

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 2008 に準拠して作成

褥瘡・皮膚潰瘍治療剤

アクトシン[®]軟膏3%

Actosin[®] Ointment : ブクラデシンナトリウム 軟膏

剤形	軟膏剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g 中 ブクラデシンナトリウム 30mg
一般名	和名：ブクラデシンナトリウム(JAN) 洋名：Bucladesine Sodium(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日(販売名変更による)： 2008年3月7日 薬価基準収載年月日(販売名変更による)： 2008年6月20日 発売年月日：1993年4月12日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販 売：マルホ株式会社 製造販売元：ニプロファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	マルホ株式会社 _____ TEL _____ FAX _____
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9時30分～17時30分(土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2017 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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、I F と略す)の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、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」と位置付けられる。

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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

- ① 規格は A4 判、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、一色刷りとする。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。
- ② I F 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「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[I F の作成]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、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。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「I F 記載要領 2008」と略す)により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「 I F 記載要領 2008 」は、平成 21 年 4 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、「 I F 記載要領 2008 」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、再審査結果又は再評価結果(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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2008 」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、 P D F 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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて M R に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の PMDA 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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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等自らが内容を充実させ、 I F 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、 I F 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等自らが整備するとともに、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認事項に関わることもあり、その取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

I F 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頂きたい。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。 I F 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、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、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。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	4.分 布	20
1.開発の経緯	1	5.代 謝	21
2.製品の治療学的・製剤学的特性	1	6.排 泄	21
		7.透析等による除去率	21
II. 名称に関する項目	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
1.販売名	2	1.警告内容とその理由	22
2.一般名	2	2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22
3.構造式又は示性式	2	3.効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	22
4.分子式及び分子量	2	4.用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	22
5.化学名(命名法)	2	5.慎重投与内容とその理由	22
6.慣用名、別名、略号、記号番号	2	6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
7.CAS 登録番号	3	7.相互作用	22
III. 有効成分に関する項目	4	8.副作用	23
1.物理化学的性質	4	9.高齢者への投与	25
2.有効成分の各種条件下における安定性	5	10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
3.有効成分の確認試験法	6	11.小児等への投与	25
4.有効成分の定量法	6	12.臨床検査結果に及ぼす影響	26
IV. 製剤に関する項目	7	13.過量投与	26
1.剤形	7	14.適用上の注意	26
2.製剤の組成	7	15.その他の注意	26
3.用時溶解して使用する製剤の調製法	7	16.その他	26
4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	IX. 非臨床試験に関する項目	27
5.製剤の各種条件下における安定性	8	1.薬理試験	27
6.溶解後の安定性	8	2.毒性試験	27
7.他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	X. 管理的事項に関する項目	28
8.溶出性	8	1.規制区分	28
9.生物学的試験法	8	2.有効期間又は使用期限	28
10.製剤中の有効成分の確認試験法	8	3.貯法・保存条件	28
11.製剤中の有効成分の定量法	8	4.薬剤取扱い上の注意点	28
12.力価	8	5.承認条件等	28
13.混入する可能性のある夾雑物	8	6.包装	28
14.治療上注意が必要な容器に関する情報	9	7.容器の材質	28
15.刺激性	9	8.同一成分・同効薬	28
16.その他	9	9.国際誕生年月日	28
V. 治療に関する項目	10	10.製造販売承認年月日及び承認番号	29
1.効能又は効果	10	11.薬価基準収載年月日	29
2.用法及び用量	10	12.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	29
3.臨床成績	10	13.再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	29
VI. 薬効薬理に関する項目	13	14.再審査期間	29
1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13	15.投薬期間制限医薬品に関する情報	29
2.薬理作用	13	16.各種コード	29
VII. 薬物動態に関する項目	18	17.保険給付上の注意	29
1.血中濃度の推移・測定法	18		
2.薬物速度論的パラメータ	20		
3.吸 収	20		

X I. 文 献.....	30
1.引用文献.....	30
2.その他の参考文献.....	30
X II. 参考資料.....	31
1.主な外国での発売状況.....	31
2.海外における臨床支援情報	31
X III. 備考	32

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アクトシン軟膏 3%は、cAMP の誘導体であるブクラデシンナトリウム(Dibutyryl cyclic AMP : DBcAMP)を有効成分とする褥瘡・皮膚潰瘍治療剤です。

ブクラデシンナトリウムは1984年より急性循環不全治療薬として発売されており、体内に入ると比較的容易に細胞膜を通過し、脱アシル化酵素によりcAMPに分解され、末梢血管拡張作用により末梢循環を改善することが知られています。そこで、このブクラデシンナトリウムの末梢血管拡張作用に着目し、皮膚潰瘍の局所血流改善作用を期待して外用薬の開発が進められ、1993年にアクトシン軟膏3%が発売されました。

アクトシン軟膏3%の薬理作用として、局所血流改善作用¹⁾、血管内皮細胞増殖促進による血管新生促進作用²⁾³⁾、線維芽細胞増殖促進による肉芽形成促進作用⁴⁾、ケラチノサイト遊走・増殖促進による表皮形成促進作用⁴⁾⁵⁾が確認されています。また、潰瘍面積の縮小、肉芽形成、表皮形成などの褥瘡、皮膚潰瘍に対する有効性及び安全性が確認されています。発売後、基剤の一部改良により、さらに使いやすくなりました。

1993年4月発売開始後、6年間の再審査期間を終了し、2003年1月に再審査結果の通知があり、再審査を終了しました。

また、医療事故防止対策のため、「アクトシン軟膏」から「アクトシン軟膏 3%」に販売名変更を申請し2008年3月に承認されました。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. cAMP の誘導体であるブクラデシンナトリウム(Dibutyryl cyclic AMP : DBcAMP)を有効成分とする褥瘡・皮膚潰瘍治療剤です。
2. 褥瘡、皮膚潰瘍(熱傷潰瘍、下腿潰瘍)に優れた臨床効果を示します。(10 頁参照)
3. 局所血流改善作用(ヒト、ウサギ)、血管新生促進作用(ウサギ、*in vitro*)、肉芽形成促進作用(*in vitro*)、表皮形成促進作用(*in vitro*)により、創傷の治癒を促進します。(13~17 頁参照)
4. 潰瘍面積を縮小させ、治癒日数を短縮します。(14 頁参照)
5. 基剤は吸水効果を有するため滲出液を吸収除去し、患部の洗浄が容易な水溶性のマクロゴールです。
6. 承認前の調査では、488 例中 21 例(4.3%)に副作用が認められ、主な副作用は使用部位における疼痛 2.9%(14 件)、発赤 0.6%(3 件)、刺激感 0.6%(3 件)でした。
承認後における使用成績調査(4 年間)では、4,945 例中 88 例(1.8%)に副作用が認められ、主な副作用は使用部位における疼痛 0.9%(44 件)、発赤 0.2%(10 件)、刺激感 0.2%(10 件)でした。
小児(15 歳未満)への使用では、344 例中 10 例(2.9%)に副作用が認められ、いずれも使用部位の皮膚症状でした。重大な副作用ならびに臨床検査値異常は認められていません。(23~25 頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アクトシン®軟膏 3%

(2) 洋名

Actosin® Ointment 3%

(3) 名称の由来

筋の収縮性蛋白であるアクトミオシンに由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ブクラデシンナトリウム(JAN)

(2) 洋名(命名法)

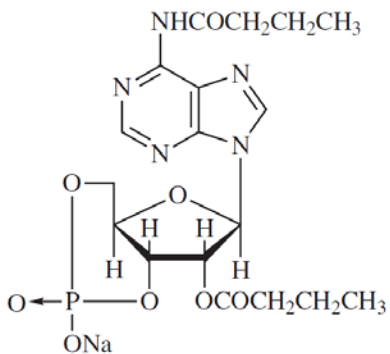
Bucladesine Sodium(JAN)

Bucladesine(INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₈H₂₃N₅NaO₈P

分子量 : 491.37

5. 化学名(命名法)

Sodium *N*⁶,2'-*O*-dibutyryl adenosine 3',5'-cyclic phosphate(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DBcAMP

DT-5621(治験番号)

7. CAS 登録番号

16980-89-5 [Bucladesine sodium]

362-74-3 [Bucladesine]

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、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

