

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(1998年9月)に準拠して作成

プロスタグランジンE₁製剤

褥瘡、皮膚潰瘍治療剤

劇薬
処方箋医薬品

プロスタンディン[®]軟膏 0.003%

PROSTANDIN[®] OINTMENT 0.003%

剤 形	軟膏剤
規 格 ・ 含 量	1g中 アルプロスタジル 30 μ g (0.003%) を アルプロスタジル アルファデクスとして含有
一 般 名	和名：アルプロスタジル アルファデクス (JAN) 洋名：Alprostadil Alfadex (JAN) alprostadil (INN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載年月日 発 売 年 月 日	製造承認年月日 : 2005年5月20日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2005年12月16日 (販売名変更による) 発売年月日 : 2006年1月5日 (販売名変更による)
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：小野薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

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作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	
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	
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
8. 混入する可能性のある夾雑物	9
9. 溶出試験	9
10. 生物学的試験法	9
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
12. 製剤中の有効成分の定量法	9
13. 力価	9
14. 容器の材質	9
15. 刺激性	9
16. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	10
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	13
2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 吸収	20
4. 分布	20

5. 代謝	22
6. 排泄	23
7. 透析等による除去率	23
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	24
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	24
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
7. 相互作用	27
8. 副作用	28
9. 高齢者への投与	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
11. 小児等への投与	31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
13. 過量投与	31
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	32
15. その他の注意	32
16. その他	32
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 一般薬理	33
2. 毒性	33
X. 取扱い上の注意等に関する項目	
1. 有効期間又は使用期限	36
2. 貯法・保存条件	36
3. 薬剤取扱い上の注意点	36
4. 承認条件	36
5. 包装	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	36
9. 薬価基準収載年月日	36
10. 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	36
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
12. 再審査期間	37
13. 長期投与の可否	37
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	37
15. 保険給付上の注意	37
XI. 文献	
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	38
3. 問い合わせ窓口	38
XII. 参考資料	
主な外国での発売状況	39
XIII. 備考	
その他の関連資料	41

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロスタンディン軟膏0.003%は、生理活性物質プロスタグランジンE₁（一般名：アルプロスタジル：PGE₁）にアルファデクス（ α -シクロデキストリン： α -CD）を包接したPGE₁・ α -CDの軟膏製剤である。PGE₁は以前より注目されていたが、PGE₁そのものが不安定なため医薬品として応用されるに至らなかった。小野薬品工業株式会社はPGE₁の全化学合成完成後、安定化の研究を進めアルファデクスで包接することにより安定化に成功した。PGE₁・ α -CDは末梢血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有することから、末梢循環障害の治療薬として既に注射用プロスタンディン20が使用されている。

一方、褥瘡及び皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、術後潰瘍）は種々の原因により発症するが、その難治化の主な原因には病変局所の血流障害がある。現状では創部の清浄、感染の予防、基礎疾患の治療、圧迫の軽減等、原因因子の除去に加えて、消毒、創部の保護、線維素の溶解及び肉芽増殖促進を目的とした外用剤による治療が行われている。また、局所の血流を改善し、酸素をはじめとする治癒促進因子を潰瘍組織に供給することが重要であると考えられているが、注射用プロスタンディン20では患者を長時間拘束するため、手技の簡便な外用軟膏剤が望まれていた。

本剤は基礎的な検討において、潰瘍辺縁部の組織酸素分圧を有意に上昇させ、組織酸素分圧の上昇に相関した創傷治癒促進効果を示すことが確認された。また、臨床試験でも病変局所の血流障害を改善し、治癒過程を短縮させることが認められ、1997年7月2日「褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、術後潰瘍）」の効能・効果で製造承認を得た。その後、添加物（乳糖）の追加により安定性が改善し、1998年12月1日、当初の冷所保存から室温保存に製造方法の一部変更が承認され、さらに市販後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、2005年3月17日に再審査を終了した。

なお、当初は「プロスタンディン軟膏（1g中にアルプロスタジル アルファデクスをアルプロスタジルとして30 μ g（0.003%）含有する軟膏）」の販売名で承認を得ていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日 医薬発第935号）の別添5「医療用医薬品の販売名の取扱い」で有効成分の含量を付した販売名が望ましいとされたことにより、2005年5月20日「プロスタンディン軟膏0.003%」と販売名の変更の承認を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 生理活性物質プロスタグランジンE₁（アルプロスタジル）を安定化したアルプロスタジル アルファデクス（PGE₁・ α -CD）の外用剤である。
- (2) 局所血流を改善し、創傷治癒を促進する。（ラット、ミニブタ）
- (3) 肉芽形成及び表皮形成を促進する。（ウサギ、*in vitro*）
- (4) においのない白色～白色半透明の均質な軟膏である。
- (5) 承認時までの調査及び市販後調査において副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は2.2%（101例/4,565例、131件）で、主な副作用は使用部位の疼痛26例（0.6%）、刺激感14例（0.3%）、出血13例（0.3%）、接触性皮膚炎8例（0.2%）等である。（再審査終了時）

Ⅱ. 名称に関する項目

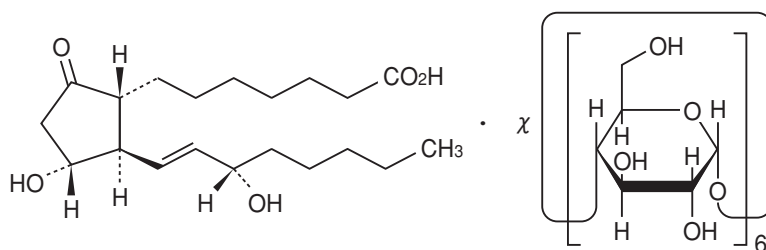
1. 販売名

- (1) 和名 プロスタンデイン軟膏0.003%
- (2) 洋名 PROSTANDIN OINTMENT 0.003%
- (3) 名称の由来 Prostaglandinより命名

2. 一般名

- (1) 和名(命名法) アルプロスタジル アルファデクス (JAN)
- (2) 洋名(命名法) Alprostadil Alfadex (JAN)
alprostadil (INN)
- (3) ステム プロスタグランジン類：-prost-
血管拡張薬：-dil

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{20}H_{34}O_5 \cdot \chi C_{36}H_{60}O_{30}$
分子量：354.48 (アルプロスタジルとして)

5. 化学名(命名法)

7-[(1R,2R,3R)-3-Hydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl]heptanoic acid— α -cyclodextrin (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：G-511軟膏
慣用名：PGE₁・ α -CD軟膏、PGE₁・CD軟膏

7. CAS登録番号

745-65-3 (alprostadil)
55648-20-9 (Alprostadil Alfadex)
133310-33-5 (Alprostadil Alfadex : Prostavasin)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

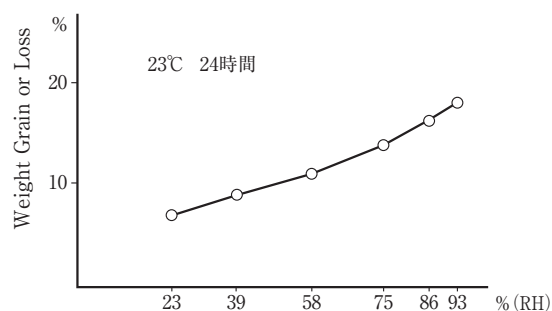
本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性（各種溶媒に対する溶解度）

溶 媒	本品1gを溶かすのに 必要な溶媒の量(mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	6	溶けやすい
エタノール (95)	10000以上	ほとんど溶けない
酢酸エチル	10000以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。



(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

アルプロスタジル (PGE₁) の融点：114～118℃

(5) 酸塩基解離定数

アルプロスタジル (PGE₁) のpKa：5.02

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +126～+138°（脱水物に換算したもの0.1g、希エタノール、20mL、100mm）

pH 本品0.10gを水20mLに溶かした液のpHは4.0～5.0である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

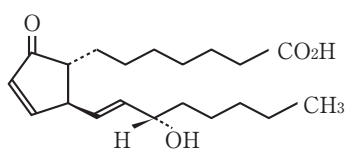
(1) 各種条件下における安定性

項目	条件 開始時	50℃	40℃	23℃	5℃	23℃	23℃	陽光ランプ 1800 lx	直射日光 (4~5月)
		シリカゲル 密栓 遮光	シリカゲル 密栓 遮光	シリカゲル 密栓 遮光	シリカゲル 密栓 遮光	75%RH 遮光	93%RH 遮光		
期 間		1ヵ月	2ヵ月	16ヵ月	27ヵ月	6週間	4週間	8週間	2週間
外 観	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色
定量(%)	100	99.8	99.8	100.0	99.8	99.7	99.9	99.8	100.0

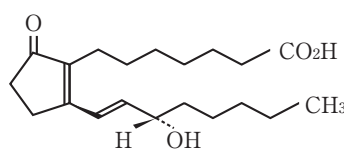
定量値は開始時の量を100%として表した。

(2) 強制分解による生成物

水溶液 (17.5mg/mL) を100℃ 1時間加熱で生成した分解物



プロスタグランジンA1



プロスタグランジンB1

4. 有効成分の確認試験法

第十五改訂 日局「アルプロスタジル アルファデクス」の確認試験法による

- (1) 本品0.02gを水5mLに溶かし、酢酸エチル5mLを加えて振り混ぜた後、遠心分離して上層液をとり、試料溶液(1)とする。別に本品0.02gに酢酸エチル5mLを加えて振り混ぜた後、遠心分離して上澄液をとり、試料溶液(2)とする。これらの液につき、溶媒を減圧で留去し、残留物に硫酸2mLを加えて5分間振り混ぜるとき、試料溶液(1)から得た液はだいたい黄色を呈するが、試料溶液(2)から得た液は呈しない。
- (2) 本品0.02gを水5mLに溶かし、酢酸エチル5mLを加えて振り混ぜた後、遠心分離して上層液をとり、溶媒を減圧で留去する。残留物をエタノール(95)2mLに溶かし、1,3-ジニトロベンゼン試液5mLを加え、氷冷しながら水酸化カリウムのエタノール(95)溶液(17→100)5mLを加えた後、氷冷して暗所に20分間放置するとき、液は紫色を呈する。
- (3) 本品0.05gにヨウ素試液1mLを加え、水浴中で加熱して溶かし、放置するとき、暗青色の沈殿を生じる。
- (4) 本品の希エタノール溶液(3→10000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長220~400nmの範囲に吸収を認めない。また、この液10mLに水酸化カリウム・エタノール試液1mLを加えて15分間放置した液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

5. 有効成分の定量法

第十五改訂 日局「アルプロスタジル アルファデクス」の定量法による

本品約0.1gを精密に量り、水5mLに溶かし、内標準溶液5mLを正確に加え、エタノール(95)を加えて15mLとし、試料溶液とする。別にアルプロスタジル標準品約3mgを精密に量り、エタノール(95)5mLに溶かし、内標準溶液5mLを正確に加え、水を加えて15mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するアルプロスタジルのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{アルプロスタジル (C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{) の量 (mg) = } W_S \times (Q_T/Q_S)$$

W_S : アルプロスタジル標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸プロピルの希エタノール溶液 (1 \rightarrow 15000)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 205nm)

カラム: 内径約5mm、長さ約15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 0.02mol/Lリン酸二水素カリウム試液/アセトニトリル混液 (3:2)

流量: アルプロスタジルの保持時間が約6分になるように調整する。

カラムの選定: 本品約0.1gを水5mLに溶かし、プロスタグランジンA₁のエタノール(95)溶液(3 \rightarrow 200000)5mL及び内標準溶液5mLを加えた液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アルプロスタジル、内標準物質、プロスタグランジンA₁の順に溶出し、それぞれのピークが完全に分離するものを用いる。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮投与（潰瘍部位）

(2) 剤形の区別、規格及び性状

本品は定量するとき、表示量の92～108%に対応するアルプロスタジルを含む。

販売名	プロスタンディン軟膏 0.003%
成分・含量(1g中)	アルプロスタジル 30 μ g(0.003%)を アルプロスタジル アルファデクスと して含有する。
添加物	ゲル化炭化水素(基剤)、乳糖水和物
性状・剤形	白色～白色半透明の均質な軟膏

(3) 製剤の物性

展延性に富み、低温保存でも温度差による軟膏の稠度変化はほとんどない。

(4) 識別コード

なし

(5) 無菌の有無

該当しない

(6) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1g中 アルプロスタジル 30 μ g (0.003%) を日局アルプロスタジル アルファデクスとして含有

(2) 添加物

日 局 乳糖水和物

薬添規 ゲル化炭化水素（基剤）

(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

(1) 長期保存試験 25℃：最終包装形態（アルミチューブ、密栓）

項目\期間	開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
外 観	白色の均質な軟膏	変化なし	変化なし	変化なし
定 量 (%)	100	100.2	100.0	100.1

