

** 2011年6月改訂（第8版、組成・性状の変更）
* 2009年6月改訂（規制区分の変更）

日本標準商品分類番号
872699

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

承認番号	21900AMX00673000
薬価収載	2007年6月
販売開始	1967年9月
再評価結果	1979年2月

尋常性白斑治療剤

* 処方箋医薬品^{注)} **オクソラレン錠 10mg**
OXSORALEN[®] tab.10mg

メトキサレン製剤

【警告】

PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告がある。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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. 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. 肝疾患のある患者〔肝疾患の悪化例が報告されている。〕

****【組成・性状】**

販売名	オクソラレン錠 10 mg
成分・含量	1錠中 日局 メトキサレン 10 mg
添加物	乳糖水和物 結晶セルロース ヒドロキシプロピルスターチ ステアリン酸マグネシウム ヒプロメロース 白糖 ゼラチン 沈降炭酸カルシウム アラビアゴム末 タルク 軽質無水ケイ酸 アルファ-化デンプン 酸化チタン カルナウバロウ

販売名	識別コード	剤形	外形・サイズ等		
			上面	下面	側面
オクソラレン錠 10 mg	T 130	白色の 糖衣錠			
			直径 (mm)	厚み (mm)	重量 (mg)
			約 8	約 4.6	約 240

【効能・効果】

尋常性白斑

【用法・用量】

通常、成人では1日2錠（メトキサレンとして20 mg）、7～12才で1日1～2錠（メトキサレンとして10～20 mg）、6才以下では1日1錠（メトキサレンとして10 mg）を経口投与する。なお症状により適宜増減する。

経口投与2時間後に日光浴あるいは人工紫外線の照射を行う。全身汎発性の白斑には内服療法が望ましい。

用法・用量に関連する使用上の注意

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。
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20～30 cm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。
3. 本剤は360 nmをピークとする波長に高い活性を有するので、主として360 nm付近の波長を有するBlack-lightの照射が望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 糖尿病の患者〔海外で血糖値の増加例が報告されている。〕
 - (2) 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。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 紫外線照射時には、目に遮光眼帯を着用させる等、眼障害への予防に細心の注意を払うこと。また、白斑部以外の正常皮膚も皮膚炎を防ぐため、黒布等で覆い、露光されないよう注意すること。
 - (2) 紫外線感受性は内服後6～8時間持続するので、この間は治療する場合を除いて紫外線に照射されないよう注意すること。
 - (3) 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。

3. 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。〔「薬物動態」の項参照〕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增强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、アメリカボウフウ、カラシ等		
CYP2A6によって代謝される薬剤：レトロゾール、塩酸フィドロゾール水和物、ピロカルピン塩酸塩等	左記薬剤の作用を增强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。

4. 副作用

総症例 61 例中 8 例 (13.11%) 13 件 (21.31%) の副作用が認められた。その主なものは潮紅 3 件、腹痛 3 件であった。〔再評価終了時〕

	3～5%未満	3%未満	頻度不明
消化器	腹痛、嘔気		食欲不振、胃部不快感
皮膚	潮紅		腫脹 ^{注1)} 、水疱 ^{注1)} 、そう痒、皮膚痛、色素沈着低下症
精神神経系	めまい	不眠	抑うつ、頭痛
その他		顔面浮腫、胸内苦悶	肝機能障害 ^{注2)}

注 1)：過量投与又は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、治癒後に治療を再開する場合には、減量するか又は照射量を減らすこと。

注 2)：長期投与の場合は、月 1 回程度の肝機能検査を行うことが望ましい。

5. 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治療方法に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

9. その他

(1) 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。

(2) 動物実験（モルモット）で腹腔内に大量投与し、紫外線照射した場合に、眼障害が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾²⁾

(参考) 外国人による成績：

健康成人にメトキサレンとして 40 mg の溶液またはカプセルをクロスオーバー法にて単回経口投与した場合の血中濃度をクロマトグラフィーを用いて測定した値を以下に示す。

	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	T _{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$)
溶液(n=6)	266±146	1±0.3	568±334
カプセル(n=6)	161±77	2.1±0.7	309±165

(参考) 動物による成績：

ラット（雄、Wistar 系）に、³H-メトキサレンを 0.5 mg/kg および 5 mg/kg 経口投与すると、血中濃度は速やかに高まり、T_{max} はそれぞれ 10 分および 30 分後で、C_{max} は 0.13 $\mu\text{g/mL}$ および 2.0 $\mu\text{g/mL}$ で、その後の消失も速やかであった。

2. 分布²⁾

(参考) 動物による成績：

ラット（雄、Wistar 系）に、³H-メトキサレンを 0.5 mg/kg 経口投与した後、経時的に組織内濃度を測定したところ、肝と腎に比較的高濃度に分布したが、他の組織への特異的な移行は認められず、いずれの組織も残留性はみられなかった。皮膚への分布は一定濃度以上が比較的長期間保持される傾向がみられた。

3. 代謝・排泄^{2)~5)}

(参考) 動物による成績：

ラット（雄、Wistar 系）に、³H-メトキサレンを 400 mg/kg 経口投与した場合、主代謝物は、9-O-脱メチル化の後グルクロニドあるいは硫酸抱合を受けたものが主であった。また、ラット（雄、Wistar 系）に、³H-メトキサレンを 0.5 mg/kg 経口投与した場合投与後 24 時間以内に尿中に 62.8%、糞中に 20.4%排泄された。

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、1A2、2A6 等の肝代謝酵素で代謝されることが示された。また、CYP2A6 を阻害することが報告されている。

【臨床成績】

再評価時の臨床試験の成績は以下の通りである。

疾患名	改善率 (%) 【改善以上】
尋常性白斑	76.3 (135/177)

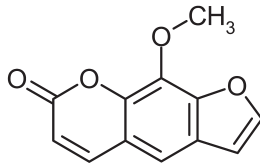
【薬効薬理】

光感受性増強作用^{6)~8)}

メトキサレンは皮膚の光線感受性を增强させる作用を有し、特に長波長側の紫外線 (320~400 nm) に対する感受性を増す。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まだわかっていないが、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。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って起こるものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メトキサレン (methoxsalen) (JAN)
化学名：9-Methoxy-7H-furo[3,2-g]chromen-7-one
略称：8-MOP
構造式：



分子式：C₁₂H₈O₄
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℃

【包装】

PTP100錠

【主要文献】

- 1) Stolk, L. et al.: British J. Dermatol., **103**, 417-420 (1980)
- 2) 野津隆司ほか：応用薬理, **18** (3), 489-496 (1979)
- 3) 野津隆司ほか：応用薬理, **18** (3), 497-505 (1979)
- 4) 社内資料 (代謝に関与する肝子トクローム P450 に関する資料)
- 5) Koenigs, L. L. et al.: Drug Metab. Dispos., **25** (12), 1407-1415 (1997)
- 6) Pathak, M. A. et al.: J. Invest. Dermatol. **48** (3), 103-118 (1967)
- 7) Becker, S. W.: J. Am. Med. Ass. **173** (13), 1483-1485 (1960)
- 8) Mosher, D. B., et al.: Vitiligo; Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *In* Update: Dermatology in General Medicine, ed. by Fitzpatrick T. B. et al. p.205-225 New York: McGraw-Hill Book Company (1983)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大正富山医薬品株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1
電話 0120-591-818