(2) 溶解性

水、メタノール又はエタノールに溶けやすく、アセトン又はエーテルにほとんど溶けない。

溶 媒	溶 解 性 (日局による表現)	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)
メ タ ノ ー ル	溶けやすい	1.5
水	溶けやすい	1.7
酢 酸 (100)	溶けやすい	2.5
エタノール (95)	溶けやすい	7
n-ブタノール	溶けにくい	190
アセトニトリル	ほとんど溶けない	10,000 以上
テトラヒドロフラン	ほとんど溶けない	10,000 以上
アセトン	ほとんど溶けない	10,000 以上
エーテル	ほとんど溶けない	10,000 以上

(測定温度 20±5℃)

(3) 吸湿性

種々の湿度条件下で本品を保存する時、相対湿度の増加と共に含水率の増加がみられ、吸湿性であった。本品は臨界相対湿度を持たず、また水分の性質は結晶水ではなく吸着水である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 240℃(分解) (210℃付近から微黄色を帯び始め、220～230℃では湿潤感を与え、240℃付近では発泡しつつ黒褐色となって分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=2.7(リン酸、電位差滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度	$E_{1\text{cm}}^{1\%}(273\text{nm})$: 350~370(脱水物換算 5mg、水 250mL)
旋光度	$[\alpha]_D^{20}$: -30° ~ -33° (脱水物換算 0.1g、水 10mL、100mm)
pH	5.2~7.2(1→20)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

1) 粉末状態

本品の粉末は、気密容器中では温湿度に対して安定であり、また光に対しては極めて安定であった。

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	36 ヶ月	無色透明ガラス瓶・密栓	pH の低下がわずかに認められたが、他の試験項目に変化は認められなかった。
苛酷試験 (温度)	50℃	2 ヶ月	無色透明ガラス瓶・密栓	においの変化と pH の低下がわずかに認められたが、他の試験項目に変化は認められなかった。
苛酷試験 (温湿度)	40℃、75%RH	3 ヶ月	無色透明ガラス瓶・密栓	においの変化と pH の低下がわずかに認められたが、他の試験項目に変化は認められなかった。
	25℃、75%RH	30 日	シャーレ開放	約 5% の含量低下、水分の増加、におい及び pH の変化、分解物の増加が認められた。
苛酷試験 (光)	室内散光	3 ヶ月	無色透明ガラス瓶・密栓	実施した全試験項目において、変化は認められなかった。
	日照灯 2500lux 連続照射	10 日	シャーレ開放	実施した全試験項目において、変化は認められなかった。

試験項目：外観、におい、確認試験、吸光度、旋光度、pH、溶状、類縁物質、水分、含量、薄層クロマトグラム

2) 水溶液状態

本品の 10% 水溶液を 10mL の無色アンプルに充填、密封し、試料とした。

本品は水溶液中では不安定であった。

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験 (温度)	40℃	10 日	10mL 無色アンプル	約 30% の分解が認められた。
	室温	30 日	10mL 無色アンプル	約 15% の分解が認められた。
苛酷試験 (光)	室内散光	30 日	10mL 無色アンプル	約 15% の分解が認められた。

試験項目：外観、含量、pH、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラム

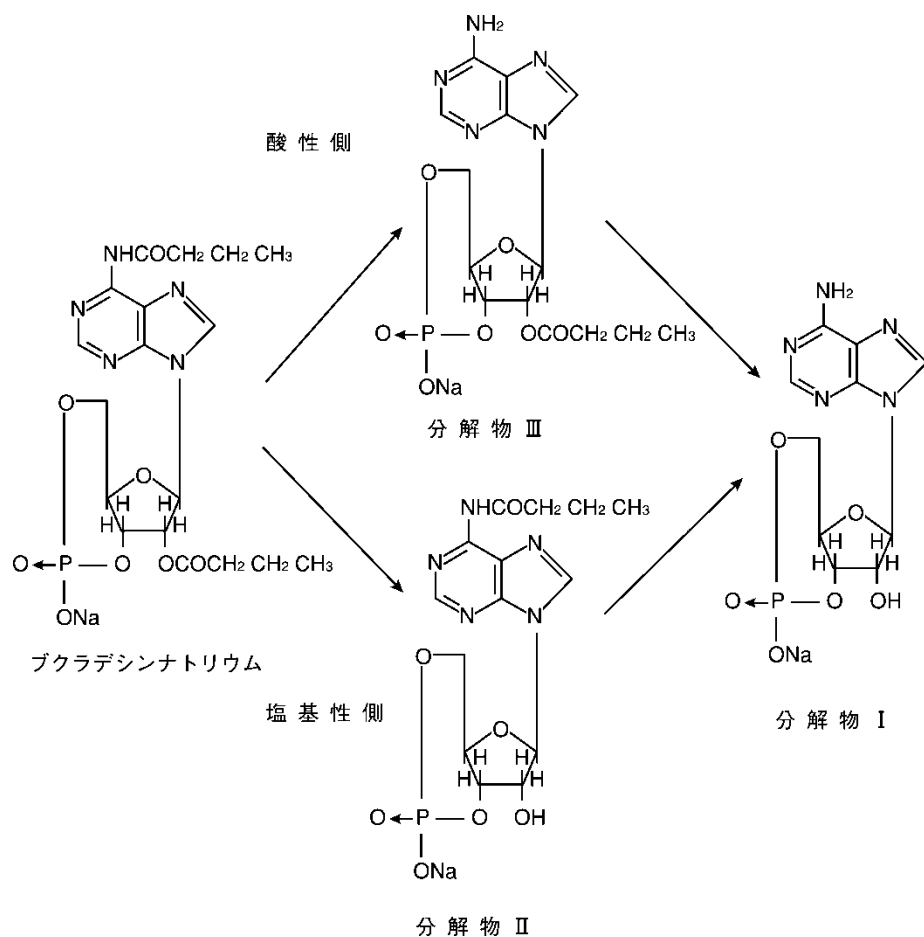
(2) 強制分解による生成物

本品 1% 水溶液の 60℃、51 時間加温により生成した分解物は次の 3 種である。

分解物Ⅰ：Sodium adenosine 3',5'-cyclic phosphate

分解物Ⅱ：Sodium N⁶-butyryl adenosine 3',5'-cyclic phosphate

分解物Ⅲ：Sodium 2'-O-butryl adenosine 3',5'-cyclic phosphate



3. 有効成分の確認試験法

局外規 2002 「ブクラデシンナトリウム」による

- (1) ナトリウム塩の定性反応(1)
- (2) リン酸塩の定性反応(2)
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

局外規 2002 「ブクラデシンナトリウム」による
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

剤形の区別：軟膏剤

規格：1 g 中 ブクラデシンナトリウム 30mg

性状：白色～微黄白色の軟膏剤で、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

なし

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：5.5～7.0(1g を水 10mL に加え混和)

(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

1g 中、ブクラデシンナトリウムを 30mg 含有

(2) 添加物

マクロゴール 4000、マクロゴール 400、マクロゴール 300、無水リン酸二水素ナトリウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、香料

(3) 添付溶解液の組成及び容量

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

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	10°C	36 ヶ月	ポリエチレンチューブ	外観、におい、確認試験、pH は変化がなかったが、規格内での含量の低下(約 7%)、水分量の増加(約 0.6%)がみられた。
加速試験	25°C、 75%RH	6 ヶ月	ポリエチレンチューブ	外観、におい、確認試験、pH は変化がなかったが、規格内での含量の低下(約 7%)、水分量の増加(約 0.6%)がみられた。
苛酷試験	40°C、 75%RH	6 ヶ月	ポリエチレンチューブ ポリエチレン瓶	外観、におい、確認試験、pH は変化がなかったが、含量の低下(約 30%)、水分量の増加がみられた。

試験項目：外観、におい、確認試験、pH、含量、分解物(定量・定性)、水分

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

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) クエン酸の無水酢酸溶液による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法

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

ブクラデシンナトリウムの分解物

I : Sodium adenosine 3',5'-cyclic phosphate

II : Sodium N⁶-butyryl adenosine 3',5'-cyclic phosphate

III : Sodium 2'-O-butryl adenosine 3',5'-cyclic phosphate

「III. 有効成分に関する項目 2. (2) 強制分解による生成物」参照

14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

健康成人男子 20 名を対象に、ブクラデシンナトリウム 1.5%軟膏、3%軟膏、6%軟膏及び基剤を背部に 48 時間貼付し、製剤除去 30 分後に一次刺激性試験の判定を行った。