(2) 加速試験 40℃、75%RH：ガラス瓶（密栓）、無包装状態

項目\期間	開始時	1ヵ月	2ヵ月
外 観	白色の均質な軟膏	変化なし	変化なし
定 量 (%)	100	99.3	99.5

(3) 温度・湿度安定性

1) 25℃、55%RH：シャーレ（開放）、無包装状態

項目\期間	開始時	2週	3週	6週	8週	10週
外 観	白色の均質な軟膏	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定 量 (%)	100	98.9	98.9	97.7	94.2	94.2

2) 25℃、75%RH：シャーレ（開放）、無包装状態

項目\期間	開始時	2週	3週	6週	8週	10週
外 観	白色の均質な軟膏	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定 量 (%)	100	97.7	97.2	93.4	91.9	89.0

3) 35℃、75%RH：シャーレ（開放）、無包装状態

項目\期間	開始時	1週	2週
外 観	白色の均質な軟膏	変化なし	変化なし
定 量 (%)	100	95.1	91.7

定量値は開始時の量を100%として表した。

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）

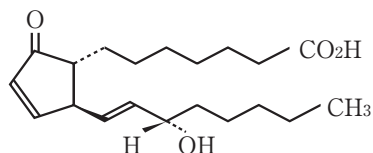
プロスタンディン軟膏0.003%と他剤を重量比1：1で混合し、プラスチック容器に入れ25℃で外観変化及びPGE₁の定量値を測定。（プラスチック容器には約6gずつ詰めた。また、消毒液は1：0.2で混合。定量値は開始時の量を100%として表した。）

他剤（製品名）	試験項目	開始時	1日後	1週間後	2週間後	1ヵ月後
亜鉛華軟膏	外 観 定量(%)	帯黄白色軟膏 100	変化なし 99	変化なし 68		変化なし 8
アクトシン軟膏3%	外 観 定量(%)	半透明軟膏 100				変化なし 100
アスタット軟膏1%	外 観 定量(%)	半透明軟膏 100				変化なし 90
アズノール軟膏 0.033%	外 観 定量(%)	淡青色軟膏 100		変化なし 100	変化なし 99	変化なし 102
イソジン液10%	外 観 定量(%)	褐色軟膏 100		変化なし 97	変化なし 93	変化なし 85
イドメシニコワ クリーム1%	外 観 定量(%)	帯黄白色軟膏 100		変化なし 92	変化なし 87	変化なし 75

他剤（製品名）	試験項目	開始時	1日後	1週間後	2週間後	1ヵ月後
エンペシド クリーム1%	外観 定量(%)	白色軟膏 100	/	変化なし 96	変化なし 95	変化なし 71
オキナゾール クリーム1%	外観 定量(%)	白色軟膏 100	変化なし 95	変化なし 74	/	変化なし 24
オスバン消毒液 10%	外観 定量(%)	半透明軟膏 100	変化なし 98	変化なし 83	/	変化なし 48
オルセノン 軟膏0.25%	外観 定量(%)	淡黄色軟膏 100	/	/	変化なし 98	変化なし 88
カデックス 外用散0.9%	外観 定量(%)	細粒状茶色軟膏 100	/	/	/	変化なし 99
キシロカイン ゼリー2%	外観 定量(%)	半透明軟膏 100	分離済み 100	分離済み 86	/	分離済み 49
ゲーベン クリーム1%	外観 定量(%)	白色軟膏 100	/	変化なし 95	変化なし 85	変化なし 77
ゲンタシン 軟膏0.1%	外観 定量(%)	半透明軟膏 100	/	/	/	変化なし 102
ジルダザック 軟膏3%	外観 定量(%)	白色軟膏 100	/	/	/	変化なし 96
スタデルム軟膏5%	外観 定量(%)	半透明軟膏 100	/	変化なし 95	変化なし 86	変化なし 68
ソルコセリル 軟膏5%	外観 定量(%)	白色軟膏 100	変化なし 97	変化なし 89	/	変化なし 48
テラジアパスタ5%	外観 定量(%)	白色軟膏 100	変化なし 98	変化なし 98	変化なし 97	変化なし 95
ニゾラール クリーム2%	外観 定量(%)	白色軟膏 100	変化なし 95	変化なし 88	/	変化なし 45
バラマイシン軟膏	外観 定量(%)	半透明軟膏 100	/	変化なし 95	変化なし 90	変化なし 72
5%ヒビテン液	外観 定量(%)	帯桃白色軟膏 100	変化なし 98	変化なし 94	/	変化なし 49
フィブラスト スプレー500	外観 定量(%)	白色軟膏 100	変化なし 98	変化なし 94	変化なし 89	変化なし 82
フランセチン・T ・パウダー	外観 定量(%)	半透明軟膏 100	/	変化なし 101	変化なし 98	変化なし 75
プロメライン軟膏 5万単位/g	外観 定量(%)	— 100	/	— 98	— 96	— 91
プロメライン軟膏 5万単位/g ゲンタシン軟膏0.1%	外観 定量(%)	— 100	/	— 97	— 91	— 88
メントックス クリーム1%	外観 定量(%)	白色軟膏 100	変化なし 101	変化なし 89	/	変化なし 49
ユーパスタコーワ 軟膏	外観 定量(%)	褐色軟膏 100	/	変化なし 96	変化なし 86	変化なし 83
ラミシール クリーム1%	外観 定量(%)	白色軟膏 100	/	変化なし 98	変化なし 95	変化なし 81
リフラップ 軟膏5%	外観 定量(%)	帯黄白色軟膏 100	変化なし 94	変化なし 87	/	変化なし 47

・ ■：定量値が90%未満のもの

8. 混入する可能性のある夾雑物



プロスタグランジンA₁

9. 溶出試験

該当しない

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法：波長278～282nmに吸収の極大を示す。

12. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

13. 力価

安定化のためアルファデクス包接化合物にしているが、活性はアルプロスタジルのみで、アルプロスタジル量で表示している。

14. 容器の材質

キャップ：ポリエチレン

チューブ：アルミ

15. 刺激性

(1) ヒト

20～43歳の健康成人男女各10名を対象に、各種濃度のPGE₁・CDを含有する軟膏を用いてパッチテストを実施した。その結果、PGE₁として10～80 μ g/gの4種類の濃度の製剤でその皮膚刺激指数が5.0以下を示し、安全であると認めた。(詳しくはV. 治療に関する項目「3. 臨床成績」の(2)臨床薬理試験：忍容性試験(P.11)を参照)¹⁾

(2) ウサギ

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、PGE₁として10及び30 μ g/gのPGE₁・CD軟膏で皮膚反応は認められなかった。また、2週間塗布した皮膚累積刺激性試験では、30 μ g/g軟膏において6例中1例に実験初期に軽度の紅斑が認められたが、明確な刺激性を示さなかった。²⁾

(3) モルモット

モルモットを用いた皮膚感作性試験、皮膚光感作性試験及び皮膚光毒性試験において、皮膚反応は認められなかった。²⁾

16. その他

規制区分：劇薬、処方箋医薬品

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、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、術後潰瘍）

-----〈効能・効果に関連する使用上の注意〉-----

熱傷潰瘍に本剤を使用する場合、本剤の対象は熱傷後の二次損傷により生じた熱傷潰瘍であるので、新鮮熱傷に対しては他の適切な療法を考慮すること。

2. 用法及び用量

症状および病巣の大きさに応じて適量を使用する。

潰瘍周囲から潰瘍部にかけて消毒・清拭した後、1日2回、適量をガーゼなどにのばしてこれを潰瘍部に貼付するか、潰瘍部に直接塗布し、ガーゼなどで保護する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

- 1) 二重盲検比較試験において、褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、術後潰瘍）に対する本剤の有用性が認められている。³⁾

〈疾患別有効率〉

	著 効	有 効	やや有効	無 効	計	有効以上	
褥 瘡	5	10	2	4	21	71.4%	
皮膚潰瘍	熱傷潰瘍	8	3	1	0	12	91.7%
	糖尿病性潰瘍	2	1	1	0	4	75.0%
	下腿潰瘍	4	1	1	0	6	83.3%
	術後潰瘍	5	2	0	0	7	100.0%
合 計	24	17	5	4	50	82.0%	

- 2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験291例において、褥瘡、皮膚潰瘍に伴う自発痛、肉芽形成、潰瘍面積の縮小に効果が認められ、疾患別有効率は次のとおりである。

〈臨床試験別疾患別有効率〉

	褥 瘡	熱 傷 潰 瘍	糖尿病 性潰瘍	下 腿 潰 瘍	術 後 潰 瘍	合 計
前期第Ⅱ相比較試験 ⁴⁾	66.7% (10/15)	66.7% (2/3)	— (0/0)	80.0% (8/10)	100.0% (3/3)	74.2% (23/31)
後期第Ⅱ相二重盲検 比較試験 ³⁾	71.4% (15/21)	91.7% (11/12)	75.0% (3/4)	83.3% (5/6)	100.0% (7/7)	82.0% (41/50)
第Ⅲ相無作為群間割付 比較試験 ⁵⁾	90.0% (18/20)	81.3% (13/16)	62.5% (5/8)	68.8% (11/16)	92.9% (13/14)	81.1% (60/74)
第Ⅲ相一般臨床試験 ^{6~9)}	60.0% (12/20)	92.3% (36/39)	79.5% (31/39)	70.0% (12/17)	81.0% (17/21)	79.4% (108/136)
合 計	72.4% (55/76)	88.6% (62/70)	76.5% (39/51)	73.5% (36/49)	88.9% (40/45)	79.7% (232/291)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験（第Ⅰ相試験）

皮膚安全性を検討するため、20～43歳の健康成人男女各10名を対象に、各種濃度のPGE₁・CDを含有する軟膏を用いてパッチテストを実施した。PGE₁として10、20、40、80、160μg/gの濃度の軟膏を48時間貼付し、48時間後と72時間後の2回判定を行った。判定は本邦パッチテスト研究会の定めた基準に従い、反応なし－：0、軽い紅斑±：0.5、明らかな紅斑+：1.0、紅斑と浸潤ないし浮腫#：2.0、紅斑浸潤と丘疹小水疱###：3.0及び大水疱###：4.0の評点で表し、皮膚刺激指数**を求めた。医薬外用剤では皮膚刺激指数が5.0以下を安全品、5.0～15.0を許容品、15.0～30.0を要改良品、30.0以上をリスク品として判定した結果、10～80μg/gの4種類の濃度の製剤でその皮膚刺激指数が5.0以下を示し、安全であると認めた。¹⁾

皮膚刺激指数の判定

番号	試験薬剤	パッチテスト結果			被験者総数	評点	皮膚刺激指数	判定*
		－	±>	±≤				
1	軟膏基剤	17	1	2	20	1.5	7.5	○
2	1g中 10μg含有する軟膏	18	0	2	20	1.0	5.0	◎
3	1g中 20μg含有する軟膏	19	1	0	20	0.5	2.5	◎
4	1g中 40μg含有する軟膏	18	2	0	20	1.0	5.0	◎
5	1g中 80μg含有する軟膏	18	2	0	20	1.0	5.0	◎
6	1g中160μg含有する軟膏	15	5	0	20	2.5	12.5	○

* ◎：安全品，○：許容品，△：要改良品，×：リスク品

>：48時間後判定最大，<：72時間後判定最大，≤：両判定同等

** 皮膚刺激指数 = $\frac{\text{評点の総和}}{\text{被験者総数}} \times 100$

須貝 哲郎：皮膚，32 (2)：213, 1990

(3) 探索的試験：用量反応探索試験（前期第Ⅱ相試験）

褥瘡及び皮膚潰瘍患者を対象に、PGE₁として3μg/g、10μg/g、30μg/gの濃度の軟膏を1日2回、8週間塗布して比較試験を実施した。有効率は3μg/g群が40.0%（12/30例）、10μg/g群が54.1%（20/37例）、30μg/g群が77.1%（27/35例）であり用量依存性がみられた。副作用は3μg/g群が3.0%（1/33例）、10μg/g群が2.6%（1/38例）、30μg/g群が2.8%（1/36例）に発現したが、臨床特に関心となるものは認められなかった。30μg/g群は3μg/g群と比較すると有意に優っていたが、10μg/g群においても有効であることが考えられた。⁴⁾

相模 成一郎ほか：新薬と臨床，40 (4)：772, 1991

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験（後期第Ⅱ相試験）

褥瘡及び皮膚潰瘍患者を対象に、至適用量の検討を行うため基剤軟膏（P群）とPGE₁として10μg/g（L群）、30μg/g（H群）の濃度の軟膏を1日2回、8週間塗布して二重盲検比較試験を実施した。有効率はP群が52.5%（32/61例）、L群が73.4%（47/64例）、H群が82.5%（52/63例）であった。副作用はP群が4.4%（3/68例）、L群が4.3%（3/70例）、H群が10.3%（7/68例）に発現し、H群がやや高率であったがその内容は投与部位の局所症状であり、3群間に有意差はなく臨床特に関心となるものは認められなかった。以上より30μg/gを越える用量での検討は好ましくないと考えられ、本剤の用法・用量は30μg/gの濃度の軟膏を1日2回塗布することが妥当であると判断された。³⁾

