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1