感作性試験は、一次刺激性試験の 2 週後に同一対象者に一次刺激性試験と同一の方法で実施し、異常所見が認められた例では 72 時間後に再判定した。

①一次刺激性試験⁶⁾

ブクラデシンナトリウム 1.5%軟膏及び基剤で 1 例に「+：明らかな紅斑」がみられたが、用量との相関性がなく、偶発的変化と推定された。皮膚に対する一次刺激性は低いものと考えられた。

	皮膚反応					
	—	±	+	++	+++	++++
ブクラデシンナトリウム 1.5%軟膏	19	0	1	0	0	0
ブクラデシンナトリウム 3%軟膏	20	0	0	0	0	0
ブクラデシンナトリウム 6%軟膏	20	0	0	0	0	0
基剤	19	0	1	0	0	0

判定基準 —：反応なし、陰性 ±：ごく軽度の紅斑 +：明らかな紅斑
++：明らかな紅斑、浮腫 +++：明らかな紅斑、浮腫、丘疹、小水疱 ++++：紅斑、水疱、びらん

②感作性試験⁶⁾

貼付 48 時間後にブクラデシンナトリウム 3%軟膏、6%軟膏で 1 例、及び基剤で 1 例に「+：明らかな紅斑」がみられたが、ほとんどの試料で 72 時間後に陰性化し、用量との相関性もみられなかったことから、感作性は低いものと考えられた。

	皮膚反応					
	—	±	+	++	+++	++++
ブクラデシンナトリウム 1.5%軟膏	18	2	0	0	0	0
ブクラデシンナトリウム 3%軟膏	16	3	1	0	0	0
ブクラデシンナトリウム 6%軟膏	18	1	1	0	0	0
基剤	18	1	1	0	0	0

判定基準 —：反応なし、陰性 ±：ごく軽度の紅斑 +：明らかな紅斑
++：明らかな紅斑、浮腫 +++：明らかな紅斑、浮腫、丘疹、小水疱 ++++：紅斑、水疱、びらん

*本試験は基剤改良前に行われた試験である。

16. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

褥瘡、皮膚潰瘍(熱傷潰瘍、下腿潰瘍)

2. 用法及び用量

症状及び病巣の大きさに応じて適量を使用する。潰瘍面を清拭後、1日1~2回ガーゼなどにのばして貼付するか、又は患部に直接塗布する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

国内で実施された二重盲検比較試験⁷⁾⁸⁾及び一般臨床試験⁹⁾¹⁰⁾を含む臨床試験の概要は次のとおりであった。

1) 褥瘡、皮膚潰瘍(熱傷潰瘍、下腿潰瘍)310例における有効率(有効以上)は65.5%(203例/310例)であった。

疾患名	有効率(%) [有効以上/総症例]
褥瘡	61.0 [136/223]
熱傷潰瘍	83.6 [51/61]
下腿潰瘍	61.5 [16/26]

2) 褥瘡、皮膚潰瘍での基剤との二重盲検比較試験⁷⁾、及び同じくリゾチーム塩酸塩軟膏との6週間投与の比較試験⁸⁾の結果、本剤は潰瘍の大きさ、深さをともに縮小し、肉芽形成及び表皮形成を促進するとともに、漿液性分泌物の減少など諸症状を有意に改善することが認められた。

また、自然治癒傾向のみられない慢性皮膚潰瘍を対象とした8週間投与の試験において、本剤は潰瘍面積を72.9%縮小した(最終評価時)¹⁰⁾。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与⁶⁾

健常成人男子20例を対象に基剤(マクロゴール、ワセリン)、ブクラデシンナトリウムを含有する両基剤の軟膏(1.5%、3%、6%)及び6%含有軟膏の劣化品(50℃以上で3週間以上保存したもの)を用い、一次刺激性試験及び感作性試験を実施した。その結果、いずれの試験でも臨床上特に問題となる所見は認められなかった。

新村真人ら：臨床医薬. 6(7):1515, 1990.

注)本剤の承認されている製剤濃度は3%であり、用法・用量は1日1~2回である。

2) 反復投与⁶⁾

健常成人男子10例を対象にブクラデシンナトリウム6%含有マクロゴール又はワセリン軟膏を4日間連続塗布した。その結果、いずれも血中への移行は認められず、臨床上特に問題となる所見は認められなかった。

新村真人ら：臨床医薬. 6(7):1515, 1990.

注)本剤の承認されている製剤濃度は3%であり、用法・用量は1日1~2回である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

<参考：投与回数比較オープン試験⁹⁾>

褥瘡及び皮膚潰瘍の患者 53 例を対象として、ブクラデシンナトリウム 3%含有マクロゴール軟膏の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の治療効果を検討した。その結果、有効率は 1 回投与で 70.8%、2 回投与で 73.1%と同程度であり、両群間に差はなかった。

DT-5621 大阪地区研究班：皮膚 32(4)：574, 1990.

注)本剤の承認されている製剤濃度は 3%であり、用法・用量は 1 日 1~2 回である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験¹¹⁾

褥瘡及び皮膚潰瘍の患者を対象として、ブクラデシンナトリウム含有マクロゴール軟膏(0.75%、1.5%、3%、6%)を用い至適濃度を二重盲検比較試験により検討を行った。自然治癒傾向の高い軽症例及び治療抵抗性の強い感染例を除いた 155 例での有効率は、53.1、55.3、64.3、66.7%と濃度依存的に上昇した。副作用発現率も濃度依存的に高くなり、副作用による中止例もブクラデシンナトリウム 6%含有群では 4 例と最も多く認められた。これらを総合して、軟膏のブクラデシンナトリウムの至適濃度を 3%とした。

新村真人ら：臨床医薬. 6(8)：1577, 1990.

2) 比較試験

① 従来繁用されている薬剤との比較⁸⁾

褥瘡及び難治性皮膚潰瘍の患者を対象として、電話法による無作為割付けによりリゾチーム塩酸塩軟膏と比較試験を行い、本剤の有用性が認められた。

新村真人ら：臨床医薬. 7(3)：677, 1991.

② 基剤との比較⁷⁾

褥瘡及び皮膚潰瘍の患者 158 例を対象として、ブクラデシンナトリウム 3%含有マクロゴール軟膏の有効性を二重盲検比較試験により基剤と比較した。

その結果、ブクラデシンナトリウム軟膏の有効率(有効以上)は 71.8%で基剤群の 39.7%に比較し、有意に優れていた。

新村真人ら：薬理と治療. 18(7)：2757, 1990.

3) 安全性試験

長期投与試験

褥瘡患者 9 例にブクラデシンナトリウム軟膏を平均 115 日(17 週)投与したところ、副作用もなく、本剤に基づくと考えられる臨床検査値の異常も認められなかった。また、長期投与患者 6 例を含む 10 例の患者でブクラデシンナトリウム軟膏塗布 4 時間後の血漿中濃度を測定したところ、6g を投与した患者に低量(0.19 μ g/mL)のブクラデシンナトリウムが検出されたのみであった。これらにより、ブクラデシンナトリウム軟膏は長期に投与しても安全な薬剤であると考えられた。

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(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

①使用成績調査

1993年6月より1997年6月に実施された使用成績調査における有効率(有効以上)を疾患別に示した。使用成績調査の有効率は承認時までの有効率とほぼ同様の成績であった。

疾患	有効率
褥瘡	63.5 [1,545/2,432]
熱傷潰瘍	86.8 [1,076/1,240]
下腿潰瘍	71.5 [671/939]

有効率(%) [有効以上/総症例]

②特別調査(褥瘡における長期(16週)観察下の有用性の検討)

1996年4月より1998年3月に実施された特別調査における有効率(有効以上)を疾患別に示した。特別調査の有効率は承認時までの有効率とほぼ同様の成績であった。

治癒	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	有効率(%)	完全治癒率A(%)	完全治癒率B(%)
43	16	20	16	4	16	115	68.7	37.4	56.6

有効率 = (改善以上の症例) / (有効性評価対象例 : 115) × 100 (%)

完全治癒率 A% = (治癒症例) / (有効性評価対象例 : 115) × 100 (%)