今村 貞夫ほか：臨床医薬，9 (12)：2873, 1993

2) 比較試験（第Ⅲ相比較試験）

褥瘡及び皮膚潰瘍患者を対象に、PGE₁として30 μ g/gの濃度の軟膏を1日2回、6週間塗布して、リゾチーム塩酸塩を比較対照薬とした電話法（中央登録方式）による無作為群間割付比較試験において、本剤の有用性が認められた。⁵⁾

今村 貞夫ほか：臨床医薬, 10 (1) : 127, 1994

3) 安全性試験（第Ⅲ相一般臨床試験）

肥厚性癬痕・ケロイドの発症が予想される皮膚潰瘍患者を対象に、PGE₁として30 μ g/gの濃度の軟膏を1日2回、8週間塗布して、潰瘍が治癒（上皮化）した場合には引き続き出来る限り8週間投与を継続し、肥厚性癬痕・ケロイドの発症予防効果を検討した。治癒後追跡症例24例のうち、5例に軽度の肥厚性癬痕の発症が認められたが、1例は非投与部位に比べて症状が軽かった。また、1例は潰瘍辺縁部に既に肥厚性癬痕の認められていた症例で、本剤投与部位においては発症が認められなかった。治癒後8週目での肥厚性癬痕・ケロイドの累積発症率（Kaplan-Meier法）は30.2%であった。⁹⁾

高橋 伸也ほか：臨床医薬, 10 (1) : 113, 1994

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用（再審査結果）

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

○使用成績調査

プロスペクティブな連続調査方式による使用成績調査で、全国の医療機関781施設より4,140例の症例を収集した。有効性解析対象症例3,470例における改善率は74.0%（2,568/3,470例）であり、疾患別改善率は褥瘡68.3%（1,230/1,802例）、熱傷潰瘍93.0%（400/430例）、糖尿病性潰瘍62.8%（164/261例）、下腿潰瘍70.0%（285/407例）、術後潰瘍85.8%（489/570例）であった。一方、安全性解析対象症例4,041例中78例102件に副作用が認められ、副作用発現率は1.9%であった。主な副作用は、全身障害および投与局所様態49例（1.2%）、臨床検査25例（0.6%）等であり、承認時まで認められていた副作用と同様であった。¹⁰⁾

●再審査結果

2003年10月に再審査申請を行った結果、2005年3月に『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

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

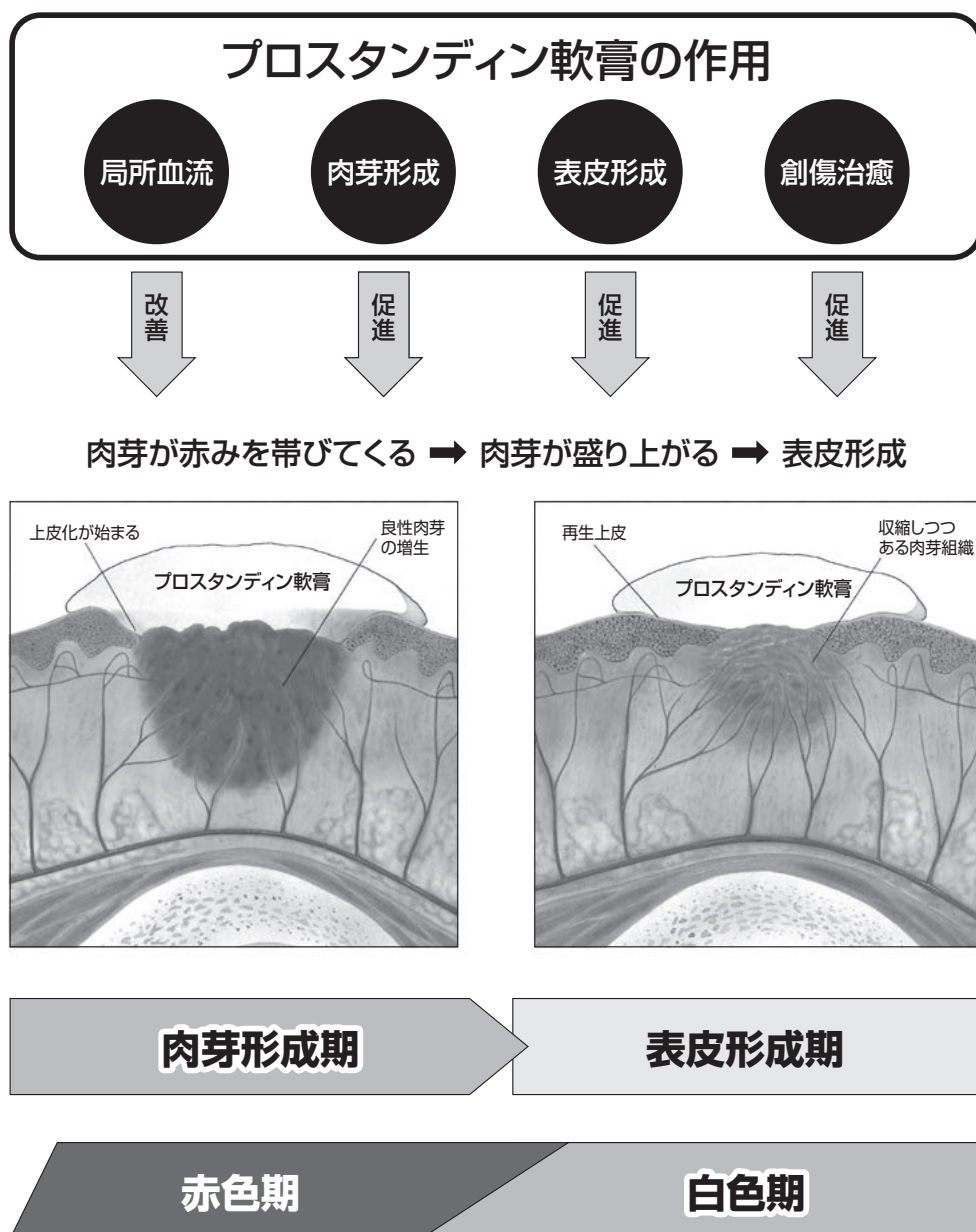
アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス、ベラプロストナトリウム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は褥瘡、皮膚潰瘍の増悪・難治化の主な原因といわれている病変局所の循環障害を改善し、血管新生作用、表皮角化細胞増殖作用により肉芽形成及び表皮形成を促進する。

褥瘡、皮膚潰瘍の治療過程とプロスタンディン軟膏の作用点

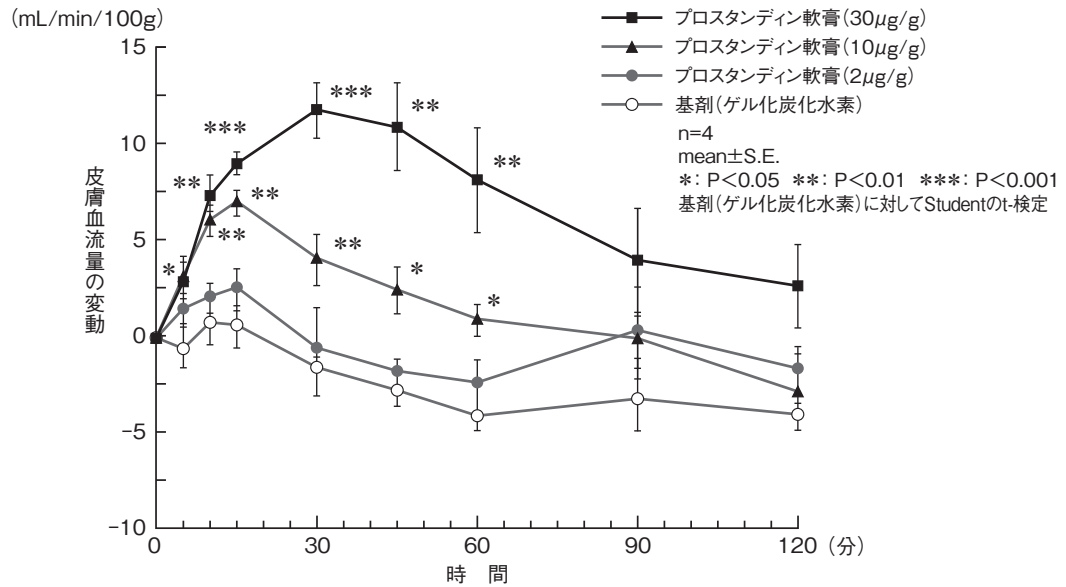


(2) 薬効を裏付ける試験成績

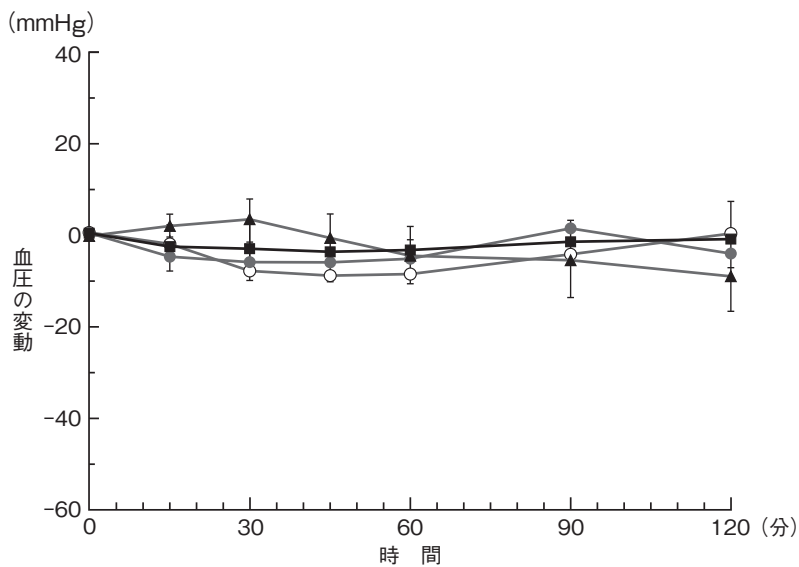
1) 皮膚血流増加作用

ラット後肢甲部において全身血圧に影響を及ぼすことなく皮膚血流量を増加させる。¹¹⁾
 同様にウサギ耳介皮膚欠損創において皮膚血流量を増加させる。¹²⁾

後肢皮膚血流に及ぼす影響



血圧に及ぼす影響



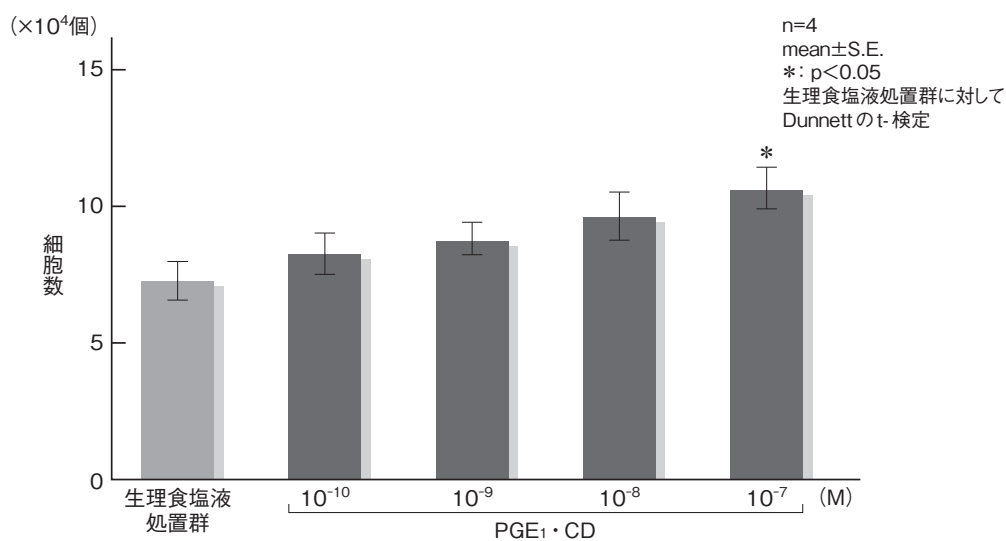
皮膚血流増加作用 (ラット)

試験方法

角質剥離モデルラットにPGE1として2µg/g、10µg/g、30µg/gの濃度の軟膏をそれぞれ塗布し、その前後の皮膚血流量の変動をレーザードップラー血流量計で測定した。同時に血圧の変動を記録した。

2) 血管新生促進作用

- ①培養ウシ大動脈血管内皮細胞にPGE₁を添加すると血管内皮細胞の増殖を促進させる (*in vitro*)。¹³⁾



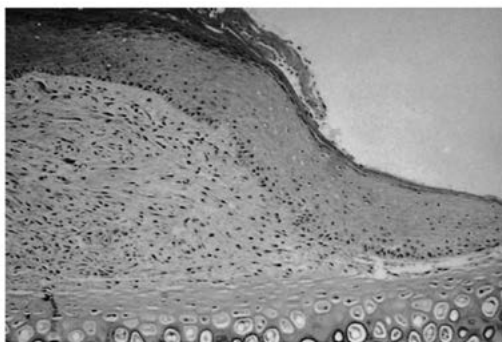
血管内皮細胞増殖作用 (*in vitro*)

