

貯法：室温保存  
有効期間：3年

承認番号	14200AZZ00590000
販売開始	1967年9月

尋常性白斑治療剤  
メトキサレン製剤

# オクソラレン<sup>®</sup>軟膏0.3%

## OXSORALEN<sup>®</sup> OINTMENT 0.3%

### 1. 警告

PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告がある。

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 皮膚癌又はその既往歴のある患者〔皮膚癌が増悪又は再発するおそれがある。〕
- 2.2 ポルフィリン症、紅斑性狼瘡、色素性乾皮症、多形性日光皮膚炎等の光線過敏症を伴う疾患のある患者〔光毒性反応が増強される。〕

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	オクソラレン軟膏0.3%
有効成分	1g中 日局 メトキサレン 3mg
添加剤	軽質流動パラフィン 白色ワセリン サラシミツロウ プロピレングリコール ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸ナトリウム ポリオキシエチレンセチルエーテル ラウロマクロゴール ポリオキシエチレンステアリアルエーテル

#### 3.2 製剤の性状

販売名	オクソラレン軟膏0.3%
剤形	白色のW/O型軟膏
識別コード	TAISHO131

### 4. 効能又は効果 尋常性白斑

### 6. 用法及び用量

白斑部位にのみ適量を塗布し、1～2時間後に日光浴あるいは人工紫外線の照射を行う。

通常、同一白斑部位においては、週1～3回程度の治療施行が望ましい。限局性の白斑には外用療法が望ましい。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 紫外線を照射する場合、照射源及び個人差に応じて至適量を個々に把握する必要がある。その目安としては、照射した翌日の治療白斑部位が軽度ピンク色に発赤し、持続する程度が適当である。
- 7.2 特に最初の照射量は、皮膚炎を防止する上からも、最少紅斑量以下から開始することが望ましく、一応の目安として、日光浴の場合は5分より始め、人工紫外線照射の場合は、光源より20～30cmの距離から1分より始め、以後白斑部位の皮膚症状により漸増・漸減して至適量を把握し、照射すること。
- 7.3 本剤は360nmをピークとする波長に高い活性を有するので、主として360nm付近の波長を有するBlack-lightの照射が望ましい。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 紫外線照射後そのまま放置しておくとは過度の皮膚炎症状を起こすおそれがあるので、エタノール綿又は石鹸等で洗い流すか、入浴してよく洗い流すこと。また、必要に応じて、直接日光に当たらないよう注意させること。
- 8.2 PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があるので、治療前には患者によく説明し、PUVA療法施行後は患者の皮膚の状態に注意すること。また、紫外線照射の蓄積により皮膚癌の発生頻度が高まるとの報告があるので、長期にわたり漫然と治療しないこと。

### 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 薬剤性光線過敏症及び光線過敏症の既往歴のある患者  
光毒性反応が増強されるおそれがある。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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投与すること。動物実験（ラット）において、経口投与で胎児への移行が報告されている<sup>1)</sup>。

#### 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。動物実験（ラット）において、経口投与で乳汁中への移行が報告されている<sup>1)</sup>。

#### 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

治療方法に留意すること。一般に生理機能が低下している。

### 10. 相互作用

本剤は、代謝酵素肝チトクローム P450 (CYP) 2A6 の阻害作用を有することから、本酵素で代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。[16.4 参照]

### 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
光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：ピリドンカルボン酸系薬剤、テトラサイクリン系薬剤、サルファ剤、タール製剤、チアジド系薬剤、ポルフィリン系薬剤、フェノチアジン系薬剤等	光線過敏症が発現するおそれがある。	本剤は光感受性を高める作用があるので、左記薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が増強されるおそれがある。
フロクマリンを含有する食物：セロリ、ライム、ニンジン、パセリ、イチジク、アメリカカボウフウ、カラシ等		
CYP2A6によって代謝される薬剤：レトゾール、塩酸フェドロゾール水和物、ピロカルピン塩酸塩等	左記薬剤の作用を増強させるおそれがある。	本剤は、CYP2A6を阻害することにより、左記薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。

## 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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

	5～10% 未満	5% 未満
皮膚	発赤、水疱 <sup>注)</sup>	皮膚炎、そう痒、潮紅、落屑、腫脹 <sup>注)</sup> 、痂皮

発現頻度は国内一般臨床試験（再評価資料）に基づき算出した。

注) 紫外線の過剰照射によりあらわれることがある。このような場合には治療を中止すること。なお、治療後に治療を再開する場合には、照射量を減らすこと。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与時の注意

指先等患部以外の部位に付着した場合は、エタノール綿又は石鹸等で洗い流すこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

乾癬のある患者に使用した場合、皮膚癌が発現し易くなるおそれがある。

## 16. 薬物動態

### 16.3 分布

ラット（雄、Wistar系）、マウス（雄、ICR系）に、それぞれ1%、0.3% <sup>3</sup>H-メトキサレン含有ローションを背部皮膚に塗布し、全身マクロオートラジオグラムを作製した結果、経皮吸収はいずれの動物種とも比較的緩徐であり、24時間後においても塗布部位に大量の放射能が残存し、臓器では肝、消化管、膀胱に低濃度の放射活性を認めるのみであった<sup>2)</sup>。

### 16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果、メトキサレンはCYP1A1、CYP1A2、CYP2A6等の肝代謝酵素で代謝されることが示された<sup>3)</sup>。また、CYP2A6を阻害することが報告されている<sup>4)</sup>。[10. 参照]

### 16.5 排泄

ラット（雄、Wistar系）に1% <sup>3</sup>H-メトキサレン（0.5mg/kg）を塗布した場合、塗布後24時間以内に尿中へ22.0%、糞中へ6.1%が排泄された<sup>1)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内臨床試験

国内一般臨床試験の成績は以下のとおりである<sup>注)</sup>。

疾患名	改善率 (%) 【改善以上】
尋常性白斑	60.9 (145/238)

注) 0.1%又は0.3%軟膏を用いて行われた臨床試験10試験（再評価資料）の合算である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

メラニン色素はチロシナーゼによりチロシンから生合成される。チロシナーゼは銅含有の酵素であり、下垂体のメラニン刺激ホルモンが血清銅を増加させ、その結果チロシナーゼが活性化される<sup>5)</sup>。*in vivo*でのメトキサレン投与は下垂体を刺激し、それによって肝等の組織内銅が皮膚に移行し、チロシナーゼが活性化される<sup>5)</sup>。また、*in vitro*でのUVA照射によってメラノサイトのメラノトロピン受容体の特異的発現時期であるG2期が延長してチロシナーゼ活性が増大するとしている<sup>6)</sup>。

### 18.2 光感受性増強作用

メトキサレンは皮膚の光線感受性を増強させる作用を有し、特に長波長側の紫外線（320～400nm）に対する感受性を増す<sup>7)</sup>。メトキサレンを投与した患者に紫外線を照射すると、皮膚の角質層が肥厚し、炎症反応が見られ、露光部にメラニンが沈着する。白斑患者の色素沈着や色素過剰沈着が起こる機序は明確にはわかっていないが、皮膚の白斑部位に存在する少数のメラニン細胞を活性化し、メラニン形成細胞の分裂を起こさせる<sup>8)</sup>。毛嚢周辺部や上皮内の色素の増加は、(1)機能しているメラノサイトの数の増加及びおそらくは活性化、(2)メラノソームの合成促進、(3)チロシンをドーパに転

換するチロシナーゼの活性増加、(4)メラノサイトの肥大及び樹状突起の枝分かれの増加、が単一に又は組み合せて起こるものと考えられている<sup>9)</sup>。

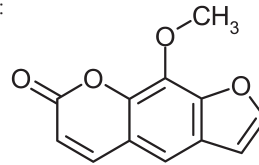
## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メトキサレン（methoxsalen）

化学名：9-Methoxy-7H-furo[3, 2-g]chromen-7-one

略称：8-MOP

化学構造式：



分子式：C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

分子量：216.19

性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。クロロホルムに溶けやすく、メタノール、エタノール（95）又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：145～149℃

## 22. 包装

10g（アルミチューブ）×10

## 23. 主要文献

- 1) 野津隆司ほか：応用薬理. 1979; 18 (3): 489-496
- 2) 社内資料（<sup>3</sup>H-標識オクソラレンの全身マクロ ARG に関する資料）
- 3) 社内資料（代謝に関与する肝チトクローム P450 に関する資料）
- 4) Koenigs LL, et al.: Drug Metab Dispos. 1997; 25 (12): 1407-1415
- 5) 朝日 円：日皮会誌. 1964; 74 (8): 448-464
- 6) Cohen SR, et al.: J Invest Dermatol. 1981; 76 (5): 409-413
- 7) Pathak MA, et al.: J Invest Dermatol. 1967; 48 (2): 103-118
- 8) Becker SW: J Am Med Ass. 1960; 173 (13): 1483-1485
- 9) Mosher DB, et al.: Vitiligo; Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *In* Update: Dermatology in General Medicine, ed. by Fitzpatrick TB, et al. New York: McGraw-Hill Book Company; 1983. p.205-225

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒170-8633 東京都豊島区高田3-24-1  
電話 0120-591-818

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売



**大正製薬株式会社**  
東京都豊島区高田3-24-1