完全治癒率 B% = (治癒症例) / (16週間観察できた症例 : 76) × 100 (%)

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

cyclic AMP(cAMP)誘導體

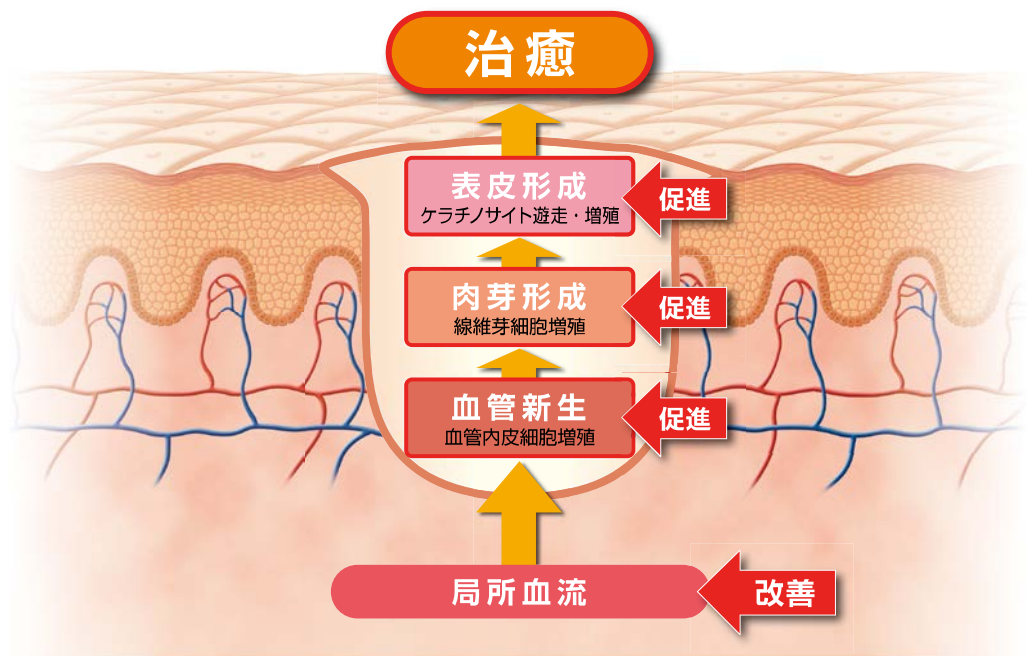
2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位：皮膚

作用機序：本剤はサイクリック AMP(cAMP)の誘導體であるブクラデシンナトリウム(Dibutyryl cyclic AMP：DBcAMP)を含有する褥瘡・皮膚潰瘍治療剤であり、細胞内で cAMP となることで効果を現す。

本剤は褥瘡、皮膚潰瘍病態に存在する血流障害を改善し、褥瘡、潰瘍治癒の環境を整える。さらに、血管内皮細胞増殖を促して、肉芽形成に必要となる微小血管新生に直接作用すると同時に、肉芽の実質を形成する線維芽細胞増殖を直接促進する。また表皮形成に関しても、ケラチノサイト遊走・増殖を直接促進し、褥瘡、皮膚潰瘍治癒作用を発揮する。



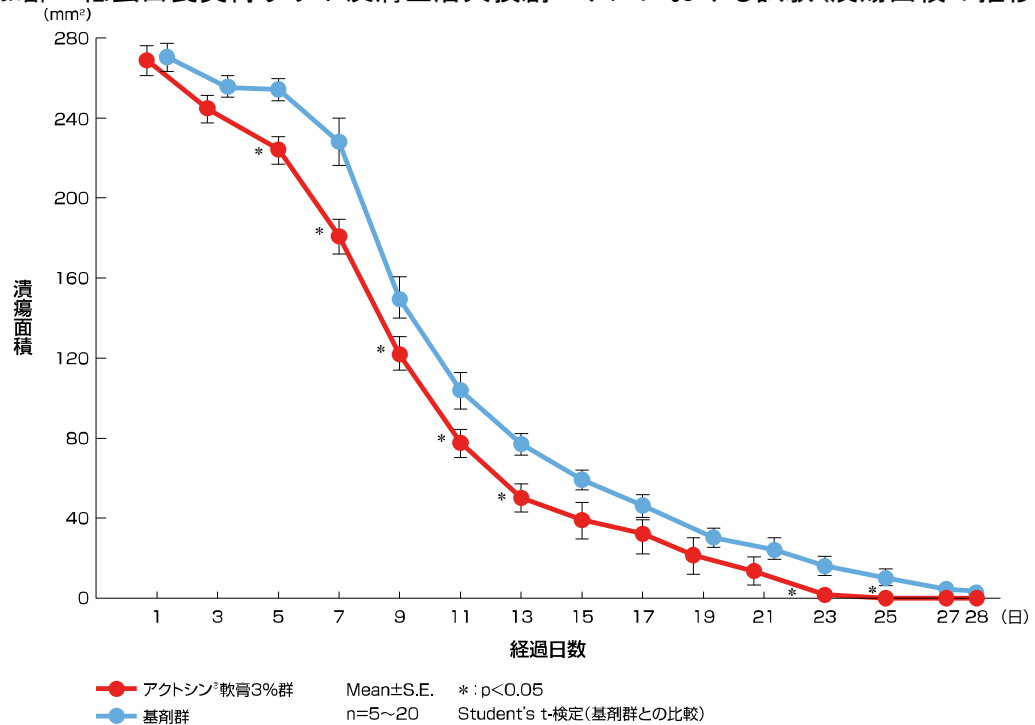
← アクトシン®軟膏3%の作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 潰瘍縮小・治癒促進作用

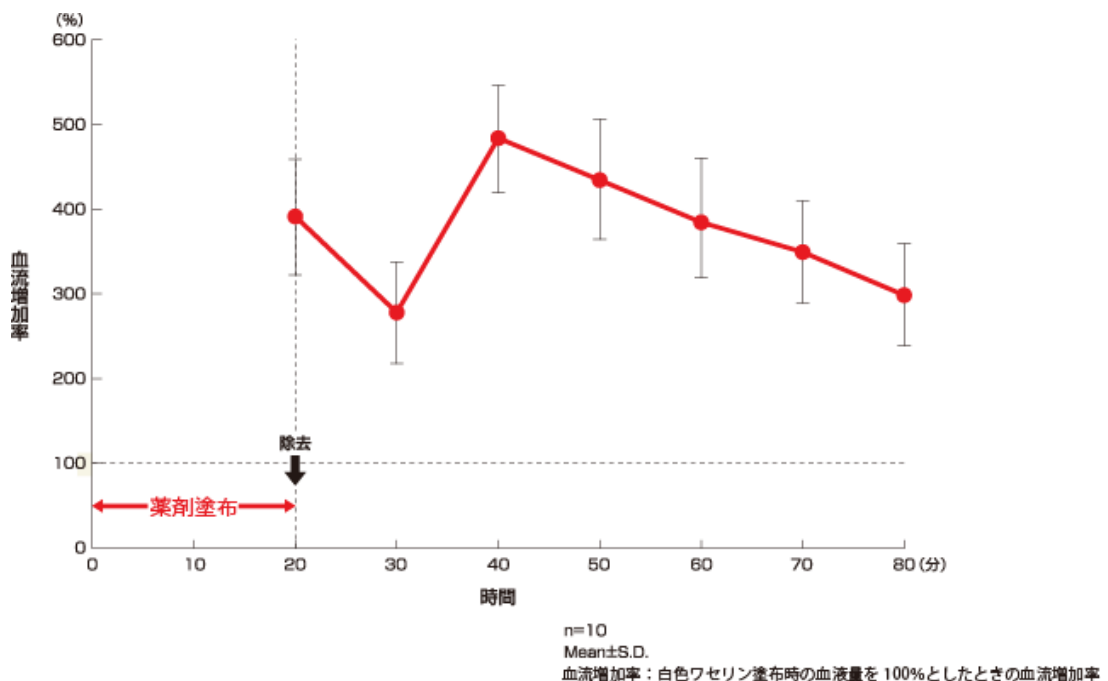
本剤はラット深層熱傷潰瘍¹²⁾及び加齢・低蛋白食負荷ラット皮膚全層欠損創¹³⁾の潰瘍面積の縮小を促進し、治癒日数を短縮する。