試験方法

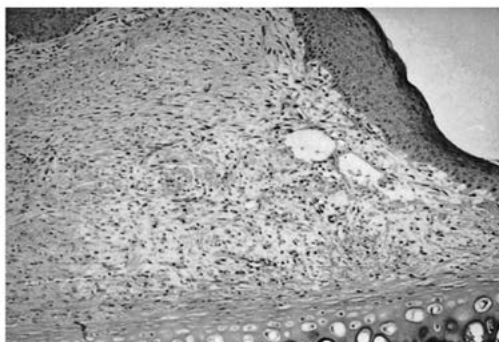
ウシ大動脈由来内皮細胞に各濃度のPGE₁・CDを加えて48時間培養した。

- ②また、ウサギ耳介動脈結紮による皮膚欠損創において血管新生及び肉芽組織の形成を促進させる。¹⁴⁾

基剤(ゲル化炭化水素)投与例



プロスタンディン軟膏(30μg/g)投与例



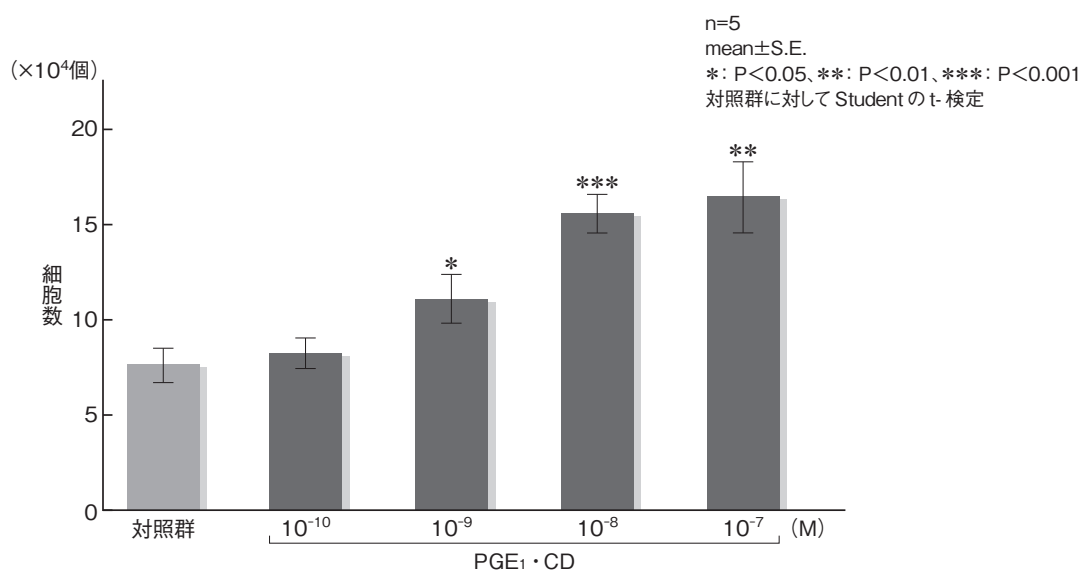
肉芽形成促進作用 (ウサギ)

試験方法

ウサギ虚血耳介皮膚欠損創モデルにPGE₁として30μg/gの濃度の軟膏及び基剤(ゲル化炭化水素)をそれぞれ2週間塗布し、耳介の創傷切片を作製し染色後、組織学的所見を検討した。

3) 表皮形成促進作用

培養ヒト表皮角化細胞にPGE₁を添加すると角化細胞増殖を促進させる (*in vitro*)。¹¹⁾

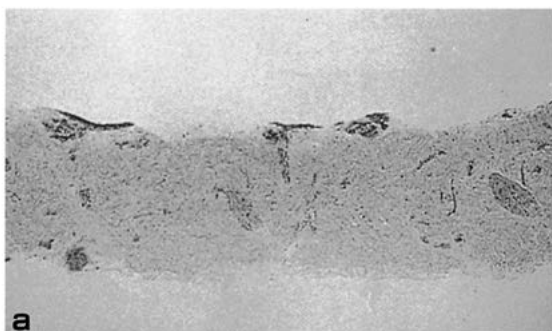


表皮角化細胞増殖作用 (*in vitro*) ¹¹⁾

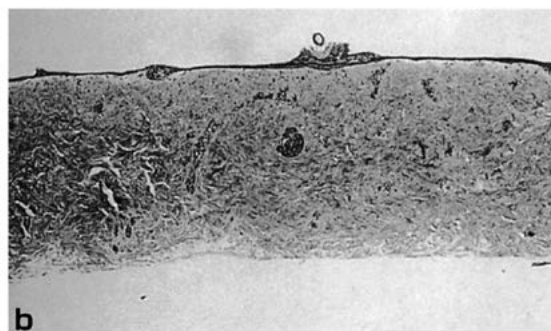
試験方法

ヒト皮膚由来表皮角化細胞を培養後、別のプレートに移し各濃度のPGE₁・CDを加えてさらに培養を続け、9日目に細胞数を算出した。

a) 対照例



b) PGE₁・CD添加例



表皮形成促進作用 (*in vitro*) ¹⁵⁾

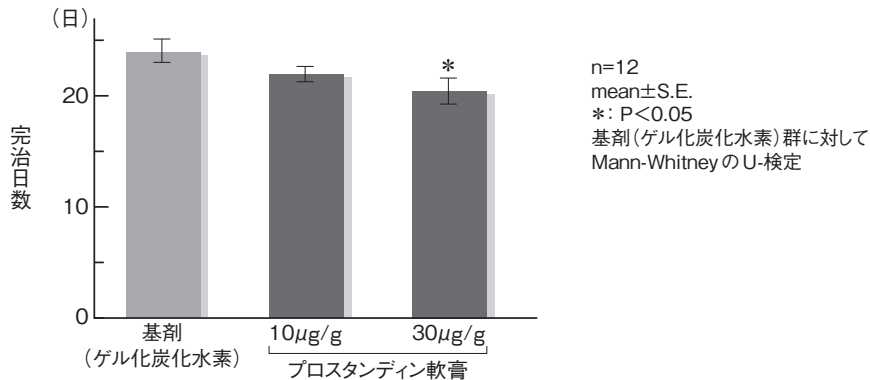
試験方法

手術時に採取した真皮を剥離して厚さ300μm前後のヒト皮膚由来薄層真皮を作製後培養し、PGE₁・CD (10⁻⁶M) を添加して7日間器官培養し、真皮内表皮成分から真皮表面が表皮化するか否かを検討した。

4) 創傷治癒促進作用

① 熱傷治癒促進作用

ミニブタ背部熱傷による創傷の平均完治日数を短縮させる。¹¹⁾



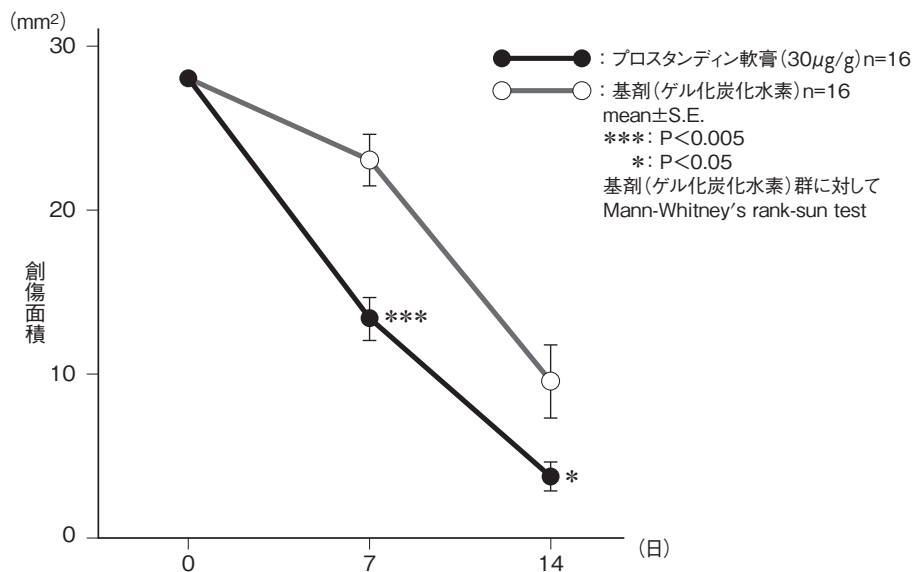
熱傷治癒促進作用 (ミニブタ)

試験方法

ミニブタの背部皮膚に熱傷を作製後、PGE₁として10µg/g、30µg/gの濃度の軟膏を1日1回それぞれ400mg連日塗布した。上皮再生が完了するまでに要した日数を完治日数とした。

② 皮膚欠損創治癒促進作用

ウサギ耳介動脈結紮による皮膚欠損創の創傷面積を縮小させる。¹⁴⁾



皮膚欠損創治癒促進作用 (ウサギ)

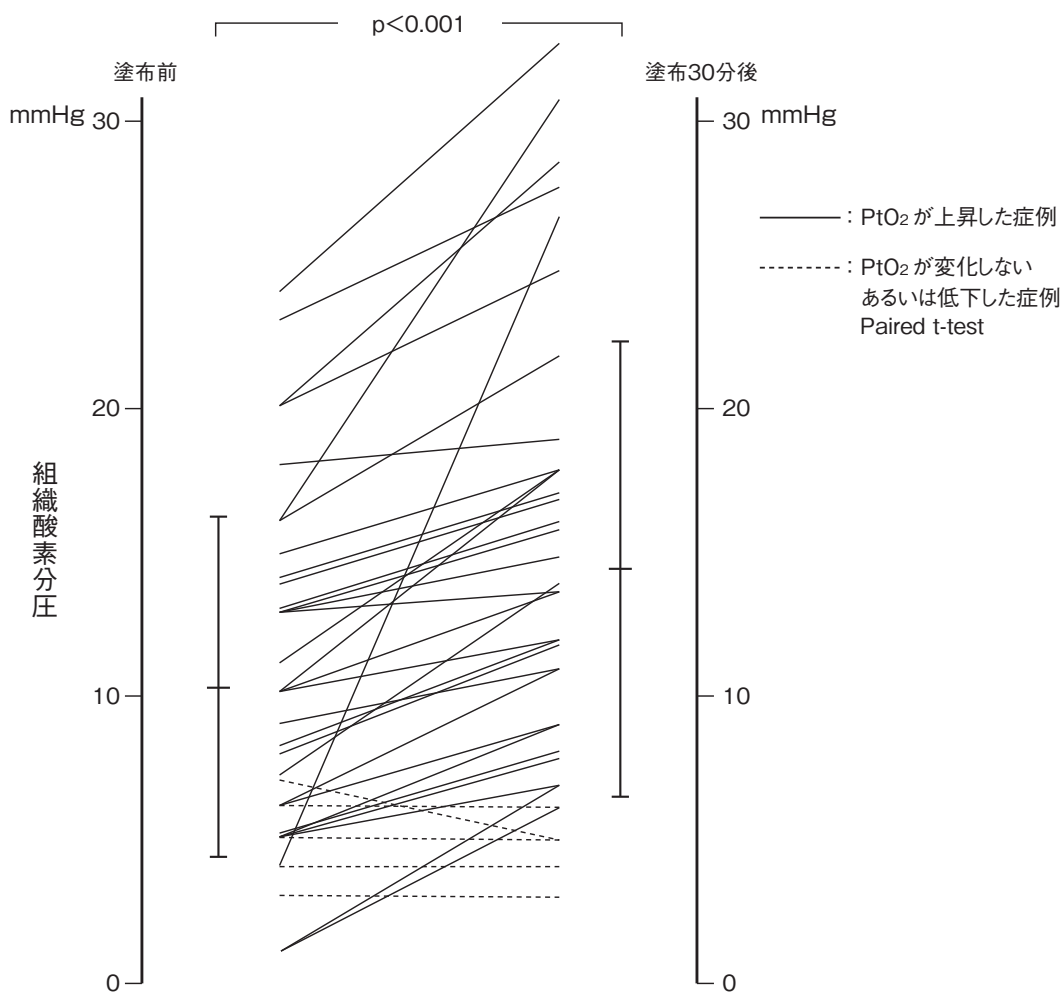
試験方法

ウサギ虚血耳介皮膚欠損創モデルにPGE₁として30µg/gの濃度の軟膏及び基剤 (ゲル化炭化水素)をそれぞれ塗布し、7日後と14日後に創傷面積を測定した。

5) その他の作用

局所循環改善効果

褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍患者に本剤を塗布すると、局所循環改善効果の指標となる組織酸素分圧を有意に上昇させ、潰瘍局所の血流を改善することが認められた。参考1)



組織酸素分圧への影響（難治性皮膚潰瘍患者）

試験方法

褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍患者28例36病巣にPGE1として30 μ g/gの濃度の軟膏を用い、塗布前、塗布30分後の組織酸素分圧（PtO₂）測定値を記録した。測定は直接穿刺による酸素電極法により行った。