加齢・低蛋白食負荷ラット皮膚全層欠損創モデルにおける試験(潰瘍面積の推移)



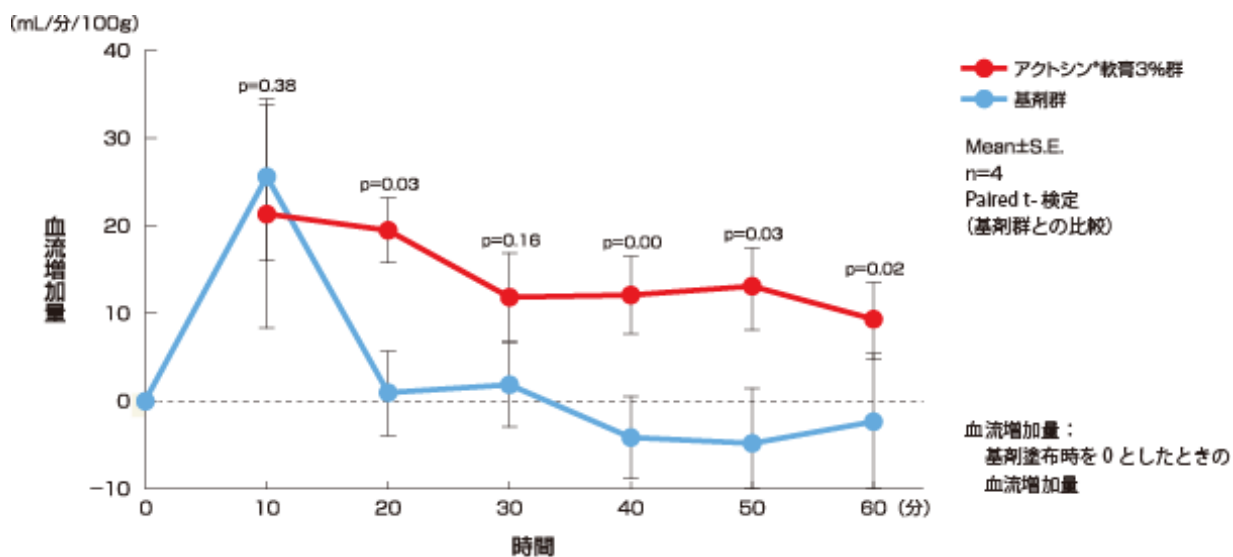
2) 局所血流改善作用

①健康成人(10例)の大腿部皮膚(角質層をテープストリッピング)に、ブクラデシンナトリウム軟膏3%を20分間塗布し、薬剤除去後にレーザードップラー血流計を用いて皮膚浅層血流に対する影響を検討した結果、除去後も効果が持続することが確認された¹⁾。



②本剤塗布によりウサギ耳介の血流が増加する。

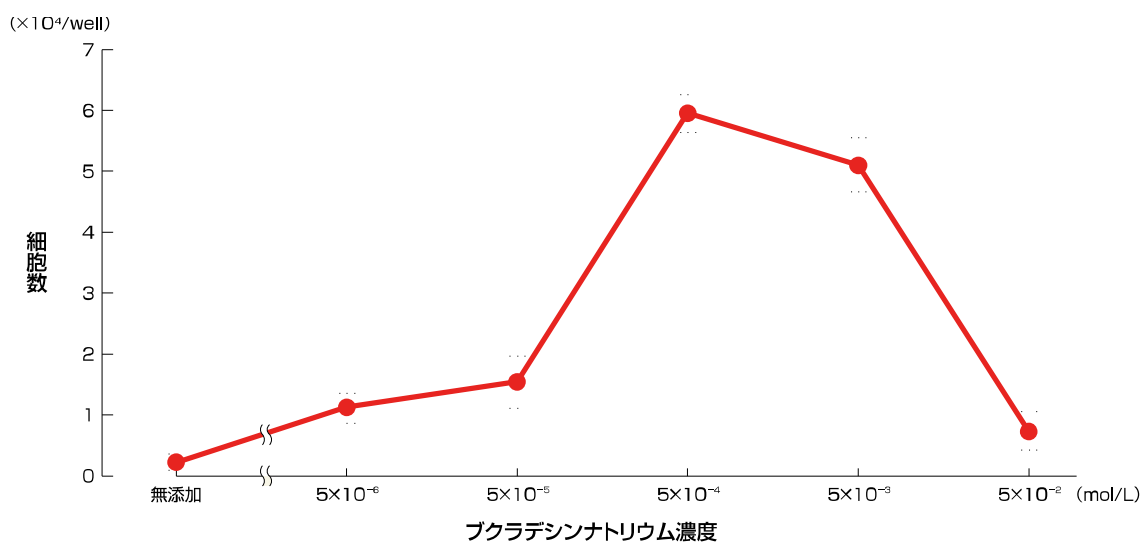
血流増加量の平均値推移



3) 血管新生促進作用

本剤はウサギ耳介皮膚欠損創における血管新生を促進する³⁾。ブクラデシンナトリウムは *in vitro* でヒト血管内皮細胞の増殖を促進する²⁾。

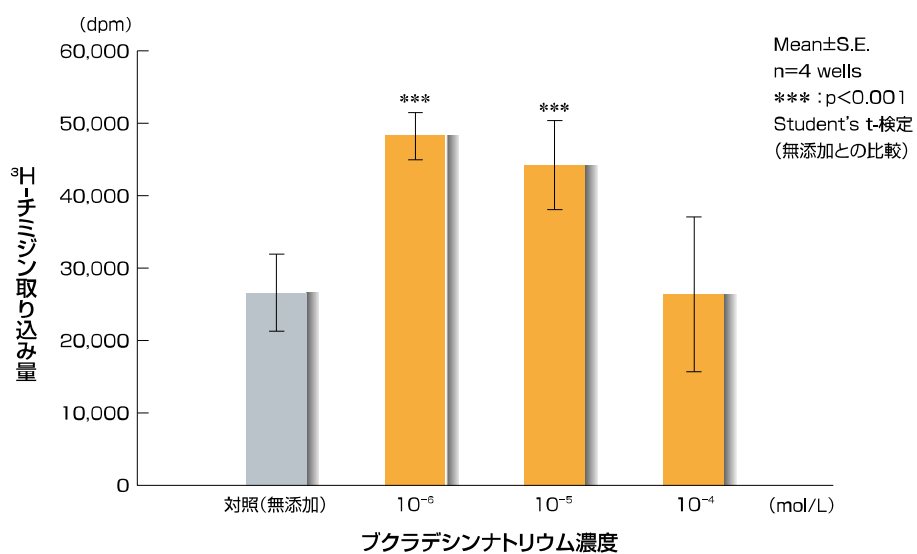
培養血管内皮細胞増殖に与える影響(ヒト細胞)



4) 肉芽形成促進作用

ブクラデシナトリウムは *in vitro* でヒト皮膚線維芽細胞増殖を促進し⁴⁾、血管新生促進作用と併せて肉芽の増殖を促進する。

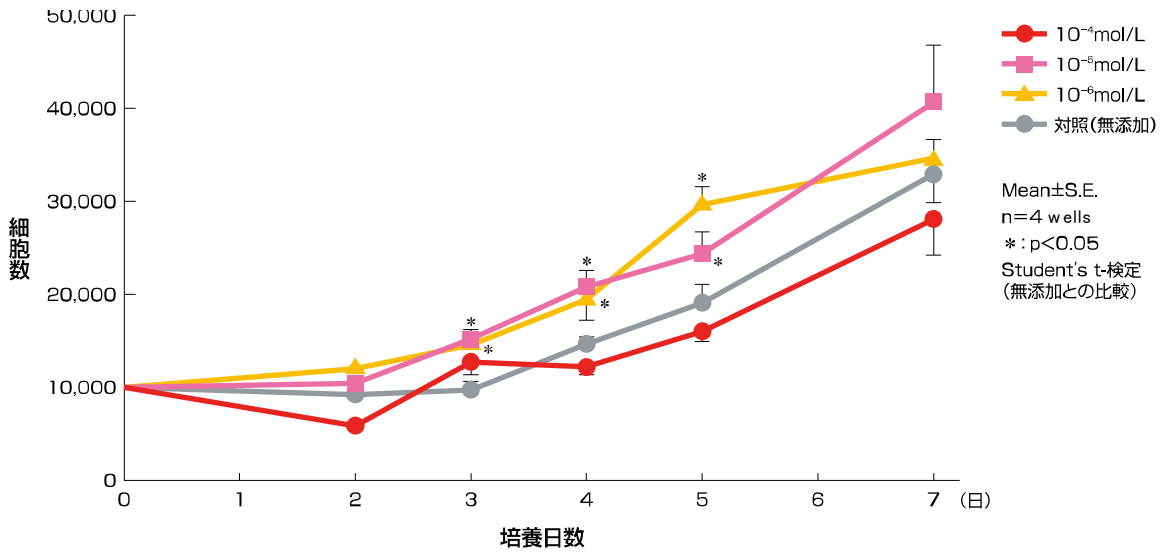
培養線維芽細胞の DNA 合成に対する効果(ヒト細胞)



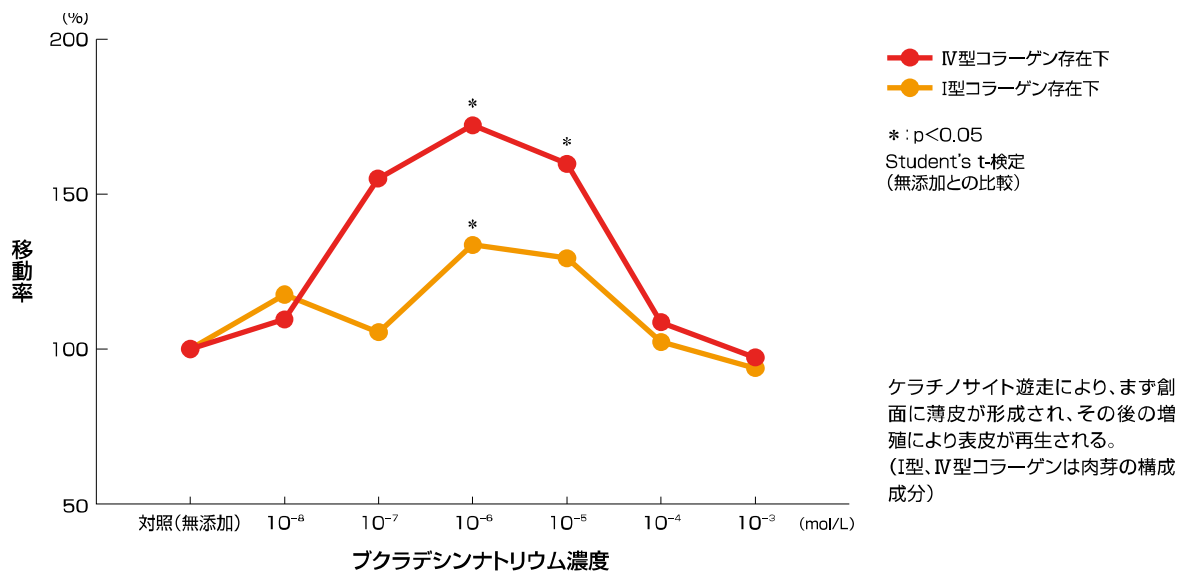
5) 表皮形成促進作用

ブクラデシナトリウムは *in vitro* でヒト皮膚ケラチノサイトの増殖⁴⁾、遊走⁵⁾を促進し、表皮形成を促進する。

ケラチノサイト増殖に対する作用(ヒト細胞)



ケラチノサイト遊走促進効果(ヒト細胞)



移動率: 対照と比較した遊走距離

ケラチノサイト遊走により、まず創面に薄皮が形成され、その後の増殖により表皮が再生される。(I型、IV型コラーゲンは肉芽の構成成分)

(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・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

1) 健康皮膚塗布時の血中濃度⁶⁾

ブクラデシンナトリウム 6%軟膏を健康成人に 4 日間反復塗布した。ブクラデシンナトリウムは血漿中に検出されなかった(検出限界 $0.1 \mu\text{g/mL}$)。

2) 皮膚潰瘍患者における反復使用後の血漿中濃度¹⁴⁾

褥瘡及び皮膚潰瘍の患者にブクラデシンナトリウム 3%軟膏又は 6%軟膏を潰瘍面積 1cm^2 当り 0.5g の割合で 7 日間反復塗布し、1 日目及び 7 日目の血漿中未変化体濃度を経時的に測定した。3%軟膏を塗布した 3 例は検出限界以下($<0.1 \mu\text{g/mL}$)であった。また、6%軟膏を 32g/日 、7 日間反復塗布した 1 例において、1 日目の 1 時間後及び 7 日目の 1 時間後にそれぞれ最高 0.702 及び $0.271 \mu\text{g/mL}$ のブクラデシンナトリウムが検出され、両日とも 5 時間目以降は検出限界以下であった。

3) 皮膚潰瘍患者における単回使用後の血漿中濃度

褥瘡患者 10 例に本剤を潰瘍面積 1cm^2 当たり 0.5g の割合で塗布し、4 時間後の血漿中未変化体の濃度を測定した。体重 32kg の患者に 6g を塗布した 1 例のみに $0.19 \mu\text{g/mL}$ のブクラデシンナトリウムが検出された。

4) 熱傷潰瘍患者における血漿中濃度¹⁵⁾

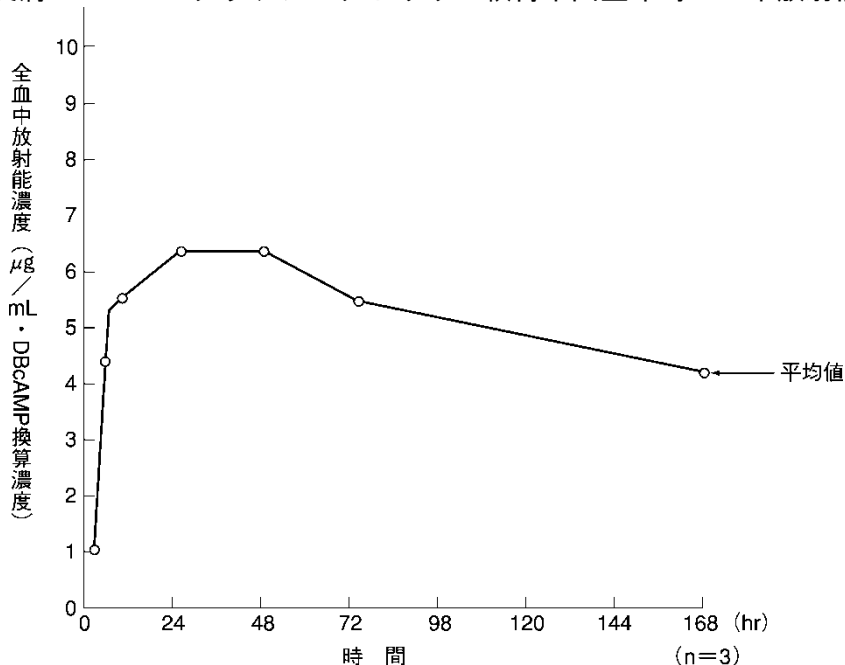
熱傷潰瘍の患者 5 例に本剤を塗布し、血漿中未変化体濃度を経時的に測定した結果、塗布後 24 時間以内に $0.94\sim 4.49 (\mu\text{mol/L})$ のブクラデシンナトリウムが検出された。

<参考：動物データ>

1) 単回投与

ラットの角質層剥離皮膚に ^{14}C -ブクラデシナトリウム軟膏 1g を単回投与した場合、全血中放射能濃度は緩やかに増加し、8~24 時間で最高濃度に達した。その時の生物学的半減期は 193 時間であった。