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) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

〈参考〉

PGE₁として10 μ g/g又は30 μ g/gの濃度の³H-PGE₁・CD軟膏を正常ラット及び角質剥離ラットに経皮投与したとき、血漿中放射能濃度及びAUCは軟膏濃度に応じて増加した。角質剥離ラットでのT_{max}は投与後30分で、C_{max}は10 μ g/g軟膏で37~69pg eq./mL、30 μ g/g軟膏で168~339pg eq./mLであった。¹⁶⁾

³H-PGE₁・CD軟膏をラットに経皮投与したときの血漿中パラメータ

軟膏	用量 (μ gPGE ₁ /kg)	性	T _{max} (hr)	C _{max} (ng eq./mL)	AUC _{0-24hr} (ng eq.・hr/mL)	みかけの吸収率 (%)
角質剥離ラット						
10 μ g/g	0.47	♂	0.5	0.037 \pm 0.024	0.157 \pm 0.133	20.5 \pm 17.6
30	2.62	♂	0.5	0.168 \pm 0.072	0.722 \pm 0.373	16.8 \pm 8.8
10	0.42	♀	0.5	0.069 \pm 0.058	0.342 \pm 0.081	43.2 \pm 7.1
30	3.38	♀	0.5	0.339 \pm 0.231	2.15 \pm 1.09	34.0 \pm 17.2
正常ラット						
10 μ g/g	0.52	♂	4	0.002 \pm 0.001	0.037 \pm 0.025	4.2 \pm 2.7
10	0.49	♀	4	0.006 \pm 0.004	0.081 \pm 0.073	8.4 \pm 6.8

mean \pm S.D. n=4

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ

該当しない

〈参考〉

PGE₁として10 μ g/g又は30 μ g/gの濃度の³H-PGE₁・CD軟膏を角質剥離ラットに経皮投与したとき、血漿中放射能濃度及びAUCは軟膏濃度に応じて増加した。静脈内投与したときのAUCをもとに算出したみかけの吸収率は16.8~43.2%であった。¹⁶⁾

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス〈外国人データ〉

心カテーテル中の3例に³H-PGE₁ 0.03ng/kg/分を静脈内投与した実験では全血代謝クリアランス率は $2,686 \pm 654 \text{L/日/m}^2$ であり、肺での代謝は投与量の $67.8 \pm 6.8\%$ であった。すなわち、人では静注されたPGE₁は肺で完全に代謝されることなく、およそ、その1/3は全身循環すると考えられる。¹⁷⁾

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清： $92.6 \pm 0.09\%$ ($2.82 \times 10^{-8} \text{M}$ *in vitro* 平衡透析法)¹⁸⁾

PGE₁・CDの*in vitro* (限外濾過法)における蛋白結合率は、ヒト血清に対しては80.7~82.7%、ヒト血清アルブミン (HSA) で60.0~64.0%、イヌ血清で54.0~58.8%、ラット血清で72.1~75.3%であった。PGE₁濃度を0.07~1,000ng/mLに変化させても、またPGE₁濃度を10ng/mLで一定としCD量を167~667 ng/mLに変化させても、蛋白結合率はほとんど影響を認めなかった。雄性ラットに³H-PGE₁・CDを0.8μg/kg急速静脈内投与5分後及び1時間後の*in vivo*蛋白結合率は、それぞれ67.4%と55.6%であり、また血清をPBS (血小板緩衝溶液)で8倍まで希釈することにより結合率が低下したことから、結合様式は可逆的結合と推測された。¹⁹⁾

3. 吸収

該当資料なし

〈参考〉

PGE₁として10μg/g又は30μg/gの濃度の³H-PGE₁・CD軟膏を角質剥離ラットに経皮投与したとき、血漿中放射能濃度及びAUCは軟膏濃度に応じて増加した。投与30分後、24時間後でそれぞれ投与量の約80%、約60%が未吸収であり、静脈内投与したときのAUCをもとに算出したみかけの吸収率は16.8~43.2%であった。¹⁶⁾

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

PGE₁として10μg/g又は30μg/gの濃度の³H-PGE₁・CD軟膏を角質剥離ラットに経皮投与したとき、投与30分後の脳内への濃度は大脳では血漿の約1/18、投与部位皮膚の約1/1,670、小脳では血漿の約1/18、投与部位皮膚の約1/1,690であり、血液脳関門の通過性は低いと推測された。¹⁶⁾

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠 (16日目) ラットに³H-PGE₁・¹⁴C-CDを静脈内投与し、³H又は¹⁴Cの総放射能の推移を経時的に観察すると、胎児1匹当たりの放射能の分布は、最大でそれぞれ投与量の0.01%及び0.03%に過ぎず、また、胎盤及び羊水中に微量の分布が認められた。なお妊娠ラットに³H-PGE₁・¹⁴C-CDを1日1回7日間静脈内投与した場合、胎児への蓄積性は認められなかった。²⁰⁾

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

〈参考〉

哺育中ラットに $^3\text{H-PGE}_1 \cdot \text{CD}$ を $0.8\mu\text{g}/\text{kg}$ 急速静脈内投与した後の乳汁中濃度は、投与1~8時間後において $0.26\sim 0.28\text{ng eq./mL}$ とほぼ同濃度で推移し、24時間後には 0.06ng eq./mL と低下した。乳汁中/母獣血漿中の濃度比は投与8時間後において最高となり13倍に達した。¹⁹⁾

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

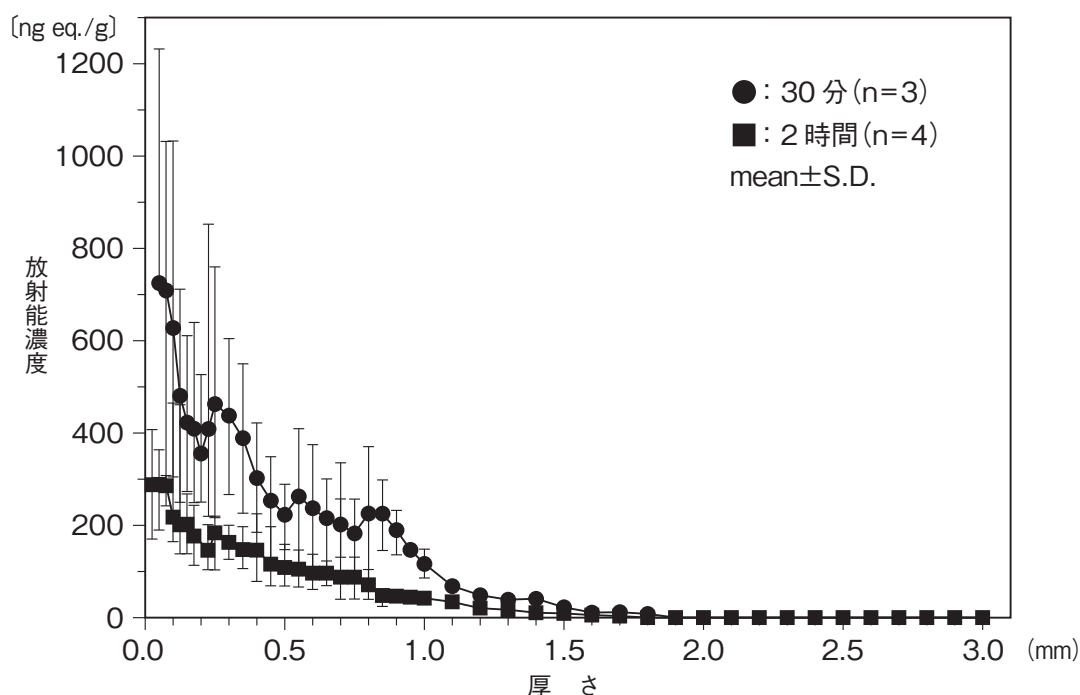
(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

- ① PGE_1 として $30\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度の $^3\text{H-PGE}_1 \cdot \text{CD}$ 軟膏を角質剥離ラットに経皮投与したとき、放射能は投与部位皮膚内に広く分布するが、皮膚表面が最も高濃度で、深度が増すにつれて低下し、筋層における濃度は低く、投与部位から徐々に吸収される。なお、投与部位の皮膚内に多く残存するが、吸収されたものは腎臓及び肝臓に多く分布する。また皮膚、血漿中とも同じく PGE_1 及び代謝物である15-keto PGE_1 、13,14-dihydro-15-keto PGE_1 等が認められるが、皮膚組織中では未変化体が約50%であり、血漿中では約2%である。¹⁶⁾

$^3\text{H-PGE}_1 \cdot \text{CD}$ 軟膏投与部位皮膚における分布



- ② 雄性ラットに $^3\text{H-PGE}_1 \cdot ^{14}\text{C-CD}$ を静脈内投与し、 ^3H 又は ^{14}C の総放射能の推移を経時的に観察すると、生体内動態に関する雌雄差及び妊娠、非妊娠における相違は認められなかった。また雄性ラットに $^3\text{H-PGE}_1 \cdot ^{14}\text{C-CD}$ を1日1回7日間静脈内投与した場合、 PGE_1 及び CD ともに各臓器への蓄積性は認められなかった。²⁰⁾

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

PGE₁は主に肺臓で15位の水酸基が酸化され15-keto PGE₁となり活性を失う。次に肝臓や腎臓で13位の二重結合が還元飽和されて13,14-dihydro-15-keto PGE₁となる。その後、主に肝臓で一般の脂肪酸同様β酸化を2回うけてα側鎖が短縮されるとともに、ω酸化を受けてω側鎖端にカルボキシル基が入って8-[(1R,2R,5R)-2-(2-Carboxyethyl-1-yl)-5-hydroxy-3-oxocyclopentyl]-6-oxooctanoic acidとなり水溶性が増して尿中に排泄されると考えられる。また、アルファデクス (CD) は代謝を受けず、そのまま尿中に排泄される。

〈参考〉

- ① 雄性ラットに³H-PGE₁・¹⁴C-CDを静脈内投与したとき、投与後数分間でPGE₁の大部分は代謝物の13,14-dihydro-15-keto PGE₁として血液中に存在し、CDはほとんど代謝を受けることなくそのまま血液中に存在する。²⁰⁾

- ② PGE₁として30μg/gの濃度の³H-PGE₁・CD軟膏を角質剥離ラットに経皮投与したとき、血漿中にPGE₁及び代謝物である15-keto PGE₁、13,14-dihydro-15-keto PGE₁等が認められ、静脈内投与時と軟膏塗布時と同じ代謝経路をとるものと考えられる。また、軟膏投与部位の皮膚組織中においても同じ代謝物が認められたことから、同様の代謝酵素が存在するものと考えられたが、皮膚組織中では約50%は未変化体であった。¹⁶⁾

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450等) の分子種

15位の水酸基を酸化しケト基とするprostaglandin 15-hydroxy dehydrogenaseは心臓、脳、肝臓、腎臓、胎盤等、生体内に広く分布するが、特に肺臓に豊富に存在する。13位の二重結合を還元するprostaglandin-Δ¹³-reductaseもやはり生体内に広く分布する。

〈参考〉

肝薬物代謝酵素系に対する作用

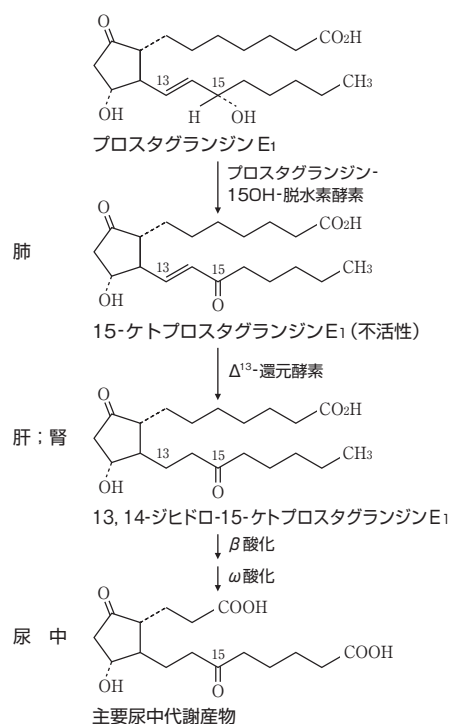
雄性ラットにPGE₁・CDをPGE₁として1、10、100μg/kgを1日1回7日間急速静脈内投与し、最終回投与24時間後の肝重量、ミクロソーム蛋白量、チトクローム P450、グルコース-6-フォスファターゼ、アミノピリンN-脱メチル化酵素、アニリン水酸化酵素、NADPHチトクロームC還元酵素及びNADHフェリシアニド還元酵素活性を測定したところ、いずれの投与量においても薬物代謝酵素活性の有意な変動は認められなかった。¹⁹⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物である13,14-dihydro-15-keto PGE₁の活性をPGE₁と比較すると、麻酔イヌでの血圧下降作用は1/50~1/100、麻酔イヌでの動脈内投与による血流量増加作用は1/1,000以下であり、ウサギ摘出心臓灌流標本では心拍数、心筋収縮力及び冠流量に対する作用は認められなかった。モルモット摘出腸管での収縮作用は、回腸条片で1/100~1/1,000、結腸条片で1/10~1/100であった。ラット妊娠子宮の静脈内投与では約1/10の収縮作用が認められた。²¹⁾ また、ヒト表皮角化細胞に対する増殖促進作用も示さなかった。



- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当しない

6. 排泄

- (1) 排泄部位
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

〈参考〉

PGE₁として10 μ g/g濃度の³H-PGE₁・CD軟膏を角質剥離ラットに経皮投与したとき、投与24時間後では投与量の約60%が未吸収であり、糞中に雄で4.5%、雌で2.9%、尿中に雄で9.7%、雌で8.6%が排泄され、投与部位皮膚組織中に雄で9.1%、雌で12.0%が認められた。¹⁶⁾

7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
該当資料なし
- (2) 血液透析 〈外国人データ〉
無作為交叉試験で透析患者8名に、PGE₁・CDをPGE₁として60 μ g又はプラセボのいずれかを2時間にわたり体外循環の静脈系へ注入し、透析器の前後で測定した血漿中濃度を比較すると、本剤の活性体は透析膜によって除去されなかった。²²⁾
- (3) 直接血液灌流
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

記載なし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (1) 重篤な心不全のある患者〔心不全を増強させるおそれがある。〕
- (2) 出血（頭蓋内出血、出血性眼疾患、消化管出血、喀血等）している患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- (1) 重篤な心不全のある患者に本剤と同一成分である「注射用プロスタンディン20」を投与した場合、症状がさらに悪化した症例が報告されている。本剤では現在まで同様の報告はないが、動物実験の経皮投与において血中への移行がみられることから、このような症状が発現する可能性は否定できず、心臓に関する注意を喚起するため設定した。
- (2) 本剤の有効成分であるアルプロスタジル アルファデクスには血小板凝集抑制作用、血流量増加作用がある。本剤も動物実験の経皮投与において血中への移行がみられることから、出血巣がある場合は出血を助長することが考えられるため設定した。
- (3) 本剤の有効成分であるアルプロスタジル アルファデクスには子宮収縮作用が認められており、本剤も動物実験の経皮投与において血中への移行がみられることから設定した。（「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項（P.31）を参照）。
- (4) 本剤は動物での抗原性試験で特異抗体の産生は認められていないが、本剤と同一成分である「注射用プロスタンディン20」でアナフィラキシー様症状の副作用報告があり、本剤も動物実験の経皮投与において血中への移行がみられることから設定した。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

熱傷潰瘍に本剤を使用する場合、本剤の対象は熱傷後の二次損傷により生じた熱傷潰瘍であるので、新鮮熱傷に対しては他の適切な療法を考慮すること。

（解説）

本剤の適用となる熱傷潰瘍は、熱傷後の二次損傷により生じた潰瘍である。本剤を新鮮熱傷に使用すると出血、炎症等が出現するおそれがあるため設定した。新鮮熱傷に対しては、一般的な治療である患部の冷却、壊死組織や汚物の洗浄、水疱の処置等の適切な療法を考慮すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

記載なし

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 心不全のある患者〔心不全を増強させるおそれがあるので、循環状態に対する観察を十分に行い、慎重に投与すること。〕
- (2) 重症糖尿病患者〔網膜症等、脆弱血管からの出血を助長するおそれがある。〕
- (3) 出血傾向のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (4) 胃潰瘍の合併症及び既往歴のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (5) 抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (6) 緑内障、眼圧亢進のある患者〔動物実験（ウサギ）で眼圧上昇が報告されている。²³⁾〕

（解説）

- (1) 心不全を合併している患者に本剤と同一成分である「注射用プロスタンディン20」を投与した場合、症状が増悪した症例が報告されている。本剤では現在まで同様の報告はないが、本剤も動物実験の経皮投与において血中への移行がみられることから、このような症状が発現する可能性は否定できず、心臓に関する注意を喚起するため設定した。
- (2) 重症糖尿病患者では網膜症を合併していることが多く、特に前増殖～増殖期では新生血管が生じたり血管が脆弱化している。本剤の有効成分であるアルプロスタジル アルファデクスには血小板凝集抑制作用、血流量増加作用があり、本剤も動物実験の経皮投与において血中への移行がみられることから、出血を助長する可能性があるため設定した。
- (3) 本剤の有効成分であるアルプロスタジル アルファデクスには血小板凝集抑制作用、血流量増加作用がある。本剤も動物実験の経皮投与において血中への移行がみられることから、出血巣がある場合は出血を助長する可能性が考えられるため設定した。
- (4) 本剤と同一成分である「注射用プロスタンディン20」で消化管出血として副作用報告のあった症例には、合併症や既往歴に胃潰瘍があった患者が含まれている。本剤も動物実験の経皮投与において血中への移行がみられることから、潰瘍性胃出血が発現した場合は出血を助長する可能性が考えられるため設定した。
- (5) 「7. 相互作用」の項（P.27）を参照
- (6) 動物実験においてウサギ耳静脈よりPGE₁を0.79 μ g/分で持続静注すると、眼圧は投与開始後上昇し始め、投与終了後は速やかに回復したという報告がある。本剤も動物実験の経皮投与において血中への移行がみられることから設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤による治療は保存的治療であることに留意し、約8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。
- (2) 本剤は原則として大量投与（1日塗布量として10gを超える）を避けること。しかし、大量投与する場合は、本剤の有効成分であるアルプロスタジル アルファデクスを全身的投与した場合と同様の症状が出現するおそれがあるので、血圧、脈拍等を観察しながら慎重に投与し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置をとること。
- (3) 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。
- (4) 褥瘡、皮膚潰瘍の創部では出血傾向が認められることがあるので、本剤を使用して出血傾向が増強した場合は、本剤の使用を中止すること。

(解説)

- (1) 本剤は二重盲検比較試験を含む臨床試験において、8週間投与で80%前後の改善率を維持している。従って、投与8週目までに症状の改善が認められない症例では、本剤の効果が期待できないと考えられることから設定した。なお、二重盲検比較試験において、潰瘍の50%縮小症例率は2週目で45.6%、4週目で70.4%、6週目で78.4%、8週目で87.5%、潰瘍の治癒率は4週目で25.9%、6週目で35.3%、8週目で54.2%と推移している。
- (2) 角質剥離モデルラットにおける経皮投与時のみかけの吸収率は最大約43%で、また皮膚組織中の約80%は未変化体で存在していた。この成績より臨床投与時に本剤10g（アルプロスタジルとして300 μ g）を投与すると、最大で129~103 μ g（300 μ g \times (1~0.8) \times 0.43）のアルプロスタジルが吸収される可能性があり、これは本剤と同一成分である「注射用プロスタンディン20」の既承認の最大用量120 μ g/日（60 μ g \times 2回/日）を越え、注射剤で生じる症状が本剤の場合も発現する可能性は否定できないため設定した。
- (3) 一般的に潰瘍の改善に伴って形成される新生肉芽はもろく、擦過等の軽微な刺激により新生血管が損傷し、容易に出血する可能性があるため、ガーゼの交換等の処置を行う際の一般的な注意として設定した。
- (4) 一般的に褥瘡及び皮膚潰瘍の創部の新生肉芽はもろく、擦過等により容易に出血する可能性がある。また、本剤の有効成分であるアルプロスタジル アルファデクスには血小板凝集抑制作用、血流量増加作用があるので出血を助長することが考えられるため設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

記載なし

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗血小板剤 アスピリン チクロピジン シロスタゾール 血栓溶解剤 ウロキナーゼ 抗凝血剤 ヘパリン ワルファリン	これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。 観察を十分に行い、用量を調節するなど注意すること。	本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強することが考えられる。

(解説)

本剤の有効成分であるアルプロスタジル アルファデクスの薬理作用（血小板凝集抑制作用、血流量増加作用）から、出血傾向を増強する可能性が否定できないので併用注意として設定した。

(参考)

・使用成績調査での検討

プロスペクティブな連続調査方式による使用成績調査において「抗血小板剤、血栓溶解剤、又は抗凝血剤が併用された群」と「非併用群」における副作用発現状況について検討した。その結果、抗凝血剤併用群で非併用群に比し副作用発現率に有意差が認められたが、併用群での副作用の内容はAST、ALTの増加等の検査値異常3例及び投与部位疼痛1例であり、出血等の副作用は認められなかった。¹⁰⁾

該当併用薬の有無		症例数 (%)	副作用発現症例数 (%)	χ ² 検定
全 例		4041 (100)	78 (1.9)	—
抗血小板剤 シロスタゾール チクロピジン塩酸塩 サルボグレラート塩酸塩	無	3877 (95.9)	74 (1.9)	N.S.
	有	164 (4.1)	4 (2.4)	
血栓溶解剤 ウロキナーゼ	無	4037 (99.9)	78 (1.9)	N.S.
	有	4 (0.1)	0 (0.0)	
抗凝血剤 ワルファリンカリウム アルガトロバン等	無	3980 (98.5)	74 (1.9)	*
	有	61 (1.5)	4 (6.6)	

*: P<0.05、N.S.: 有意差なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査及び市販後調査において副作用集計の対象となった4,565例中101例（2.2%）に131件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは使用部位の疼痛26例（0.6%）、刺激感14例（0.3%）、出血13例（0.3%）、接触性皮膚炎8例（0.2%）等であった。（再審査終了時）

1) 重大な副作用

記載なし

2) その他の副作用

	0.1～1%未満	0.1%未満
使用部位	疼痛、刺激感、出血、 接触性皮膚炎	癢痒、熱感、発赤、落屑、浮腫、 滲出液増加

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(注) MedDRA/J (ICH国際医薬用語集日本語版) Ver. 5.1で作成。各副作用名はPT(基本語)で示した。

	承認時までの調査	承認時以降の調査	合計
調査症例数	524例	4041例	4565例
副作用発現症例数(%)	23例(4.39%)	78例(1.93%)	101例(2.21%)
副作用発現件数	29件	102件	131件
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
血液及びリンパ系障害	—	1例(0.02)	1例(0.02)
貧血	—	1件(0.02)	1件(0.02)
全身障害及び投与局所様態	19例(3.63)	49例(1.21)	68例(1.49)
投与部位反応	—	—	—
(滲出液増加)	—	1件(0.02)	1件(0.02)
(不良肉芽)	—	1件(0.02)	1件(0.02)
(過剰肉芽)	—	2件(0.05)	2件(0.04)
(潰瘍拡大)	—	1件(0.02)	1件(0.02)
投与部位出血	—	13件(0.32)	13件(0.28)
投与部位刺激感	7件(1.34)	7件(0.17)	14件(0.31)
投与部位疼痛	8件(1.53)	18件(0.45)	26件(0.57)
投与部位熱感	2件(0.38)	1件(0.02)	3件(0.07)
投与部位落屑	1件(0.19)	1件(0.02)	2件(0.04)
投与部位紅斑	2件(0.38)	1件(0.02)	3件(0.07)
投与部位湿疹	—	2件(0.05)	2件(0.04)
投与部位そう痒感	3件(0.57)	1件(0.02)	4件(0.09)
投与部位浮腫	1件(0.19)	—	1件(0.02)
投与部位膿瘍	—	1件(0.02)	1件(0.02)
投与部位感染	—	1件(0.02)	1件(0.02)
発熱	—	2件(0.05)	2件(0.04)
肝胆道系障害	—	1例(0.02)	1例(0.02)
肝機能異常	—	1件(0.02)	1件(0.02)
臨床検査	—	25例(0.62)	25例(0.55)
肝機能検査異常	—	3件(0.07)	3件(0.07)
AST(GOT)増加	—	3件(0.07)	3件(0.07)
ALT(GPT)増加	—	4件(0.10)	4件(0.09)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	9件(0.22)	9件(0.20)
γ-GTP増加	—	3件(0.07)	3件(0.07)
血中乳酸脱水素酵素増加	—	5件(0.12)	5件(0.11)
血中CPK増加	—	2件(0.05)	2件(0.04)
血中コレステロール減少	—	1件(0.02)	1件(0.02)
血清総蛋白減少	—	2件(0.05)	2件(0.04)
白血球数増加	—	3件(0.07)	3件(0.07)
血小板数増加	—	2件(0.05)	2件(0.04)
血中クレアチニン増加	—	1件(0.02)	1件(0.02)
血中クレアチニン減少	—	1件(0.02)	1件(0.02)
血中尿素増加	—	2件(0.05)	2件(0.04)
C-反応性蛋白増加	—	1件(0.02)	1件(0.02)
血圧低下	—	1件(0.02)	1件(0.02)
皮膚及び皮下組織障害	5例(0.95)	3例(0.07)	8例(0.18)
接触性皮膚炎	5件(0.95)	3件(0.07)	8件(0.18)
血管障害	—	1例(0.02)	1例(0.02)
低血圧	—	1件(0.02)	1件(0.02)

(再審査終了時の集計)

(3) 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

市販後の使用成績調査4,041例における背景別副作用発現率は次の通りである。¹⁰⁾

		症例数	副作用発現症例数	副作用発現率	χ^2 検定	
総 計		4041	78	1.9%	—	
性 別	男	2058	41	2.0%	N.S.	
	女	1983	37	1.9%		
年 齢	15歳未満	149	1	0.7%	N.S.	
	15～64歳	1508	29	1.9%		
	65歳以上	2384	48	2.0%		
入院・外来	入 院	2053	43	2.1%	N.S.	
	入院⇔外来	310	7	2.3%		
	外 来	1676	28	1.7%		
	不 明	2	0	0.0%	—	
過敏体質	無	3712	68	1.8%	N.S.	
	有	82	3	3.7%		
	不 明	247	7	2.8%		—
合併症	無	2205	31	1.4%	*	
	有	1833	47	2.6%		
	不 明	3	0	0.0%	—	
	内 訳	肝 臓	192	6	3.1%	—
		腎 臓	308	11	3.6%	
心 臓		556	14	2.5%		
疾 患	褥 瘡	1842	31	1.7%	N.S.	
	熱傷潰瘍	435	9	2.1%		
	糖尿病性潰瘍	263	7	2.7%		
	下腿潰瘍	415	15	3.6%		
	術後潰瘍	577	8	1.4%		
	その他	509	8	1.6%		
使用前重症度	軽 度	1607	13	0.8%	***	
	中等症	1869	53	2.8%		
	高 度	559	12	2.1%		
	不 明	6	0	0.0%		—
初発・再発	初 発	3349	63	1.9%	N.S.	
	再 発	504	10	2.0%		
	不 明	188	5	2.7%		—
併用薬	無	1716	24	1.4%	*	
	有	2325	54	2.3%		
	内 訳	潰瘍治療剤	918	27	2.9%	—
		抗血小板剤	164	4	2.4%	
		血栓溶解剤	4	0	0.0%	
		抗凝血剤	61	4	6.6%	
		血管拡張剤	287	5	1.7%	
		皮膚潰瘍外用剤	238	5	2.1%	
		血圧降下剤	160	1	0.6%	
併用療法	無	2696	45	1.7%	N.S.	
	有	1345	33	2.5%		

* : P<0.05、*** : P<0.001、N.S. : 有意差なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤は動物での抗原性試験で特異抗体の産生は認められていないが、本剤と同一成分である「注射用プロスタンディン20」でアナフィラキシー様症状・発疹・瘙痒等アレルギー様症状の副作用報告があり、本剤も動物実験の経皮投与において血中への移行がみられることから、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

記載なし

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投与しないこと。
〔アルプロスタジルには子宮収縮作用が認められている。²⁴⁾〕

(解説)

妊娠ラットに³H-PGE₁・¹⁴C-CDを静脈内投与したとき胎児への移行率は低く、またラットとウサギの生殖発生毒性試験においても催奇形作用は認められなかったが、ラット摘出子宮筋に対してPGE₁・CDをPGE₁として $2 \times 10^{-8} \sim 10^{-5}$ g/mL投与で収縮作用が報告されており、本剤も動物実験の経皮投与において血中への移行がみられることから投与禁忌である。なお、現在まで本剤の妊婦使用例は報告されていない。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼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)。

(解説)

小児（15歳未満）への本剤使用例は少なく、安全性が確立されていないことから設定した。本剤の市販後の調査において、小児への投与は149例報告されており、副作用の発現率は0.7%（1/149例）である。5歳児に軽微な投与部位出血が1例発現しているが、投与中止により回復しており、現在のところ小児等で特に問題は認められていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

記載なし

13. 過量投与

記載なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(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潰瘍面を消毒・清拭後、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) 外用剤を適用する際の一般的な注意として設定した。

(2) 本剤は眼科用剤でないことから誤用されないように設定した。

15. その他の注意

記載なし

16. その他

記載なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

軟膏剤での試験は実施していないが、注射剤でのPGE₁・CDの一般薬理作用について検討し、以下の結果を得ている。²⁴⁾

- (1) 一般症状として、下痢、嘔吐等の胃腸管への作用とともに、鎮静症状が認められた（イヌ）。
- (2) 中枢神経系に対しては麻酔延長作用が認められるが、鎮痛作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用は認められなかった（マウス）。急性脳波では皮質の紡錘波の頻発を伴う徐波パターンが出現した（ウサギ）。脊髄反射に対しては多シナプス反射には影響がなく、単シナプス反射を抑制した（ネコ）。体温は皮下投与により下降した（ラット）。
- (3) 循環器系に対しては降圧作用が認められ（イヌ、ウサギ、ラット）、その作用はatropine、diphenhydramine、propranololの前処置による影響を受けなかった。
心臓に対しては心拍出量、心筋収縮力が増加し、左心室内圧、末梢抵抗は低下した（イヌ）。ウサギ摘出心臓では著明な冠血流量の増加が認められ、心拍数、心筋収縮力は軽度に増加した（*in vitro*）。
- (4) モルモット摘出腸管平滑筋に対して収縮反応を示すが、結腸輪状筋に対しては、一過性の収縮後弛緩作用を示した（*in vitro*）。
ウサギ摘出大動脈では収縮作用が認められ、腸間膜動脈ではKClでtensionをかけた条件では、低濃度で弛緩作用、高濃度で収縮作用が認められた（*in vitro*）。
モルモット摘出気管支平滑筋に対しては弛緩作用を示し、propranololによる影響を受けなかった（*in vitro*）。
ラット摘出子宮平滑筋に対しては収縮作用を示すが（*in vitro*）、妊娠動物に静脈内投与した場合、子宮運動はラットで亢進、ウサギで抑制が観察された。
- (5) 腎機能に対しては尿量とNa排泄量の減少が認められた（ラット）。
- (6) 血管透過性はウサギでは著明に亢進するが、ラットでは用量に依存した反応は認められなかった。
- (7) モルモット下腹部神経輪精管標本の神経刺激及び経壁刺激による反応は低濃度で抑制、高濃度で増強が認められた（*in vitro*）。
- (8) α -cyclodextrinにはほとんど作用は認められず、PGE₁・CDとPGE₁の薬理作用に差異は認められなかった。

2. 毒性

軟膏剤での試験は実施していないが、注射剤でのPGE₁・CDの毒性を以下に記載する。

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験（LD₅₀、mg/kg）²⁵⁾

動物 経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	6200 (186.0)	7000 (210.0)	7600 (228.0)	7600 (228.0)
皮下	880 (26.4)	970 (29.1)	660 (19.8)	620 (18.6)
腹腔内	660 (19.8)	750 (22.5)	830 (24.9)	830 (24.9)
静脈内	700 (21.0)	730 (21.9)	640 (19.2)	700 (21.0)
動脈内	—	—	720 (21.6)	690 (20.7)

() 内はPGE₁量

中毒症状：呼吸抑制、自発運動の減少、正向反射の消失、立毛、下痢、臍部・耳介・口腔周囲の紅潮が認められた以外に特異な症状はなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

- ①ラットにPGE₁・CDをPGE₁として1 μ g、10 μ g、100 μ g、1mg及び10mg/kgを30日間静脈内及び腹腔内投与した試験で、10mg/kg投与群で心筋の壊死及び細胞浸潤、肺臓の肺胞上皮の剥離及び肺胞内の大型泡沫細胞の出現、腎臓のネフローゼ様変化、雄性生殖器の退行性変化等が認められたが、1mg/kg以下の投与群では著変は認められなかった。これらの変化のうち、腎臓のネフローゼ様変化は大量の α -シクロデキストリンに起因するものと考えられた。²⁶⁾
- ②雌雄ビーグル犬にPGE₁・CDをPGE₁として1ng、10ng、100ng、1 μ g/kg/分で毎日6時間、30日にわたり後肢動脈より持続投与した試験で、投与期間中における死亡例はなく、投与局所における腫張を伴った筋肉の炎症性反応以外に著明な異常所見は得られなかった。投与側後肢では100ng及び1 μ g/kg/分の投与群で、大腿二頭筋、大腿四頭筋にまで結合組織の増生が認められ、最大安全量は10ng/kg/分であると推定された。²⁷⁾

2) 慢性毒性試験

ラットにPGE₁・CDをPGE₁として1 μ g、10 μ g、50 μ g、100 μ g及び1mg/kgを180日間腹腔内に連続投与した試験で、10 μ g/kg以上の投与群でA/G比の低下、100 μ g/kg以上の投与群で副腎重量の増加、1mg/kg投与群では雄性生殖器の退行性変化は認められているが、他には著変は認められなかった。²⁸⁾

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

交配前、交配期間中の雌雄ラット及び妊娠初期の母体にPGE₁・CDをPGE₁として0.002、0.02、0.2mg/kg腹腔内投与した試験で、雌ラットでは0.02mg/kg以下の投与群では何ら影響は認められなかったが、0.2mg/kg群では着床数(率)の軽度の減少とそれに伴った生胎児数の軽度の減少が認められた。雄ラットでは0.2mg/kg群において、摂餌量の減少及び体重増加の抑制が認められたが、精巣及び精巣上体の組織学的所見では異常が認められず、交尾能力及び授胎能力にも何等影響は認められなかった。²⁹⁾

2) 器官形成期投与試験

- ①妊娠ラットの器官形成期にPGE₁・CDをPGE₁として0.02、0.2、2、5mg/kgを静脈内投与した試験で、母体では5mg/kg群において投与開始時(妊娠7日目)より開腹時(妊娠20日目)まで体重増加の抑制が認められた。妊娠期間中の摂餌量の減少は、2及び5mg/kg群で認められたが、妊娠期間中を通じての総摂餌量の減少は5mg/kg群でのみ認められた。胎児に対しては5mg/kg群で軽度の発育抑制が認められたのみであり、出生児(F₁)の発育や機能、情動性、学習能、生殖能力等には影響が認められなかった。³⁰⁾
- ②妊娠ウサギにPGE₁・CDをPGE₁として0.02、0.2、2、5mg/kgを妊娠6日目から18日目まで静脈内投与し、妊娠29日目に母体を剖検し、胎児について検査を行った試験で、一般症状としては2mg/kg以上投与群で投与直後に呼吸数の増加が認められ、数分後より自発運動が低下して鎮静状態を示し、ついで腹臥状態となった。妊娠期間中の母体の死亡例は認められず、剖検所見でもPGE₁・CD投与の影響は認められなかった。胎児の観察所見において、5mg/kg投与群で胎児死亡率の軽度の増加が認められたが、2mg/kg以下では異常所見は認められなかった。³¹⁾

3) 周産期及び授乳期投与試験

妊娠ラットにPGE₁・CDをPGE₁として0.02、0.2、2、5mg/kgを妊娠17日目から分娩後20日目まで約26日間静脈内投与し、母体を自然分娩させ、母体と次世代について観察した試験において、母体では0.2及び5mg/kg群で体重増加の抑制が認められた。母体の分娩所見では5mg/kg群でのみ生産児率と分娩率の軽度の低下が認められたが、他に影響は認められず、出生児の外表面異常も認められなかった。哺育期間中の観察でも異常は認められなかった。出生時の児の体重、生後4日目までの死亡率等において影響はみられず、離乳以後も順調に発育した。³²⁾

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

ラット亜急性毒性試験（静脈内及び腹腔内投与、30日間）、イヌ亜急性毒性試験（動脈内持続投与6時間/日、30日間）及びラット慢性毒性試験（腹腔内投与、180日間）の休薬試験において、体重減少をはじめモルヒネ型ならびにバルビタール型禁断症状は全く認められなかったこと、本剤の血中半減期（動脈内投与0.39分、静脈内投与0.33分）が非常に短く血中からの消失が速やかであること等より、本剤が薬物依存性を有する可能性はきわめて少ないものと推察されたので実施しなかった。

2) 抗原性試験

マウス、モルモットにPGE₁・CDを静脈内、腹腔内、皮下投与で感作し、誘発試験を行ったが、アナフィラキシー症状はみられず、また、感作ウサギの血清での沈降反応及びPCA反応はいずれも陰性で、抗原性は認められなかった。²⁵⁾

3) 変異原性試験

微生物（サルモネラ菌）を用いる復帰突然変異試験、哺乳類（チャイニーズハムスター）細胞を用いる突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラットにおける小核試験のいずれにおいても変異原性は認められなかった。³³⁾

4) がん原性試験

本剤は生体内の生理活性物質であり、消失が極めて速やかであること、変異原性試験の結果がいずれも陰性であったことから実施しなかった。

5) 局所刺激性試験

ウサギ仙棘筋にPGE₁・CDをPGE₁として0.625、1.25、2.5及び5mg/mL生理食塩液を筋注した試験で、1.25mg以下投与群では投与後2日目に軽度の炎症反応が認められているが、7日目には消失した。2.5mg以上の高用量群では、陽性対照の1.5、3、6%酢酸溶液と同様に筋繊維の壊死を含む高度の障害が投与2日目に認められた。この障害は7日後にも認められているが、その領域は縮小し、3%及び6%酢酸溶液投与群よりも回復が早いことを示していた。²⁵⁾