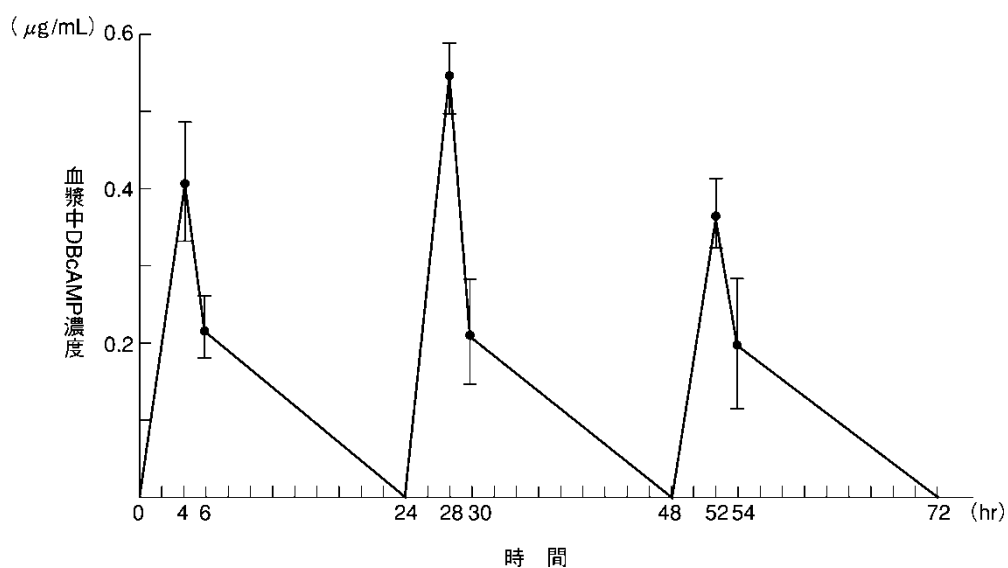
損傷皮膚への ^{14}C -ブクラデシナトリウム軟膏単回塗布時の血中放射能濃度



2) 反復投与

ラットの角質層剥離皮膚にブクラデシナトリウム 3%軟膏 100mg を 3 日間反復塗布しても血漿中ブクラデシナトリウム濃度は単回投与時の推移の繰り返しとなり、蓄積性は認められなかった。

損傷皮膚へのブクラデシナトリウム軟膏反復塗布時の血漿中濃度推移



(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) コンパートメントモデル

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

健康皮膚における吸収・排泄⁶⁾

<参考>

ブクラデシンナトリウム6%軟膏を健康成人に4日間反復塗布し、未変化体の血漿中濃度、尿中濃度の測定を行った。ブクラデシンナトリウムは血漿中(検出限界0.1 μ g/mL)、尿中(検出限界1 μ g/mL)に検出されず、健康皮膚からはほとんど吸収されなかった。

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

<参考：動物データ>

¹⁴C-ブクラデシンナトリウム軟膏 1g をラットの角質層剥離皮膚に単回塗布した時、分布は肝、腎及び塗布部位に高かった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：動物データ>

ラットの角質層剥離皮膚に ¹⁴C-ブクラデシンナトリウム軟膏 1g を単回塗布した場合、塗布 8 時間後の血漿中放射能の 28%、また投与 8~24 時間後の尿中放射能の 62%は未変化体ブクラデシンナトリウムと推定された。

(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

<参考：動物データ>

ラットの角質層剥離皮膚に ¹⁴C-ブクラデシンナトリウム軟膏 1g を単回塗布した場合、塗布後 24 時間では投与放射能の 53%が尿中、5.3%が糞中、6.1%が呼気中にそれぞれ排泄された。

(2) 排泄率

「6. (1) 排泄部位」参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

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)

該当しない

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- | |
|--|
| <p>(1) 本剤による治療は保存的治療であることに留意し、約6週間以上使用しても症状の改善が認められない場合には、外科的療法等を考慮すること。</p> <p>(2) 本剤は熱傷潰瘍を適用としているので、潰瘍がみられない熱傷に対しては、他の適切な療法を考慮すること。</p> <p>(3) 広範囲な創面に本剤を大量かつ長期に使用する場合は、ブクラデシンナトリウムを全身的投与した場合と同様の症状があらわれることがあるので、定期的に血圧、脈拍数、心電図、尿量、全身状態、血糖値等を観察し、異常が認められた場合には休薬等の適切な処置をとること(特に乳児、幼児、小児の場合は注意する)。</p> <p>(4) 潰瘍の改善に伴って形成される新生肉芽は、軽微な刺激により新生血管が損傷し、出血症状を招くことがあるので、ガーゼの交換等の処置は十分注意して行うこと。</p> |
|--|

(解説)

- (1) 褥瘡、皮膚潰瘍に対する治療は種々の治療法が選択、実施されている。また、本剤の二重盲検比較試験、使用成績調査において、原則として治療開始6週間後に評価を行っており、有効性の判定は治療開始6週間後の評価が1つの基準となる。
- (2) 本剤による治療の対象は、熱傷後に生じる潰瘍である。
- (3) 広範囲熱傷等、本剤を大量かつ長期に塗布する場合、損傷皮膚から主成分であるブクラデシンナトリウムが経皮的に吸収され、全身性の作用を示すことがある。「VIII. 13. 過量投与」参照
- (4) 不用意な出血を防ぐための注意である。ガーゼが創面に付着してはがしにくい場合は精製水、生理食塩液等でぬらしながらゆっくりはがしていくと良い。

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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認前の調査 488 例中報告された副作用は 4.3% (21 例) で、主な副作用は使用部位における疼痛 2.9% (14 件)、発赤 0.6% (3 件)、刺激感 0.6% (3 件) であった。
承認後における使用成績調査 (4 年間) 4,945 例中報告された副作用は 1.8% (88 例) で、主な副作用はいずれも使用部位における疼痛 0.9% (44 件)、発赤 0.2% (10 件)、刺激感 0.2% (10 件) であった。小児 (15 歳未満) への使用例 344 例中報告された副作用は 2.9% (10 例) であったが、いずれも使用部位の皮膚症状であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1~5%未満	0.1~1%未満
皮膚	疼痛	接触性皮膚炎 (紅斑、発赤、水疱、そう痒、刺激感等)、滲出液増加

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用発現状況一覧

	承認時迄の調査	使用成績調査					合計
		第1回	第2回	第3回	第4回	使用成績調査の累計	
		H5.7.1.~ H6.6.30	H6.7.1.~ H7.6.30	H7.7.1.~ H8.6.30	H8.7.1.~ H9.6.30		
調査施設数	100	124	260	258	123	522	522
調査症例数	488	689	1,681	1,730	845	4,945	5,433
副作用等の発現症例数	21	18	32	25	13	88	109
副作用の発現件数	25	21	36	27	17	101	126
副作用発現症例率	4.30	2.61	1.90	1.45	1.54	1.78	2.01
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)						
皮膚・皮膚付属器障害	1(0.20)	0	0	0	0	0	1(0.02)
紅斑	1(0.20)	0	0	0	0	0	1(0.02)
適用部位障害	20(4.10)	18(2.61)	32(1.90)	25(1.45)	13(1.54)	88(1.78)	108(1.99)
接触性皮膚炎	1(0.20)	0	2(0.12)	3(0.17)	3(0.36)	8(0.16)	9(0.17)
滲出液増加	0	1(0.15)	4(0.24)	1(0.06)	0	6(0.12)	6(0.11)
肥厚性癬痕	1(0.20)	1(0.15)	0	0	0	1(0.02)	2(0.04)
肉芽形成	0	0	1(0.06)	0	0	1(0.02)	1(0.02)
投与部位出血	1(0.20)	4(0.58)	4(0.24)	6(0.35)	0	14(0.28)	15(0.28)
投与部位腫脹	0	1(0.15)	0	1(0.06)	0	2(0.04)	2(0.04)
投与部位そう痒感	1(0.20)	1(0.15)	3(0.18)	0	0	4(0.08)	5(0.09)
血性膿苔	0	0	0	1(0.06)	0	1(0.02)	1(0.02)
塗布後疼痛	14(2.87)	9(1.31)	16(0.95)	11(0.64)	8(0.95)	44(0.89)	58(1.07)
投与部位刺激感	3(0.61)	0	4(0.24)	2(0.12)	4(0.47)	10(0.20)	13(0.24)
投与部位発赤	3(0.61)	4(0.58)	2(0.12)	2(0.12)	2(0.24)	10(0.20)	13(0.24)

2) 臨床検査値異常変動

承認前の調査で本剤使用前後に臨床検査値を測定した 371 例中、6 例(1.6%)に異常変動が認められたが、临床上特に問題とすべき変動例は認められなかった。全例が臨床検査値の変動しやすい高齢の褥瘡患者で、併用薬も 2 種以上使用しており、すべて本剤との因果関係は不明であった。

臨床検査値の種類	発現件数 (%)
BUN 上昇	4 (1.1)
ALT (GPT) 上昇	1 (0.3)
Al-P 上昇	1 (0.3)
血小板数の減少	1 (0.3)
LDH 上昇	1 (0.3)

(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

患者背景別の解析(使用成績調査)

背景因子		例数	副作用発現例数	副作用発現率(%)
性別	男	2,503	46	1.8
	女	2,439	42	1.7
年齢	15歳以下	351	10	2.9
	16～64歳	1,906	44	2.3
	65歳以上	2,640	34	1.3
使用理由	褥瘡	2,489	27	1.1
	下腿潰瘍	971	27	2.8
	熱傷潰瘍	1,291	31	2.4
1日使用量(初回量)	2.5g未満	1,556	28	1.8
	5g未満	813	11	1.4
	5～10g未満	1,028	20	2.0
	10～25g未満	1,235	21	1.7
	25g以上	265	8	3.0
潰瘍の深さ	真皮まで	1,790	37	2.1
	皮下組織まで	2,015	28	1.4
	筋膜まで	506	7	1.4
	筋組織まで	343	11	3.2
	骨・関節に達する	284	5	1.8
潰瘍面積	3cm ² 未満	1,538	24	1.6
	3～10cm ² 未満	1,357	19	1.4
	10～30cm ² 未満	1,107	17	1.5
	30cm ² 以上	824	26	3.2
併用外用剤の有無	なし	3,758	61	1.6
	あり	1,161	27	2.3

(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

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(解説)

本剤を使用した際、ブクラデシンナトリウムの血中濃度がわずかであるが上昇することが認められたため、アクトシン注と同様の注意として記載した。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ないので慎重に使用すること)。

(解説)

一般に小児等においては、皮膚が刺激をうけやすいので慎重に使用しなければならない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

広範囲熱傷創面に本剤を大量に使用し、ブクラデシンナトリウムを全身的投与した場合と同様の症状(利尿作用、嘔吐)が発現したとの報告がある。

(解説)

広範囲な熱傷創面に大量に本剤を使用した際、ブクラデシンナトリウムを全身的投与した場合と同様の作用が発現したと思われる症例として、高度な利尿作用・嘔吐から脱水症状に至った1例が報告された。また、他の広範囲大量使用例でブクラデシンナトリウムの血中移行(静注時の1/5~1/2)が報告された。いずれも投与中止後回復している。

14. 適用上の注意

(1) 使用時の前処置：

1) 本剤には抗菌作用はないので以下について注意すること。

① 潰瘍面を清拭消毒後、貼付又は塗布すること。

② 感染があらわれた場合には、抗生物質を投与するなどの適切な処置を行い、経過を観察すること。

2) 本剤には薬理作用上壊死組織を積極的に融解する作用はないので、使用前に必要な応じ壊死組織を除去すること。

(2) 使用部位：眼科用に使用しないこと。

(解説)

(1) 1) 褥瘡、皮膚潰瘍に共通する薬物療法の一般的処置である。

2) 壊死組織の存在する潰瘍は改善が遅延することが知られているので、使用前に必要な応じ壊死組織を除去するべきである。

(2) 外用剤における一般的な適用上の注意事項である。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

ブクラデシンナトリウムがラットの循環動態へ及ぼす影響を、静脈内点滴投与と塗布時との比較により検討した。その結果、潰瘍改善に有効と考えられる量の本剤塗布時の血中濃度は、静脈内投与で循環動態に変化のなかった血中濃度の約 1/20 であり、本剤塗布時に吸収されるブクラデシンナトリウムは循環動態へ影響を与えないと推定した。

(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¹⁶⁾

ラット角質層剥離皮膚にブクラデシンナトリウム 3.6%軟膏 2g/kg を 24 時間閉塞貼付し、経皮急性毒性を検討した。その結果、死亡例は認められず、LD₅₀ は 2g/kg 以上と推定された。また、投与局所に変化は認められず、病理学的検査では対照(基剤群)とともに肺に点状出血巣が認められた。

(2) 反復投与毒性試験¹⁷⁾

除毛したウサギ背部の正常皮膚及び損傷皮膚の 2ヶ所に、ブクラデシンナトリウム 3%軟膏、15%軟膏のいずれか 0.5g/site を 1日1回 4週間反復塗布した。その結果、いずれも一般観察、血液学的、血液生化学的、病理学的検査において投薬に起因する変化は認められず、ブクラデシンナトリウム軟膏の無影響量は 15%以下と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

局所刺激性

1) 皮膚一次刺激性試験¹⁷⁾

除毛したウサギ背部の正常皮膚及び損傷皮膚にアクトシン軟膏 3%を 24 時間閉塞貼付した結果、「弱い刺激物」と判定された。

2) 皮膚累積刺激性試験¹⁸⁾

除毛したウサギ背部の正常皮膚及び損傷皮膚にアクトシン軟膏 3%を 1日1回 28 日間閉塞貼付した結果、皮膚反応はみられず、累積刺激性は認められなかった。

3) 皮膚感作性試験

除毛したモルモット 10 例の正常皮膚及び角質層剥離皮膚にアクトシン軟膏 3%を 24、48 時間閉塞貼付したときの皮膚感作性を maximization 試験にて検討した結果、正常皮膚で貼付 24 時間後に 10 例中 1 例が陽性であった以外はすべて陰性であり、皮膚感作性は低いものと考えられた。

4) 光毒性及び光感作性試験

除毛したモルモット背部にアクトシン軟膏 3%を塗布後、中波長紫外線(UVB : 0.18 J/cm²)及び長波長紫外線(UVA : 10.02 J/cm²)を照射し、24、48 時間後の皮膚症状を観察した結果、光毒性、光感作性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない

有効成分：ブクラデシンナトリウム 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

10℃以下

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

10℃以下で保管すること。

(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」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

チューブ：30g×1、30g×10、200g

瓶：200g

7. 容器の材質

	容器	キャップ
チューブ	軟質ポリエチレン	ポリプロピレン
瓶	硬質ポリエチレン	ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アクトシン注射用 300mg

同効薬：アルプロスタジル アルファデクス、精製白糖・ポビドンヨード配合製剤、幼牛血液抽出物軟膏製剤、ヨウ素等

9. 国際誕生年月日

1984年7月24日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2008年3月7日(販売名変更による)

承認番号：22000AMX00527000

旧販売名

承認年月日：1993年1月19日

承認番号：20500AMZ00005000

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

旧販売名：1993年3月19日

12. 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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2003年1月17日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

1993年1月19日～1999年1月18日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT 番号	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
106680703	2699703M1039	620007553

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Akiyama M, et al. : 皮膚科紀要, 93(2), 171(1998)
- 2) 増澤幹男ら : 皮膚科紀要, 85(3), 453(1990)
- 3) 岡田忠彦、小屋和子 : 皮膚科紀要, 85(1), 119(1990)
- 4) Falanga V, et al. : Wounds, 3(2), 70(1991)
- 5) Iwasaki T, et al. : J. Invest. Dermatol., 102(6), 891(1994)
- 6) 新村真人ら : 臨床医薬, 6(7), 1515(1990)
- 7) 新村真人ら : 薬理と治療, 18(7), 2757(1990)
- 8) 新村真人ら : 臨床医薬, 7(3), 677(1991)
- 9) DT-5621 大阪地区研究班 : 皮膚, 32(4), 574(1990)
- 10) DT-5621 九州地区研究班 : 西日本皮膚科, 52(5), 1025(1990)
- 11) 新村真人ら : 臨床医薬, 6(8), 1577(1990)
- 12) 笠井義男、田村 清 : 薬理と治療, 18(8), 2919(1990)
- 13) 岩崎利郎ら : 皮膚科紀要, 85(1), 161(1990)
- 14) 天川孝則ら : 薬理と治療, 18(8), 3193(1990)
- 15) 伊東陽子ら : 熱傷, 24(3), 124(1998)
- 16) 恩田威俊ら : 薬理と治療, 18(7), 2543(1990)
- 17) 野村 護ら : 薬理と治療, 18(7), 2547(1990)
- 18) 奥村 豊ら : 薬理と治療, 31(12), 1031(2003)

2. その他の参考文献

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料