6) 軟膏剤での局所刺激性試験

①皮膚感作性

モルモット頸背部皮膚を用いBuehler法及びMaximization法により実施した皮膚感作性試験で、皮膚反応は認められなかった。²⁾

②皮膚光感作性

モルモット頸背部皮膚を用いAdjuvant and Strip法により実施した皮膚光感作性試験で、皮膚反応は認められなかった。²⁾

③皮膚光毒性

モルモット背部皮膚を用い紫外線照射を行った皮膚光毒性試験で、皮膚反応は認められなかった。²⁾

④皮膚一次刺激性

ウサギ背部皮膚を用いた本剤及び本剤の分解物であるPGA₁溶液による皮膚一次刺激性試験で、皮膚反応は認められなかった。²⁾

⑤皮膚累積刺激性

ウサギ背部皮膚に2週間塗布した皮膚累積刺激性試験で、30 μ g/g軟膏において6例中1例に実験初期に軽度の紅斑が認められたが、明確な刺激性を示さなかった。²⁾

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（3年）。（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

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

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

プロスタンディン軟膏0.003%：（チューブ入）10g、30g、10g×10本、30g×10本

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：注射用プロスタンディン20、注射用プロスタンディン500

同効薬：リゾチーム塩酸塩、ブクラデシンナトリウム、トレチノイントコフェリル、
精製白糖・ポビドンヨード、トラフェルミン（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

1979年8月27日「国内開発」

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

（旧販売名）プロスタンディン軟膏

製造承認年月日：1997年7月2日（販売名変更に伴い2006年9月承認を整理）

承認番号：20900AMZ00523000

プロスタンディン軟膏0.003%

製造承認年月日：2005年5月20日（販売名変更による）

承認番号：21700AMZ00622000

9. 薬価基準収載年月日

プロスタンディン軟膏0.003%：2005年12月16日（販売名変更の薬価基準収載）

（旧販売名）プロスタンディン軟膏：1997年9月12日（2006年8月31日経過措置期間終了）

10. 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

該当しない

11. 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：2005年3月17日

『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

12. 再審査期間

6年：1997年7月2日～2003年7月1日（再審査終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

販売名	HOT(9桁) 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
プロスタンディン軟膏 0.003%	106683801	2699705M1038	620003256

15. 保険給付上の注意

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

プロスタンディン軟膏の保険適用上の取扱い

- (1) 本製剤の使用上の注意において、「原則として大量投与（1日塗布量として10gを超える）を避けること」とされていることから、本製剤の1日塗布量は、原則として10gまでとすること。
- (2) 本製剤の使用上の注意において、「本剤による治療は保存的治療であることに留意し、約8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」とされていることから、本製剤の投与期間は、原則として8週間までとすること。

平成9年9月12日保険発第119号 厚生省保険局医療課長通知

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 須貝 哲郎 : 皮膚, **32** (2) : 213, 1990
- 2) 穂本 晃 ほか: 小野薬品工業社内資料-1 (局所刺激性試験)
- 3) 今村 貞夫 ほか: 臨床医薬, **9** (12) : 2873, 1993
- 4) 相模 成一郎 ほか: 新薬と臨床, **40** (4) : 772, 1991
- 5) 今村 貞夫 ほか: 臨床医薬, **10** (1) : 127, 1994
- 6) 堀 嘉昭 ほか: 西日本皮膚科, **56** (3) : 595, 1994
- 7) 石橋 康正 ほか: 臨床医薬, **9** (12) : 2893, 1993
- 8) 新城 孝道 ほか: 臨床医薬, **10** (1) : 103, 1994
- 9) 高橋 伸也 ほか: 臨床医薬, **10** (1) : 113, 1994
- 10) プロスタンディン軟膏 再審査結果の概要 (2005年5月): 小野薬品工業社内資料-2
- 11) 白地 孝光 ほか: 西日本皮膚科, **56** (3) : 499, 1994
- 12) 松本 亮二 ほか: 現代医療, **29** (増Ⅲ) : 2234, 1997
- 13) 松本 亮二 ほか: Life Sciences, **53** (11) : 893, 1993
- 14) 杠 俊介 ほか: Eur. J. Plast. Surg., **22** : 225, 1999
- 15) 小野 一郎 ほか: Progress in Medicine, **14** (9) : 2506, 1994
- 16) 樋口 潤哉 ほか: 小野薬品工業社内資料-3 (吸収・分布・代謝・排泄: ラット)
- 17) Golub M. et al. : J. Clin. Invest., **56** : 1404, 1975
- 18) Judis J. : J. Pharm. Sci., **70** (8) : 945, 1981
- 19) 藤本 啓明 ほか: 小野薬品工業社内資料-4 (蛋白結合率、乳汁移行率、代謝酵素への作用)
- 20) 宮本 積 ほか: 現代医療, **10** (5) : 589, 1978
- 21) 石井 権二 ほか: 小野薬品工業社内資料-5 (代謝物の薬理活性)
- 22) Cawello W. et al. : VASA, **28** (Suppl. 54) : 17, 1999
- 23) Chiang T. S. et al. : Arch. Ophthalmol., **88** : 418, 1972
- 24) 川崎 晃義 ほか: 応用薬理, **17** (5) : 859, 1979
- 25) 松岡 康夫 ほか: 現代医療, **10** (6) : 705, 1978
- 26) 松岡 康夫 ほか: 現代医療, **10** (7) : 869, 1978
- 27) 松岡 康夫 ほか: 現代医療, **10** (9) : 1217, 1978
- 28) 松岡 康夫 ほか: 現代医療, **10** (8) : 1091, 1978
- 29) 市川 祐三 ほか: 現代医療, **10** (6) : 719, 1978
- 30) 市川 祐三 ほか: 現代医療, **10** (7) : 909, 1978
- 31) 市川 祐三 ほか: 現代医療, **10** (8) : 1083, 1978
- 32) 市川 祐三 ほか: 現代医療, **10** (7) : 928, 1978
- 33) Leuschner J. : UCB社 社内資料 (変異原性試験)

2. その他の参考文献

- 1) 森崎 清一郎 : 皮膚, **35** (増15) : 210, 1993 (組織酸素分圧への影響)

3. 問い合わせ窓口

小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪府中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190 FAX 06-6263-5806

受付時間 9:00~17:00 (土日・祝日・会社休日を除く)

医療関係者向けホームページ

URL <https://www.ono.co.jp/>

XII. 参考資料

主な外国での発売状況（2012年7月末現在）

「プロスタンディン軟膏0.003%」は海外では発売されていないが、適応症・投与経路の異なる同一成分薬の「注射用プロスタンディン20」は発売されている。

〈参考〉

1. 同一成分薬（アルプロスタジル アルファデクス）の本邦と同様の効能・効果での発売状況

適応：慢性動脈閉塞症（PAOD）、バージャー病（TAO）、振動病（VD）、血行再建（VR）、
動脈管依存性先天性心疾患（PDA）、術中低血圧維持・術中異常高血圧（PBP）、
褥瘡・皮膚潰瘍（OI）

国名	販売名	適応	承認年月	発売年月	含量
参考 日本	注射用 プロスタンディン	PAOD(動注)	1979年 8月	1979年10月	20 μ g/A
		VD、VR(静注)	1982年12月	—	
	注射用 プロスタンディン20	PAOD(静注)	1987年 5月	—	
		PDA(静注)	2003年10月	—	
		(販売名変更)	2005年 2月	2005年 7月	20 μ g/Vial
プロスタンディン 注射用20 μ g	(販売名変更)	2006年 3月	2006年 8月		
注射用 プロスタンディン500	PBP	2012年 2月	2012年 7月		
プロスタンディン 点滴静注用500 μ g	(販売名変更)	1987年 3月	1987年 9月	500 μ g/Vial	
台湾	Promostan	PAOD VR	1982年 4月 1985年 2月	1985年 5月	20 μ g/Vial
韓国	東亞 Prostandin	PAOD VD、VR	1985年 1月 1996年 5月	1986年 1月 —	20 μ g/A
ドイツ	Prostvasin	PAOD (動注) PAOD (静注) (用量追加)	1984年11月 1986年 7月 1993年 8月	1985年 4月 — 1996年	20 μ g/A 40 μ g/Vial
ルクセンブルク	Prostvasin	PAOD	1987年 1月	1987年 3月	20 μ g/A
ブルガリア	Prostvasin	PAOD	1991年 1月	1991年 3月	20 μ g/A
チェコ共和国	Prostvasin	PAOD	1990年 2月	1990年 2月	20 μ g/A
パキスタン	Prostvasin	PAOD	1990年 5月	1991年 3月	20 μ g/A
ロシア共和国	Vasaprostan	PAOD (用量追加)	1990年10月 2008年 2月	1990年12月 2008年	20 μ g/A 60 μ g/A
ウクライナ	Vasaprostan	PAOD	1990年10月	1990年12月	20 μ g/A
オーストリア	Prostvasin	PAOD	1991年 3月	1991年 3月	20 μ g/A
ポーランド	Prostvasin	PAOD (用量追加)	1992年 7月 1999年 7月	1992年 9月 2000年	20 μ g/A 60 μ g/Vial
アルゼンチン	Prostvasin	PAOD	1992年 9月	1995年 9月	20 μ g/A
イタリア	Prostvasin	TAO (用量追加) PAOD	1993年 2月 1999年 9月 2001年 6月	1993年 5月 1999年 —	20 μ g/A 60 μ g/Vial

国名	販売名	適応	承認年月	発売年月	含量
イタリア	Alprostar	TAO PAOD (用量追加)	1993年 3月 2002年 8月 2004年12月	1993年 6月 — 2005年 1月	20 μ g/Vial 60 μ g/Vial
ヨルダン	Prostvasin	PAOD	1993年 4月	1994年 4月	20 μ g/A
スロバキア共和国	Prostvasin	PAOD	1993年 7月	1993年 7月	20 μ g/A
エジプト	Prostvasin	PAOD	1993年 7月	1993年10月	20 μ g/A
ハンガリー	Prostvasin	PAOD	1993年 9月	2008年	20 μ g/A
中国	Prostvasin	PAOD	1994年 1月	1994年	20 μ g/A
フィリピン	Prostvasin	PAOD	1995年12月	1996年	20 μ g/A
スペイン	Sugiran	PAOD	1996年 9月	1997年 1月	20 μ g/Vial
ウズベキスタン	Vasaprostan	PAOD	1996年 7月	1996年 9月	20 μ g/A
ポルトガル	Vasoprost	PAOD	1998年 1月	1998年	20 μ g/Vial
レバノン	Prostvasin	PAOD	1997年12月	1999年	20 μ g/A
ブラジル	Prostvasin	PAOD	1999年 3月	2000年	20 μ g/A
リトアニア	Vasaprostan	PAOD	1999年 9月	2000年	20 μ g/A
モルドバ	Vasaprostan	PAOD	1999年11月	2000年	20 μ g/A
ラトビア	Vasaprostan	PAOD	1999年12月	2000年	20 μ g/A
アルメニア	Vasaprostan	PAOD	2001年11月	2001年	20 μ g/A
シリア	Prostvasin	PAOD	2003年 4月	2004年	20 μ g/A
キルギスタン	Vasaprostan	PAOD	2003年 7月	2003年	20 μ g/A
イエメン	Prostvasin	PAOD	2005年 3月	2007年	20 μ g/A
リビア	Prostvasin	PAOD	2005年 8月	2004年	20 μ g/A
サウジアラビア	Prostvasin	PAOD	2006年 5月	2007年	20 μ g/A
ルーマニア	Vasaprostan	PAOD	2006年 6月	2007年	20 μ g/A

販売会社：Prostvasin・Vasaprostan〔UCB〕
 Sugiran・Vasoprost〔Esteve〕、
 Alprostar〔Recordati〕
 Promostan〔中国化学製薬（CCPC）〕
 東亜Prostandin〔東亜（Dong-A）製薬〕

2. 〈陰莖海綿体内投与〉の「男性勃起機能不全（ED）」での発売状況（2011年8月現在）

国名	販売名	適応	承認年月	発売年月	剤形・含量
(参考)日本	注射用 プロスタンデイン20	勃起障害の 診断	2011年 2月	—	20 μ g/Vial
フランス	Edex	EDの治療	1997年 4月	1997年10月	10/20 μ g /Cart
米国	Edex	EDの治療	1998年 7月	1998年10月	10/20/40 μ g /Cart
英国	Viridal Duo	EDの 検査・治療	1997年 5月 1998年10月	1997年 9月 1999年 1月	10/20 μ g /Cart 40 μ g /Cart
アイルランド	Viridal Duo	EDの 検査・治療	1997年11月 1999年 3月	1998年 2月 1999年 9月	10/20 μ g /Cart 40 μ g /Cart
ドイツ	Viridal	EDの 検査・治療	1998年 2月 2000年 3月	1998年 3月 2002年 7月	10/20 μ g /Cart 40 μ g /Cart

Cart：カートリッジ

販売会社：Edex・Viridal・Viridal Duo〔UCB〕

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし