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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

プロスタグランジンE_1製剤

褥瘡、皮膚潰瘍治療剤

アルプロスタジル　アルファデクス軟膏

プロスタンディン®軟膏 0.003%

PROSTANDIN® OINTMENT

剤形	軟膏剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	1g 中　日局アルプロスタジル　アルファデクスをアルプロスタジルとして 30μg 含有する。
一般名	和名：アルプロスタジル　アルファデクス（JAN、日局） 洋名：Alprostadil　Alfadex（JAN、日局） alprostadil（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：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） 販売開始年月日：1997 年 10 月 16 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	発　売　元：科研製薬株式会社 製造販売元：ダイト株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 Ｔ　Ｅ　Ｌ：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス：https://www.kaken.co.jp/

本 IF は 2026 年 11 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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

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）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り，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IF と略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会が IF の位置付け，IF 記載様式，IF 記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた．

IF 記載要領 2008 以降，IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版の IF は，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，IF 記載要領 2018 が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2．IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し，医師・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造販売又は販売に携わる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．

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供された IF は，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，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．IF の提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3．IF の利用にあたって

電子媒体の IF は，PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 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利用者自らが内容を充実させ，IF 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，IF が改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.５．臨床成績」や「XII．参考資料」，「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り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

IF を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いただきたい．IF は日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 1
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1) 承認条件 2
(2) 流通・使用上の制限事項 2
６．ＲＭＰの概要 2
Ⅱ．名称に関する項目 3
１．販売名 3
(1) 和　　名 3
(2) 洋　　名 3
(3) 名称の由来 3
２．一般名 3
(1) 和名（命名法） 3
(2) 洋名（命名法） 3
(3) ステム 3
３．構造式又は示性式 3
４．分子式及び分子量 3
５．化学名（命名法）又は本質 3
６．慣用名、別名、略号、記号番号 3
Ⅲ．有効成分に関する項目 4
１．物理化学的性質 4
(1) 外観・性状 4
(2) 溶解性（各種溶媒に対する溶解度） 4
(3) 吸湿性 4
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 4
(5) 酸塩基解離定数 4
(6) 分配係数 4
(7) その他の主な示性値 4
２．有効成分の各種条件下における安定性 5
(1) 各種条件下における安定性 5
(2) 強制分解による生成物 5
３．有効成分の確認試験法、定量法 5
Ⅳ．製剤に関する項目 6
１．剤形 6
(1) 剤形の区別 6
(2) 製剤の外観及び性状 6
(3) 識別コード 6
(4) 製剤の物性 6
(5) その他 6
２．製剤の組成 6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 6
(2) 電解質等の濃度 6
(3) 熱量 6
３．添付溶解液の組成及び容量 6
４．力価 6
５．混入する可能性のある夾雑物 6
６．製剤の各種条件下における安定性 7
７．調製法及び溶解後の安定性 7
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
９．溶出性 9
10．容器・包装 9
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 9
(2) 包装 9
(3) 予備容量 10
(4) 容器の材質 10
11．別途提供される資材類 10
12．その他 10
Ⅴ．治療に関する項目 11
１．効能又は効果 11
２．効能又は効果に関連する注意 11
３．用法及び用量 11
(1) 用法及び用量の解説 11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 11
４．用法及び用量に関連する注意 12
５．臨床成績 13
(1) 臨床データパッケージ 13
(2) 臨床薬理試験 13
(3) 用量反応探索試験 13
(4) 検証的試験 14
(5) 患者・病態別試験 16
(6) 治療的使用 16
(7) その他 17
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 18
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 18
２．薬理作用 18
(1) 作用部位・作用機序 18
(2) 薬効を裏付ける試験成績 19
(3) 作用発現時間・持続時間 24
Ⅶ．薬物動態に関する項目 25
１．血中濃度の推移 25
(1) 治療上有効な血中濃度 25
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 25
(3) 中毒域 25
(4) 食事・併用薬の影響 25
２．薬物速度論的パラメータ 25
(1) 解析方法 25
(2) 吸収速度定数 25
(3) 消失速度定数 25
(4) クリアランス〈外国人データ〉 26
(5) 分布容積 26
(6) その他 26
３．母集団（ポピュレーション）解析 26
(1) 解析方法 26
(2) パラメータ変動要因 26
４．吸収 26
５．分布 26
(1) 血液－脳関門通過性 26
(2) 血液－胎盤関門通過性 26
(3) 乳汁への移行性 27
(4) 髄液への移行性 27
(5) その他の組織への移行性 27
(6) 血漿蛋白結合率 28

6．代謝 28
(1) 代謝部位及び代謝経路 28
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 29
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 29
7．排泄 29
8．トランスポーターに関する情報 29
9．透析等による除去率 29
10. 特定の背景を有する患者 29
11. その他 29
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 30
1．警告内容とその理由 30
2．禁忌内容とその理由 30
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 30
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 30
5．重要な基本的注意とその理由 31
6．特定の背景を有する患者に関する注意 32
(1) 合併症・既往歴等のある患者 32
(2) 腎機能障害患者 32
(3) 肝機能障害患者 32
(4) 生殖能を有する者 32
(5) 妊婦 33
(6) 授乳婦 33
(7) 小児等 33
(8) 高齢者 33
7．相互作用 33
(1) 併用禁忌とその理由 33
(2) 併用注意とその理由 33
8．副作用 34
(1) 重大な副作用と初期症状 34
(2) その他の副作用 34
9．臨床検査結果に及ぼす影響 37
10. 過量投与 37
11. 適用上の注意 37
12. その他の注意 37
(1) 臨床使用に基づく情報 37
(2) 非臨床試験に基づく情報 37
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 38
1．薬理試験 38
(1) 薬効薬理試験 38
(2) 安全性薬理試験 38
(3) その他の薬理試験 38
2．毒性試験 39
(1) 単回投与毒性試験 39
(2) 反復投与毒性試験 39
(3) 遺伝毒性試験 39
(4) がん原性試験 39
(5) 生殖発生毒性試験 40
(6) 局所刺激性試験 40
(7) その他の特殊毒性 41
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 42
1．規制区分 42
2．有効期間 42
3．包装状態での貯法 42
4．取扱い上の注意 42
5．患者向け資材 42
6．同一成分・同効薬 42
7．国際誕生年月日 42
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 42
9．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 42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 43
11. 再審査期間 43
12. 投薬期間制限に関する情報 43
13. 各種コード 43
14. 保険給付上の注意 43
ⅩⅠ. 文献 44
1．引用文献 44
2．その他の参考文献 44
ⅩⅡ. 参考資料 45
1．主な外国での発売状況 45
2．海外における臨床支援情報 45
ⅩⅢ. 備考 46
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 46
(1) 粉砕 46
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 46
2．その他の関連資料 46
(1) GS1 コード 46

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

褥瘡及び皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、術後潰瘍等）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[1]。

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。そしてその一方で、局所の循環を改善する外用剤が望まれていた。

1997年に上市されたプロスタンディン®軟膏は、生理活性物質プロスタグランジンE_1（PGE_1）の外用剤である。小野薬品工業株式会社はPGE_1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（α-シクロデキストリン：α-CD）で包接することにより安定化に成功した。PGE_1は末梢血管拡張作用、血小板凝集抑制作用等を有し[2]、慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍等の治療薬として既にプロスタンディン®注射用20μg*が使用されている（注射用プロスタンディン®20から販売名変更が承認された）。本剤は潰瘍部位の局所血流を改善することにより、創傷治癒過程を賦活させる作用機序を有する外用剤として褥瘡及び皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、術後潰瘍）に効能・効果が認められたものである。その後、添加剤（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及び安全性が確認された結果、2005年3月17日に再審査を終了した。

なお、本剤は2005年5月に「プロスタンディン®軟膏」から「プロスタンディン®軟膏0.003%」に販売名変更が承認されている。

また、2026年11月20日付で本剤の製造販売承認は小野薬品工業株式会社からダイト株式会社へ承継され、科研製薬株式会社に販売が移管された。

*注射用アルプロスタジル　アルファデクスは2018年12月1日付で小野薬品工業株式会社から丸石製薬株式会社へ製造販売承認を承継済みである。

２．製品の治療学的特性

(1) 生理活性物質プロスタグランジンE_1の外用剤である。
（「**Ⅰ．概要に関する項目　１．開発の経緯**」の項参照）

(2) 皮膚血流が増加した。（ラット[3]）
（「**Ⅵ．薬効薬理に関する項目　２．(2) 1) 皮膚血流増加作用（ラット）**」の項参照）

(3) 創傷治癒を促進した。（ミニブタ[3]、ウサギ[4]）
（「**Ⅵ．薬効薬理に関する項目　２．(2) 6) 創傷治癒促進作用（ミニブタ、ウサギ）**」の項参照）

(4) 肉芽組織形成及び表皮形成を促進した。（ウサギ[4]、*in vitro*[3,5]）
（「**Ⅵ．薬効薬理に関する項目　２．(2) 4) 肉芽組織形成促進作用（ウサギ）**、5) **表皮形成促進作用（*in vitro*）**」の項参照）

(5) 承認時の臨床試験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）
（「**Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　８．副作用**」の項参照）
電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

３．製品の製剤学的特性

(1) 白色～白色半透明の均質な軟膏である。
（「**Ⅳ．製剤に関する項目　１．剤形**」の項参照）

(2) 最後まで出しやすくするため、チューブの首元に凹み加工を施している。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	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（「**Ⅹ．管理的事項に関する項目　14．保険給付上の注意**」の項参照）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和　　名
プロスタンディン®軟膏 0.003%

(2) 洋　　名
PROSTANDIN® OINTMENT 0.003%

(3) 名称の由来
Prostaglandin より命名

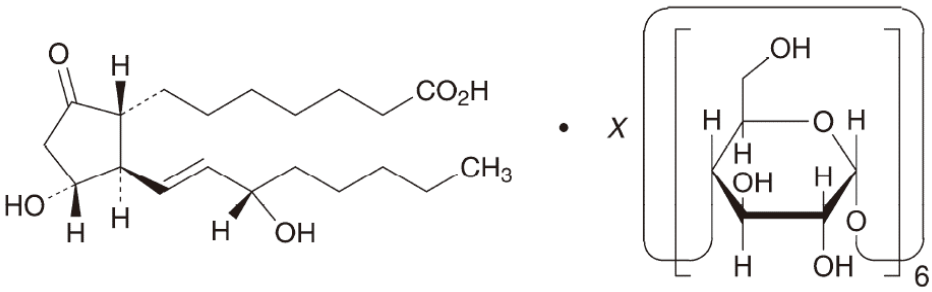
２．一般名

(1) 和名（命名法）
アルプロスタジル　アルファデクス（JAN、日局）

(2) 洋名（命名法）
Alprostadil Alfadex（JAN、日局）
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：$C_{20}H_{34}O_5$・$x C_{36}H_{60}O_{30}$
分子量：354.48（アルプロスタジルとして）

５．化学名（命名法）又は本質
7-{(1*R*,2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-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：PGE_1・α-CD 軟膏、PGE_1・CD 軟膏

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

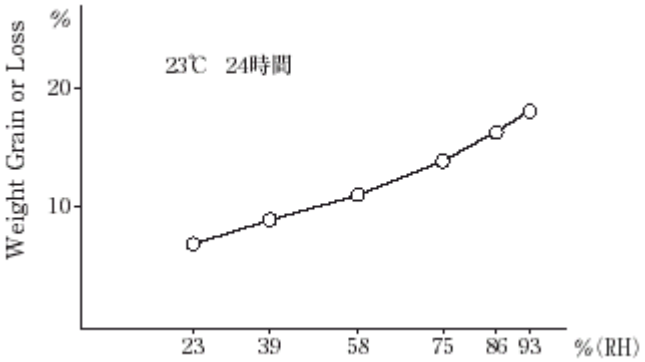
本品は白色の粉末である。

(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（PGE_1）の融点：114～118℃

(5) 酸塩基解離定数

アルプロスタジル（PGE_1）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〔α〕$^{20}_{D}$：+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。

2．有効成分の各種条件下における安定性

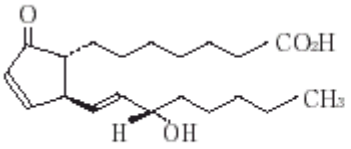
(1) 各種条件下における安定性

条件 / 項目	開始時	50℃ ｼﾘｶｹﾞﾙ 密栓 遮光	40℃ ｼﾘｶｹﾞﾙ 密栓 遮光	23℃ ｼﾘｶｹﾞﾙ 密栓 遮光	5℃ ｼﾘｶｹﾞﾙ 密栓 遮光	23℃ 75%RH 遮光	23℃ 93%RH 遮光	陽光ﾗﾝﾌﾟ 1800lx	直射日光 (4～5月)
期間		1箇月	2箇月	16箇月	27箇月	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

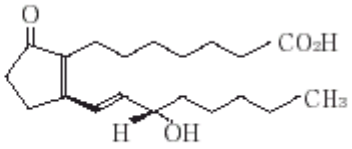
定量値は開始時の量を100%として表した。

(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

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「アルプロスタジル　アルファデクス」の確認試験法による

定量法：日本薬局方「アルプロスタジル　アルファデクス」の定量法による

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別
軟膏剤

(2) 製剤の外観及び性状
白色～白色半透明の均質な軟膏

(3) 識別コード
該当しない

(4) 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。

(5) その他
該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1g 中 日局アルプロスタジル　アルファデクスをアルプロスタジルとして 30μg 含有する。
添加剤	ゲル化炭化水素（基剤）、乳糖水和物

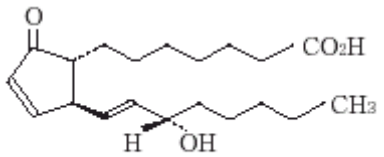
(2) 電解質等の濃度
該当しない

(3) 熱量
該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量
該当しない

４．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。

５．混入する可能性のある夾雑物



プロスタグランジンA1

6．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箇月	24箇月	36箇月
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箇月	2箇月
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。

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

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PGE_1の定量値を測定。（ただし消毒液は1：0.2で混合。定量値は開始時の量を100%として表した。）

注）この資料は他の薬剤との併用を推奨するものではない。併用に際しては、配合薬剤の効能又は効果、用法及び用量等を十分確認すること。

他剤（製品名）	試験項目	開始時	1日後	1週間後	2週間後	1箇月後
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
アクアチム軟膏 1% ※1	外観 定量（%）					
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
イソジンゲル10%	外観 定量（%）	褐色軟膏 100	変化なし 95	変化なし 89	色が濃くなった ——	色が濃くなった 57
イソジンシュガーパスタ軟膏	外観 定量（%）	褐色軟膏 100			変化なし 91	わずかに濃くなった 80
イドメシンコーワクリーム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
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	分離ぎみ 100	分離ぎみ 86		分離ぎみ 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

他剤（製品名）	試験項目	開始時	1日後	1週間後	2週間後	1箇月後
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
ヒルドイド クリーム0.3%	外　観 定量（%）	白色軟膏 100	変化なし 98	変化なし 80	変化なし 72	変化なし 49
ヒルドイドソフト 軟膏0.3%	外　観 定量（%）	白色軟膏 100	変化なし 99	変化なし 87	変化なし 77	変化なし 58
フィブラスト スプレー500 ※2	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
フシジンレオ 軟膏2%	外　観 定量（%）	微黄色 半透明軟膏 100				変化なし 93
プロペト	外　観 定量（%）	半透明軟膏 100				変化なし 100
ブロメライン軟膏 5万単位/g	外　観 定量（%）	―― 100		―― 98	―― 96	―― 91
ブロメライン軟膏 5万単位/g ゲンタシン軟膏 0.1%	外　観 定量（%）	―― 100		―― 97	―― 91	―― 88
メンタックス 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
ユベラ軟膏	外　観 定量（%）	微黄色軟膏 100	変化なし 102	変化なし 76	変化なし 69	変化なし 44
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

・　　：定量値が90%未満のもの

・※1　：アクアチム軟膏1%に関しては、開始時（配合直後）に外観に異常はなかった（半透明軟膏）が、著しく分解が進んでいたため、残存率（%）の適切な評価ができなかった。そのため、試験を中止した。

・※2　：フィブラストスプレー500に関しては、5gと0.3mLで配合した。

9．溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10g（チューブ入）
30g（チューブ入）
10g（チューブ入）×10 本
30g（チューブ入）×10 本

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質
キャップ：ポリエチレン
チューブ：アルミ

11. 別途提供される資材類
該当資料なし

12. その他
該当資料なし

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）

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

（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。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

前期第Ⅱ相臨床試験では褥瘡・皮膚潰瘍を対象として、これまでの報告例[9]を参考に、原則として1日2回、潰瘍周囲から潰瘍部にかけて消毒の後、適量をガーゼにのばして貼付するか、あるいは潰瘍部に塗布する用法でアルプロスタジルとして3、10、30μg/gの濃度で含有する軟膏剤の3用量の投与群により実施した。この結果、総合効果及び有用性における用量依存性が認められた。副作用の発現率は3μg/g群3.0%（1例）、10μg/g群2.6%（1例）、30μg/g群2.8%（1例）であった（「５．(3) **用量反応探索試験**」の項参照）。また、後期第Ⅱ相臨床試験では軟膏基剤（プラセボ）を含めた10及び30μg/gの投与群の3群での二重盲検法による比較試験を同用法により実施した。その結果、総合効果では10及び30μg/g群の有効率はプラセボ群を有意に優る成績であり［プラセボ群・10μg/g群：p<0.01（Tukeyの多重比較）、p<0.05（出現率の多重比較）；プラセボ群・30μg/g群：p<0.001（Tukeyの多重比較）、p<0.01（出現率の多重比較）］、各群の有効率は、プラセボ群52.5%（32/61例）、10μg/g群73.4%（47/64例）、30μg/g群は82.5%（52/63例）と10μg/g群からさらに30μg/g群において有効率の上昇が認められた。副作用の発現率はプラセボ群4.4%、10μg/g群4.3%、30μg/g群10.3%で、群間に有意差はなかったものの30μg/g群において高率であった。本試験での副作用は、疼痛、刺激感、熱感、接触性皮膚炎、瘙痒感などの塗布部位の局所症状であり重篤なものはなく、多くは本剤の血管拡張作用によるものと考えられた（「５．(4) 1) **①無作為化並行用量反応試験**」の項参照）。以上のことより、30μg/gが至適用量と結論した。

適量の目安について

本剤は病巣（潰瘍）の大きさに応じて塗布されている。潰瘍の大きさは症例ごとに異なり、また同じ症例においても潰瘍の大きさは経時的に変化する。従って、使用量は症例ごとに一定なものではないと考えられる。

総症例においては1g以上から3g未満までの使用（1回使用量として0.5～1.5g）が多く、使用量が5g未満の症例は全体の75%を占めた。疾患別では熱傷潰瘍、下腿潰瘍及び術後潰瘍

では総症例とほぼ同様の分布を示した。これに対して糖尿病性潰瘍では1g未満の少量の使用症例が多く分布している。逆に、褥瘡では使用量10g以上の症例が約20%程度占めるなど、比較的使用量の多い症例が多く分布している。
以上のことから、使用量の分布は正規分布していないので平均値よりも中央値が適切であると考え、各疾患別の使用量の中央値を勘案すると、適量の目安は褥瘡では1回2～2.5g（1日4～5g）熱傷潰瘍、下腿潰瘍、術後潰瘍では1～1.5g（1日2～3g）、糖尿病性潰瘍で0.5～1g（1日1～2g）となり、病巣の大きさに応じて適宜増減を考慮するということになると考えられる。

以上より、本疾患に対する用法及び用量は、「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。」とした。

4．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
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。

（解説）
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。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(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例を対象に、各種濃度のPGE_1・CDを含有する軟膏を用いてパッチテストを実施した。PGE_1として10、20、40、80、160 μg/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、反応なしー：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 ⺾ ：2.0、紅斑浸潤と丘疹小水疱 ⺾ ：3.0及び大水疱 ⺾ ：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、10～80 μg/gの4種類の濃度の製剤でその皮膚刺激指数が5.0以下を示した[7]。

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，×：危険品

＞：48時間後判定最大，＜：72時間後判定最大

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

(3) 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、PGE_1として3 μg/g、10 μg/g、30 μg/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3 μg/g群が40.0%（12/30例）、10 μg/g群が54.1%（20/37例）、30 μg/g群が77.1%（27/35例）であり用量依存性がみられた。副作用は各群に1例認められ（3 μg/g群：皮膚瘙痒感、10 μg/g群：発赤、発熱を伴う皮膚炎、30 μg/g群：ピリピリ感）、いずれにおいても投与局所の症状であった。副作用発現率は3 μg/g群が3.0%（1/33例）、10 μg/g群が2.6%（1/38例）、30 μg/g群が2.8%（1/36例）であった。投与中止に至った副作用は30 μg/g群のピリピリ感であった。本試験では重篤な副作用は認められず、死亡例は13例（3 μg/g群：3例、10 μg/g群：5例、30 μg/g群：5例）認められたが、いずれも合併症の悪化、他の疾患の併発及び全身状態の悪化に伴うものであり、試験薬剤との因果関係は否定された[8]。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

<table>
<tr><td>試 験 名</td><td>後期第Ⅱ相二重盲検比較試験[9)]</td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>褥瘡及び皮膚潰瘍を対象としたプロスタンディン®軟膏（10μg/g・30μg/g）及びプラセボの3群間二重盲検比較試験の実施により至適用量を検討した。</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>褥瘡、熱傷潰瘍、血管障害性潰瘍（糖尿病性潰瘍、膠原病に伴う潰瘍、末梢循環障害に伴う潰瘍等）、その他の潰瘍を有する患者206例（P群68例、L群70例、H群68例）</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>プロスタンディン®軟膏10μg/g（L群）、プロスタンディン®軟膏30μg/g（H群）又はプラセボ（P群）を、無作為化した対象の潰瘍部に1日2回塗布した。投与期間は原則8週間とした。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>潰瘍の臨床症状（自覚症状・肉眼所見）、潰瘍の臨床症状改善度、総合効果、副作用、臨床検査、概括安全度、有用性。</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>潰瘍の臨床症状（自覚症状・肉眼所見）改善度の推移を総合して、投与4週後及び投与終了時（又は投与中止時）に「著効」「有効」「やや有効」「無効」の4段階で評価し、「著効」「有効」の割合を合計して有効率を算出した。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>〔総合効果（最終判定）〕
<table>
<tr><th>投与群</th><th>著効</th><th>有効</th><th>やや有効</th><th>無効</th><th>合計</th><th>有効率(%)</th></tr>
<tr><td>プラセボ（P群）</td><td>11</td><td>21</td><td>14</td><td>15</td><td>61</td><td>52.5</td></tr>
<tr><td>プロスタンディン®軟膏（L群）</td><td>29</td><td>18</td><td>5</td><td>12</td><td>64</td><td>73.4</td></tr>
<tr><td>プロスタンディン®軟膏（H群）</td><td>31</td><td>21</td><td>7</td><td>4</td><td>63</td><td>82.5</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>Tukeyの多重比較※</th><th>出現率の多重比較※</th></tr>
<tr><td>P・L：p=0.0067**
P・H：p=0.0001***
L・H：p=0.5231</td><td>P・L：p=0.0387*
P・H：p=0.0013**
L・H：p=0.5366</td></tr>
</table>
＊：p<0.05、　＊＊：p<0.01、　＊＊＊：p<0.001
※：有効率の群間比較
〈H群における疾患別有効率（一部抜粋）〉
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>著効</th><th>有効</th><th>やや有効</th><th>無効</th><th>合計</th><th>有効率(%)</th></tr>
<tr><td colspan="2">褥　　瘡</td><td>5</td><td>10</td><td>2</td><td>4</td><td>21</td><td>71.4</td></tr>
<tr><td rowspan="4">皮膚潰瘍</td><td>熱傷潰瘍</td><td>8</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td><td>12</td><td>91.7</td></tr>
<tr><td>糖尿病性潰瘍</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>4</td><td>75.0</td></tr>
<tr><td>下腿潰瘍</td><td>4</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>6</td><td>83.3</td></tr>
<tr><td>術後潰瘍</td><td>5</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>7</td><td>100.0</td></tr>
<tr><td colspan="2">合　　計</td><td>24</td><td>17</td><td>5</td><td>4</td><td>50</td><td>82.0</td></tr>
</table>
〔安全性〕
副作用は206例中13例（6.3%）認められ、投与群別ではP群3/68例（4.4%）、L群3/70例（4.3%）、H群7/68例（10.3%）であった。副作用の内訳は、P群では疼痛（1例は灼熱感も伴う）2例（2.9%）、手指のこわばり1例（1.5%）、L群では接触皮膚炎2例（2.9%）、鈍痛1例（1.4%）、H群では疼痛（1例は刺激感を伴う）3例（4.4%）、刺激感（1例は熱感を伴う）2例（2.9%）、発赤及び瘙痒感1例（1.5%）、浮腫1例（1.5%）であった。重篤な副作用は、H群に疼痛2例が認められた。投与中止に至った副作用は、P群では疼痛2例、L群では接触皮膚炎1例、H群では疼痛2例、発赤及び瘙痒感1例、浮腫1例であった。なお、本試験では死亡に至った副作用は認められなかった。</td></tr>
</table>

②比較試験

<table>
<tr><td>試 験 名</td><td>第Ⅲ相比較試験[10)]</td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>褥瘡及び皮膚潰瘍患者を対象に、プロスタンディン®軟膏（30μg/g）の有用性について、リゾチーム塩酸塩軟膏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より検討した。</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>褥瘡、熱傷潰瘍、血管障害性潰瘍（糖尿病性潰瘍、膠原病に伴う潰瘍、末梢循環障害に伴う潰瘍等）、その他の潰瘍を有する患者197例（G群100例、LY群97例）</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>プロスタンディン®軟膏30μg/g（G群）又はリゾチーム塩酸塩軟膏（LY群）を、無作為化した対象の潰瘍部に1日2回塗布した。投与期間は原則6週間とした。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>潰瘍の臨床症状（自覚症状・肉眼所見）、総合効果、副作用、臨床検査、概括安全度、有用性。</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>潰瘍の臨床症状（自覚症状・肉眼所見）の程度の推移を総合して、「著効」「有効」「やや有効」「無効」の4段階で評価し、「著効」「有効」の割合を合計して有効率を算出した。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>〔総合効果（最終判定）〕
<table>
<tr><th>投与群</th><th>著効</th><th>有効</th><th>やや有効</th><th>無効</th><th>合計</th><th>有効率(%)</th></tr>
<tr><td>プロスタンディン®軟膏（G群）</td><td>44</td><td>24</td><td>11</td><td>8</td><td>87</td><td>78.2</td></tr>
<tr><td>リゾチーム塩酸塩軟膏（LY群）</td><td>11</td><td>27</td><td>24</td><td>18</td><td>80</td><td>47.5</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>U検定※</th><th>Fisherの直接確率法※</th></tr>
<tr><td>p=0.00001***</td><td>p=0.00005***</td></tr>
</table>
＊＊＊：p<0.001
※：有効率の群間比較
〈G群における疾患別有効率（一部抜粋）〉
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>著効</th><th>有効</th><th>やや有効</th><th>無効</th><th>合計</th><th>有効率(%)</th></tr>
<tr><td colspan="2">褥　　瘡</td><td>13</td><td>5</td><td>2</td><td>0</td><td>20</td><td>90.0</td></tr>
<tr><td rowspan="4">皮膚潰瘍</td><td>熱傷潰瘍</td><td>10</td><td>3</td><td>3</td><td>0</td><td>16</td><td>81.3</td></tr>
<tr><td>糖尿病性潰瘍</td><td>2</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td><td>8</td><td>62.5</td></tr>
<tr><td>下腿潰瘍</td><td>4</td><td>7</td><td>1</td><td>4</td><td>16</td><td>68.8</td></tr>
<tr><td>術後潰瘍</td><td>10</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td><td>14</td><td>92.9</td></tr>
<tr><td colspan="2">合　　計</td><td>39</td><td>21</td><td>9</td><td>5</td><td>74</td><td>81.1</td></tr>
</table>
〔安全性〕
副作用はG群において3/99例（3.0%）、LY群に2/96例（2.1%）が認められた。副作用の内訳は、G群では拍動痛、疼痛、刺激感（各1例）、LY群では刺激感、接触性皮膚炎（各1例）であり、いずれも投与中止に至った。本試験では重篤な副作用は認められず、5/195例（G群1例、LY群4例）の死亡が認められたが、いずれも合併症の悪化、他の疾患の併発及び全身状態の悪化に伴うもので試験薬剤との因果関係は否定された。</td></tr>
</table>

2）安全性試験

第Ⅲ相一般臨床試験

肥厚性瘢痕・ケロイドの発症が予想される皮膚潰瘍患者を対象に、PGE_1 として 30μg/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、肥厚性瘢痕・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 例に軽度の肥厚性瘢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瘢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 週目での肥厚性瘢痕・ケロイドの累積発症率（Kaplan-Meier 法）は 30.2%であった[11]。

⑸ 患者・病態別試験

該当資料なし

⑹ 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

○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、承認時までに認められていた副作用と同様であった[12]。

●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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

二重盲検比較試験を含む臨床試験291例［対象：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）を有する患者］において、プロスタンディン®軟膏（30μg/g）を1日2回塗布投与した結果、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った。

〈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[8]	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[9]	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[10]	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[11),13~15]	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)

有効率の判定基準：自覚症状及び肉眼所見の効果判定を総合して、総合結果とした。各群の最終総合結果にて、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定し、有効以上の全体比率を有効率とした。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学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

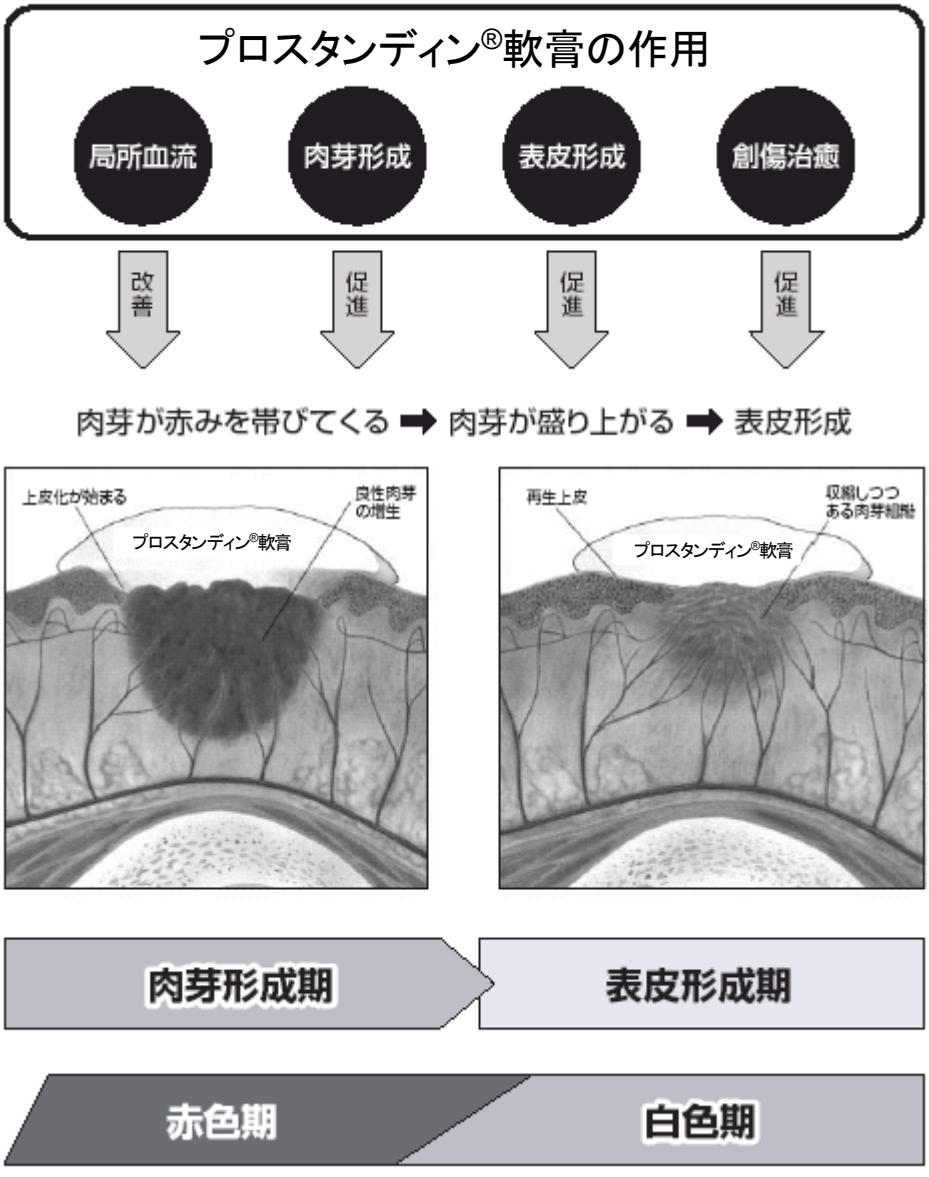
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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

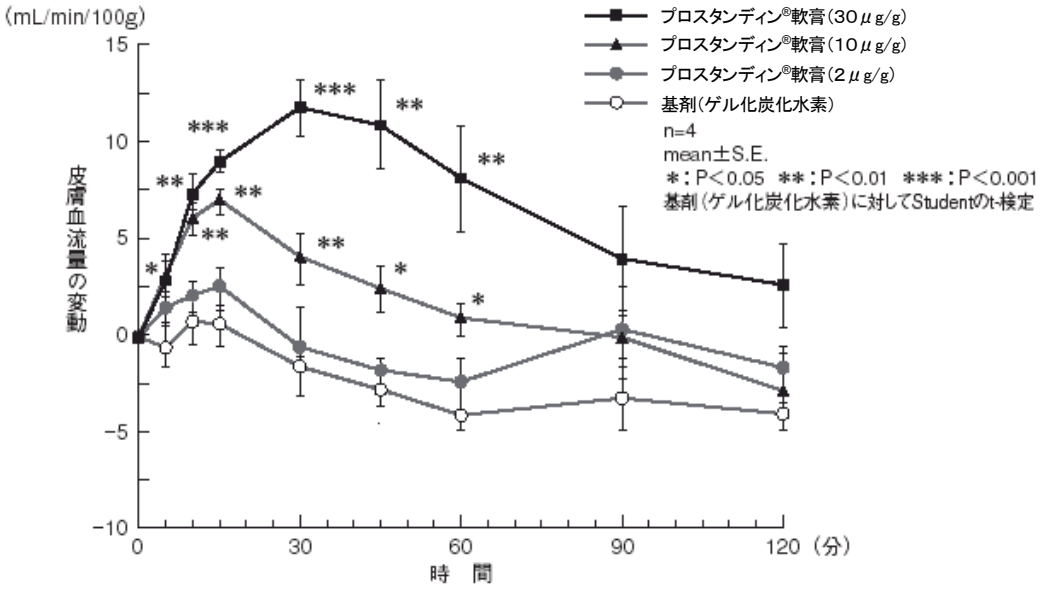


(2) 薬効を裏付ける試験成績

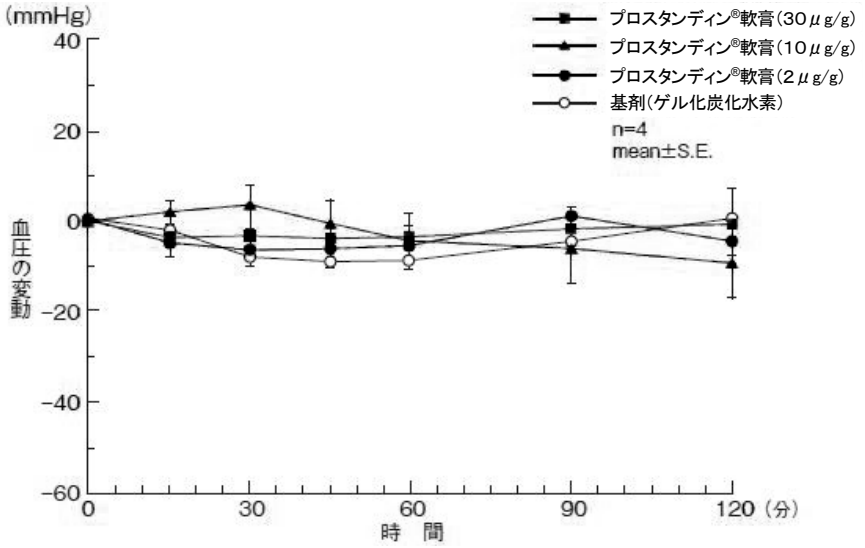
1) 皮膚血流増加作用（ラット）

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た[3]。

後肢皮膚血流に及ぼす影響



血圧に及ぼす影響 ［参考情報］



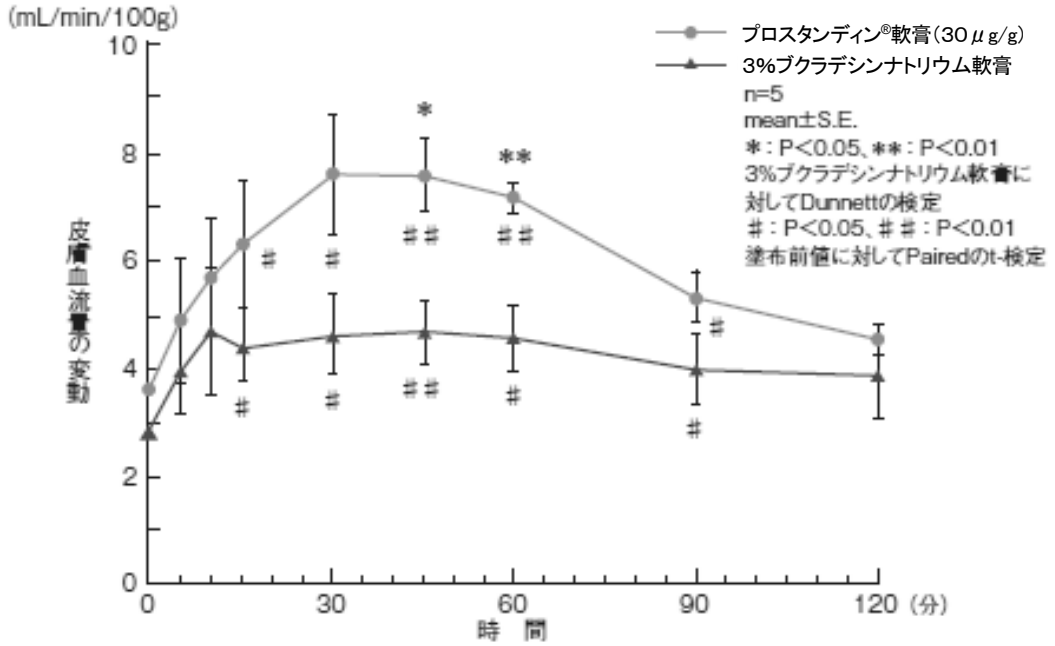
皮膚血流増加作用（ラット）

試験方法

角質剥離ラット（n＝4）に PGE_1 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）**皮膚血流増加作用**（ウサギ）

ウサギ耳介皮膚欠損創において皮膚血流量を有意に増加させた（塗布後15～90分：P<0.05又はP<0.01、Pairedのt-検定）[16]。



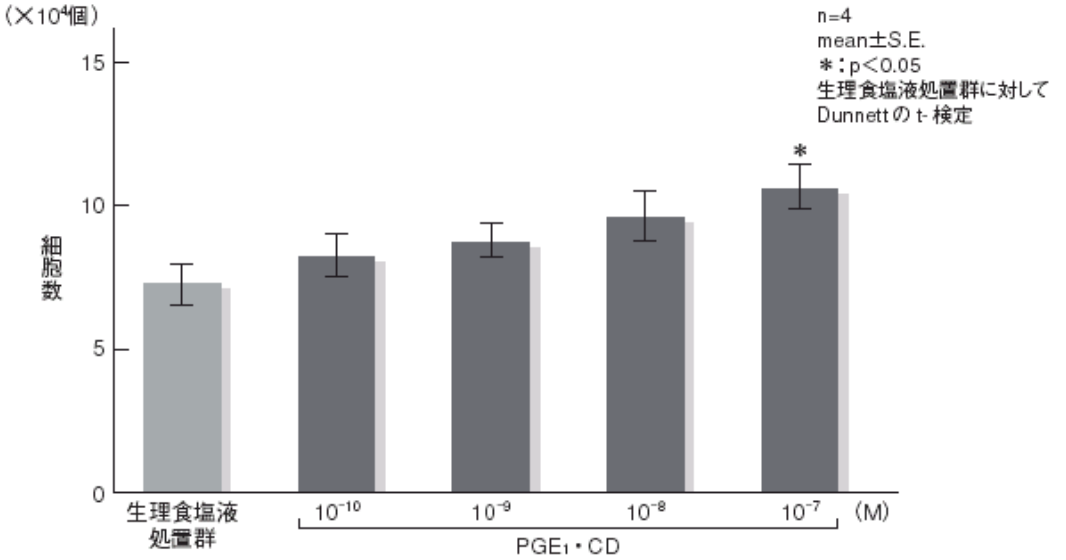
耳介皮膚欠損創における皮膚血流量に及ぼす影響（ウサギ）

試験方法

ウサギ虚血耳介皮膚欠損創モデル（n＝5）に PGE_1 として 30μg/g 及び 3%ブクラデシンナトリウム軟膏それぞれ 100mg を創面に塗布し、皮膚血流量をレーザードップラー血流量計で測定した。

3）**血管新生促進作用**（*in vitro* ）

培養ウシ大動脈血管内皮細胞にPGE_1を添加すると血管内皮細胞の増殖を有意に促進させた（p<0.05、Dunnettのt-検定）[17]。



血管内皮細胞増殖作用（*in vitro* ）

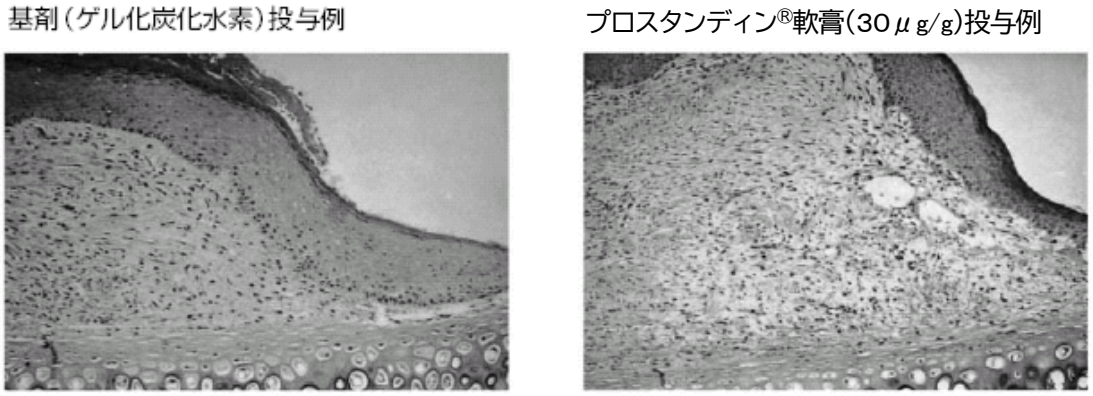
17）松本　亮二他：Life Sciences. 1993；53：893-900のTab.1より作図

試験方法

ウシ大動脈由来内皮細胞（n＝4）に各濃度の PGE_1・CD を加えて 48 時間培養した。

4）**肉芽組織形成促進作用**（ウサギ）

ウサギ耳介動脈結紮による皮膚欠損創において基剤に比べ血管新生及び肉芽組織の形成を促進させた[4]。



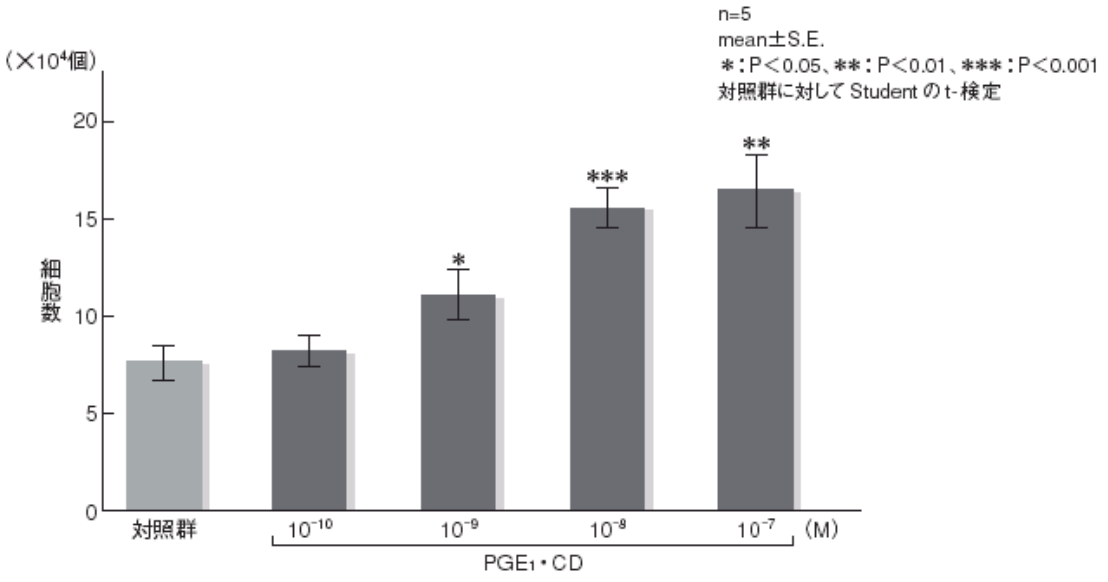
肉芽形成促進作用（ウサギ）

試験方法

ウサギ虚血耳介皮膚欠損創モデルに PGE_1 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。

5）**表皮形成促進作用**（*in vitro* ）

①培養ヒト表皮角化細胞に PGE_1 を添加すると角化細胞増殖を有意に促進させた（PGE_1・CD10^{-9}M、10^{-8}M 及び 10^{-7}M でそれぞれ $P<0.05$、$P<0.001$ 及び $P<0.01$、Student の t-検定）[3]。

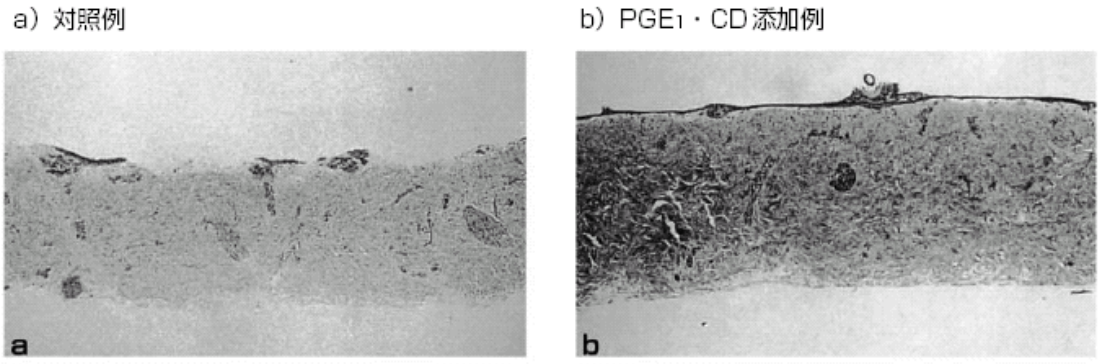


表皮角化細胞増殖作用（*in vitro* ）

試験方法

ヒト皮膚由来表皮角化細胞（n＝5）を培養後、別のプレートに移し各濃度の PGE_1・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。

②ヒト皮膚由来薄層真皮に PGE_1 を添加すると薄層真皮の表皮化を促進させた [5]。



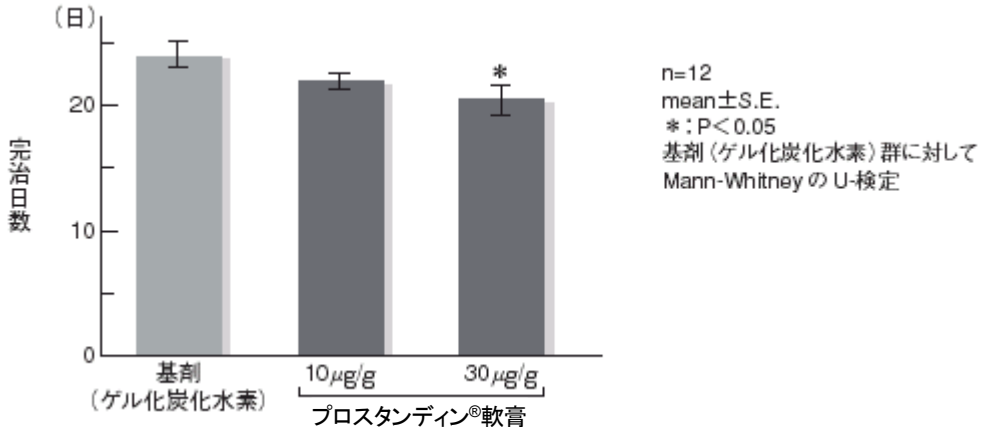
表皮形成促進作用（*in vitro* ）

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、PGE_1・CD（10^{-6}M）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。

6）**創傷治癒促進作用**（ミニブタ、ウサギ）

①ミニブタ背部熱傷による創傷の平均完治日数を有意に短縮させた（P<0.05、Mann-WhitneyのU-検定）[3]。



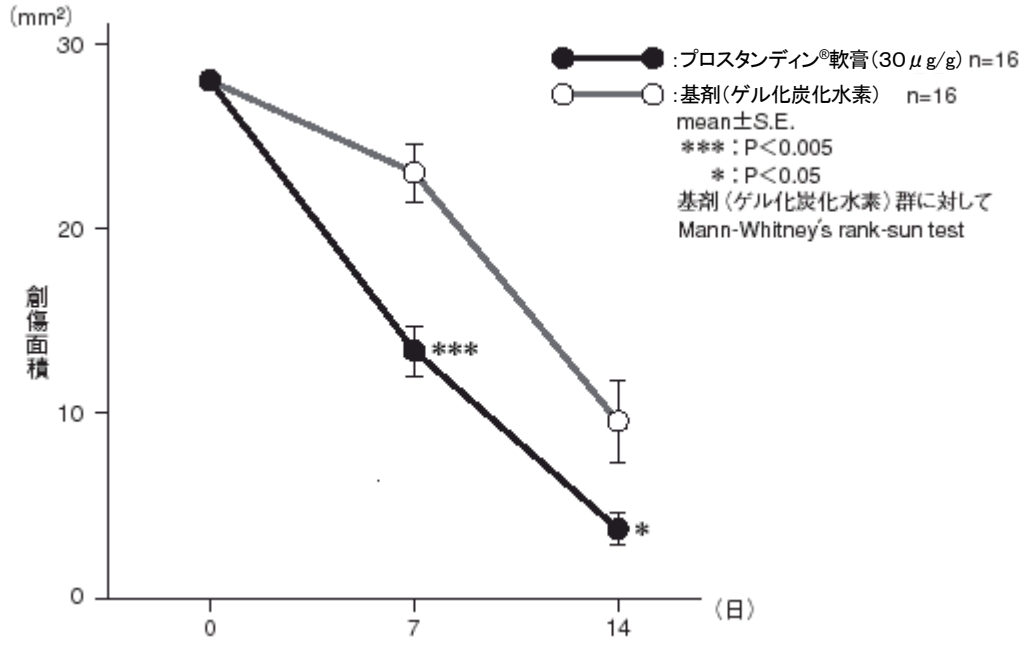
熱傷治癒促進作用（ミニブタ）

3）白地　孝光他：西日本皮膚科．1994；56：499-507 の Tab.2 より作図

試験方法

ミニブタ（n＝12）の背部皮膚に熱傷を作製後、PGE_1 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た[4]。



皮膚欠損創治癒促進作用（ウサギ）

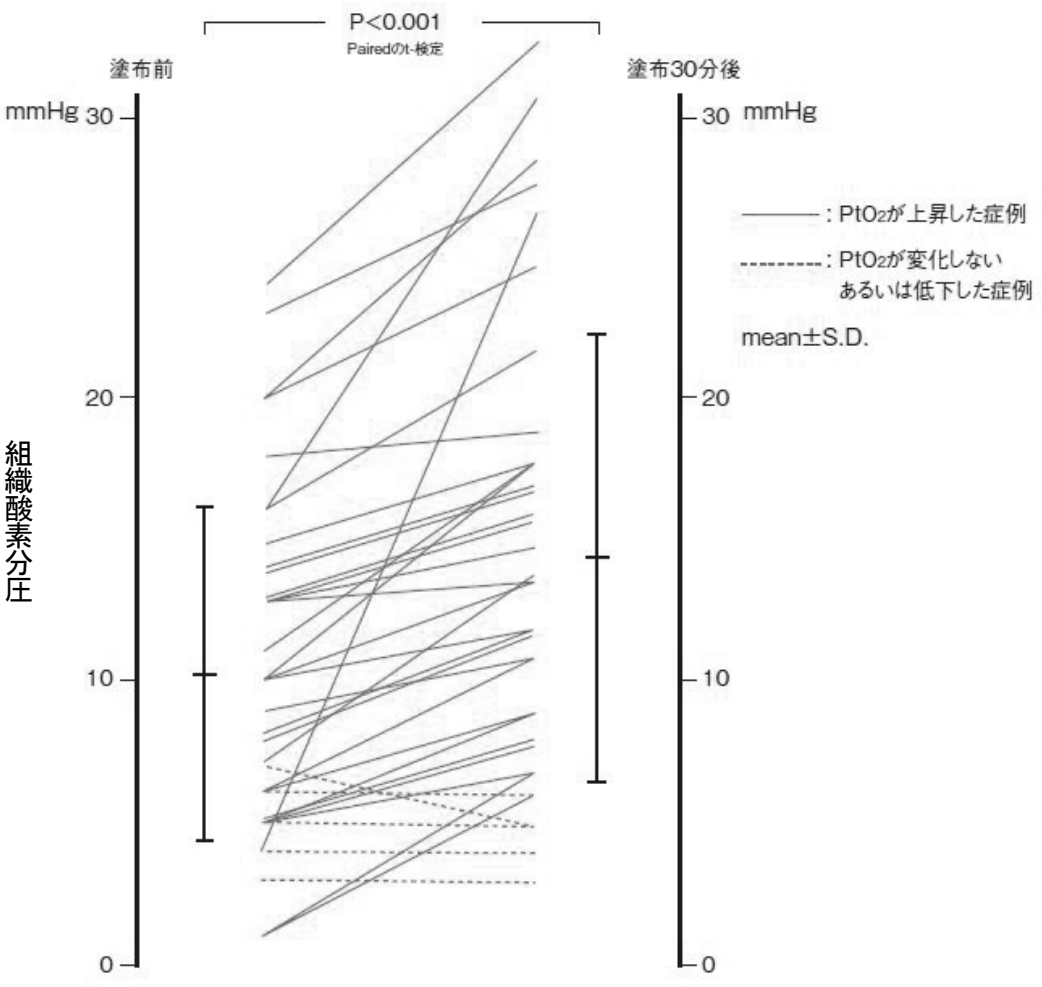
試験方法

ウサギ虚血耳介皮膚欠損創モデル（n＝32）に PGE_1 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。

7）**その他の作用**

局所循環改善作用

褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍患者に本剤を塗布すると、局所循環改善作用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可能性が示唆された（P<0.001、Paired の t-検定）[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 PGE_1 として 30 μg/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（PtO_2）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。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度
ヒトでの該当資料なし
（ラット）
PGE_1 として 10μg/g 又は 30μg/g の濃度の ^{3}H-PGE_1・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 Tmax は投与後 30 分で、Cmax は 10μg/g 軟膏で 37～69pg eq./mL、30μg/g 軟膏で 168～339pg eq./mL であった[18]。

^{3}H-PGE_1・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 (μgPGE_1/kg)	性	Tmax (hr)	Cmax (ng eq./mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng eq.・hr/mL)	みかけの吸収率 (%)
角質剥離ラット						
10μg/g	0.47	♂	0.5	0.037 ± 0.024	0.157 ± 0.133	20.5 ± 17.6
30	2.62	♂	0.5	0.168 ± 0.072	0.722 ± 0.373	16.8 ± 8.8
10	0.42	♀	0.5	0.069 ± 0.058	0.342 ± 0.081	43.2 ± 7.1
30	3.38	♀	0.5	0.339 ± 0.231	2.15 ± 1.09	34.0 ± 17.2
正常ラット						
10μg/g	0.52	♂	4	0.002 ± 0.001	0.037 ± 0.025	4.2 ± 2.7
10	0.49	♀	4	0.006 ± 0.004	0.081 ± 0.073	8.4 ± 6.8

mean ± S.D. n=4

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(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^{3}H-PGE$_1$0.03ng/kg/分を静脈内投与した実験では全血代謝クリアランス率は2,686±654L/日/m^{2}であり、肺での代謝は投与量の67.8±6.8%であった。すなわち、人では静注されたPGE$_1$は肺で完全に代謝されることなく、その1/3は全身循環すると考えられた[19]。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

ヒトでの該当資料なし

（ラット）

PGE$_1$として10μg/g又は30μg/gの濃度の^{3}H-PGE$_1$・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[18]。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

（ラット）

PGE$_1$として10μg/g又は30μg/gの濃度の^{3}H-PGE$_1$・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であった[18]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

（ラット）

妊娠（16日目）ラットに^{3}H-PGE$_1$・^{14}C-CDを静脈内投与し、^{3}H又は^{14}C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%であった。なお妊娠ラットに^{3}H-PGE$_1$・^{14}C-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) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

（ラット）

哺育中ラットに ^{3}H-PGE$_1$・CD を 0.8μg/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 0.26～0.28ng eq./mL とほぼ同濃度で推移し、24 時間後には 0.06 ng 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[21]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

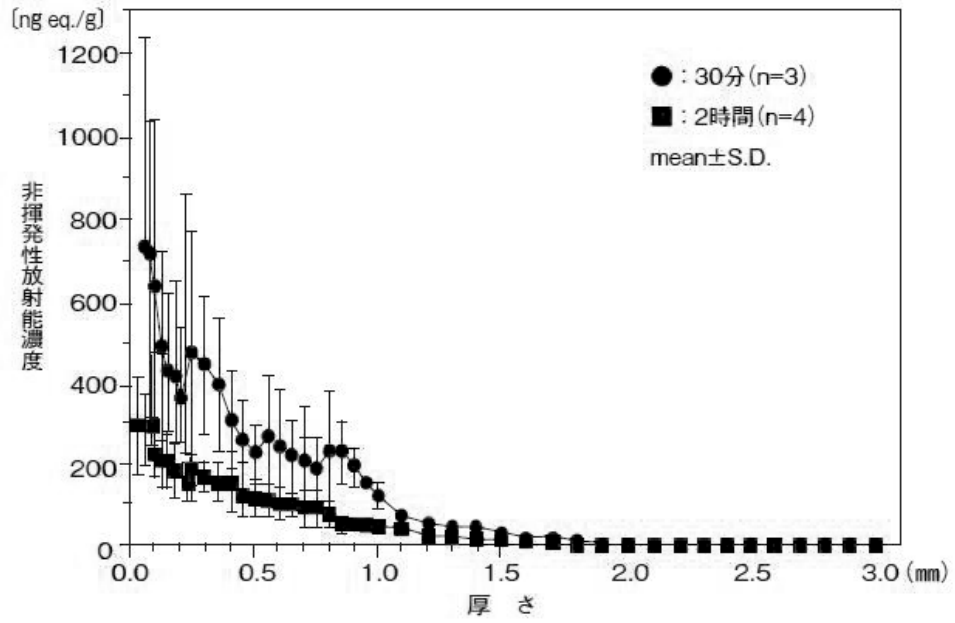
(5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

（ラット）

1) PGE$_1$として30μg/gの濃度の^{3}H-PGE$_1$・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[18]。

^{3}H-PGE$_1$・CD軟膏投与部位皮膚における分布



試験方法

角質剥離ラットに ^{3}H-PGE$_1$・CD 軟膏（30μg/g）を経皮投与し、投与部位皮膚における深度に対応した非揮発性放射能濃度の分布を検討した。

2) 雄性ラットに^{3}H-PGE$_1$・^{14}C-CDを静脈内投与し、^{3}H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}H-PGE$_1$・^{14}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]。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清：92.6±0.09%（2.82×10^{-8}M　*in vitro*平衡透析法）[22]

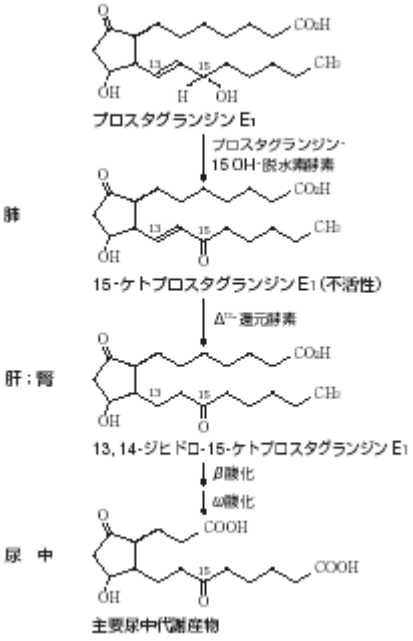
PGE$_1$・CD の *in vitro*（限外濾過法）における蛋白結合率は、ヒト血清に対しては 80.7～82.7%、ヒト血清アルブミン（HSA）で 60.0～64.0%、イヌ血清で 54.0～58.8%、ラット血清で 72.1～75.3%であった。PGE$_1$濃度を 0.07～1,000ng/mL に変化させても、また PGE$_1$濃度を 10ng/mL で一定とし CD 量を 167～667ng/mL に変化させても、蛋白結合率には影響を及ぼさなかった。

雄性ラットに ^{3}H-PGE$_1$・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[21]。

6．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

PGE$_1$は主に肺臓で 15 位の水酸基が酸化され 15-keto PGE$_1$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 PGE$_1$となる。その後、主に肝臓で一般の脂肪酸同様 β 酸化を 2 回受けて 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-〔(1*R*,2*R*,5*R*)-2-(2-Carboxyeth-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た。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た。



（ラット）

1) 雄性ラットに ^{3}H-PGE$_1$・^{14}C-CD を静脈内投与したとき、投与後数分間で PGE$_1$ の大部分は代謝物の 13,14-dihydro-15-keto PGE$_1$ として血液中に存在し、CD は代謝を受けることなくそのまま血液中に存在した[20]。

2) PGE$_1$ として 30μg/g の濃度の ^{3}H-PGE$_1$・CD 軟膏を角質剥離ラットに経皮投与したとき、皮膚、血漿中に 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、静脈内投与時と軟膏塗布時も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、皮膚組織中では未変化体が約 50%であり、血漿中では約 2%であった[18]。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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-Δ^{13}-reductase もやはり生体内に広く分布する。

肝薬物代謝酵素系に対する作用（ラット）

雄性ラットに PGE_1・CD を PGE_1 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 [21]。

⑶ 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

⑷ 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物である 13,14-dihydro-15-keto PGE_1 の活性を PGE_1 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 [23]。

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。

7．排泄

ヒトでの該当資料なし

（ラット）

PGE_1 として 10μg/g 濃度の ^{3}H-PGE_1・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 [18]。

8．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9．透析等による除去率

血液透析〈外国人データ〉

無作為交叉試験で透析患者 8 例に、PGE_1・CD を PGE_1 として 60μg 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 [24]。

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2．禁忌内容とその理由

2 **禁忌（次の患者には投与しないこと）**
2.1 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。］
2.2 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。］
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 重篤な心不全のある患者に本剤と同一成分である「プロスタンディン®注射用20μg*」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。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。

2.2 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。

2.3 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。
（「**6．特定の背景を有する患者に関する注意**（5）**妊婦**」の項参照）

2.4 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「プロスタンディン®注射用20μg*」でアナフィラキシー・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設定した。

*注射用アルプロスタジル　アルファデクスは2018年12月1日付で小野薬品工業株式会社から丸石製薬株式会社へ製造販売承認を承継済みである。

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

「**Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意**」を参照すること。

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

「**Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意**」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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）

8.1 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300μg）を投与すると、最大で129～103μg（300μg×（1～0.8）×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「プロスタンディン®注射用20μg*」の既承認の最大用量120μg/日（60μg×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。

8.2 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ので、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。

8.3 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。

*注射用アルプロスタジル　アルファデクスは 2018 年 12 月 1 日付で小野薬品工業株式会社から丸石製薬株式会社へ製造販売承認を承継済みである。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全のある患者

心不全を増強させるおそれがある。

9.1.2 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。

9.1.3 出血傾向のある患者

出血を助長するおそれがある。

9.1.4 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。

9.1.5 抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤を投与中の患者

［10.2参照］

9.1.6 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[25]。

（解説）

9.1.1 心不全を合併している患者に本剤と同一成分である「プロスタンディン®注射用20μg*」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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 本剤と同一成分である「プロスタンディン®注射用20μg*」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。

9.1.5 「**７．相互作用** (2) **併用注意とその理由**」の項参照

9.1.6 動物実験においてウサギ耳静脈よりPGE_1を0.79μg/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。

*注射用アルプロスタジル　アルファデクスは2018年12月1日付で小野薬品工業株式会社から丸石製薬株式会社へ製造販売承認を承継済みである。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性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[26]。［2.3参照］

(解説)

9.5 妊娠ラットに^{3}H-PGE$_1$・^{14}C-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PGE$_1$・CDをPGE$_1$として2×10^{-8}～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。
（「**２．禁忌内容とその理由**」の項参照）

(6) 授乳婦
設定されていない

(7) 小児等

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。

(解説)

9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施し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た。

(8) 高齢者
設定されていない

７．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
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 ［9.1.5 参照］	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。
（「６．(1) **合併症・既往歴等のある患者**」の項参照）

〈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[12)]。

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 サルポグレラート塩酸塩	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

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
使用部位	疼痛、刺激感	接触性皮膚炎、瘙痒、熱感、落屑、浮腫	出血、発赤、滲出液増加

◆副作用頻度一覧表等

1）副作用発現頻度一覧表

（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）
投与部落屑	1件（0.19）	1件（0.02）	2件（0.04）
投与部紅斑	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）

2）**患者背景別副作用発現頻度（抜粋）**

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[12]。

			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

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤使用時の注意

14.1.1 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。

・潰瘍面を消毒・清拭後、貼付又は塗布すること。

・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。

14.1.2 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、使用前に必要に応じ壊死組織を除去すること。

14.1.3 眼科用に使用しないこと。

(解説)

14.1.1、14.1.2 外用剤を適用する際の一般的な注意として設定した。

14.1.3 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

軟膏剤での試験は実施していないが、注射剤でのPGE_1・CDの一般薬理作用について検討し、以下の結果を得た[26]。

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たが、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したが、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したが (*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亢進したが、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輸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には作用は認められず、PGE_1・CDとPGE_1の薬理作用に差異は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

局所刺激性試験を除き軟膏剤での試験は実施していないが、注射剤での PGE_1・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（LD_{50}、mg/kg）[27]

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PGE_1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、瞼部・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PGE_1・CDをPGE_1として1μg、10μg、100μg、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[28]。

②雌雄ビーグル犬にPGE_1・CDをPGE_1として1ng、10ng、100ng、1μg/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かった。本実験の投与量の範囲では、機能的に、形態学的に諸臓器に対する影響は認められなかった。投与側後肢では100ng及び1μg/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[29]。

2) 慢性毒性試験

ラットにPGE_1･CDをPGE_1として1μg、10μg、50μg、100μg及び1mg/kgを180日間腹腔内に連続投与した試験で、10μg/kg以上の投与群でA/G比の低下、100μg/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が認められた[30]。

(3) 遺伝毒性試験

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）細胞を用いる復帰突然変異試験、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の試験においても変異原性は認められなかった[31]。

(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) 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PGE$_1$・CDをPGE$_1$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以下の投与群では影響は認められなかったが、0.2mg/kg群では着床数（率）の減少とそれに伴った生胎児数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影響は認められなかった[32]。

2) 器官形成期投与試験

①妊娠ラットの器官形成期にPGE$_1$・CDをPGE$_1$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群で発育抑制が認められたのみであり、出生児（F$_1$）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[33]。

②妊娠ウサギにPGE$_1$･CDをPGE$_1$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PGE$_1$･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[34]。

3) 周産期及び授乳期投与試験

妊娠ラットにPGE$_1$・CDをPGE$_1$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、出産児の外表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[35]。

(6) 局所刺激性試験

1) 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[36]。

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[36]。

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[36]。

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PGA$_1$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[36]。

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、30μg/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[36]。

2）注射剤での局所刺激性試験

ウサギ仙棘筋にPGE_1・CDをPGE_1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目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[27]。

(7) 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）が短く血中からの消失が速やかであること等より実施しなかった。

2）抗原性試験

マウス、モルモットにPGE_1・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[27]。

X．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：プロスタンディン®軟膏 0.003%　　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アルプロスタジル　アルファデクス　劇薬

2．有効期間

有効期間：3 年

3．包装状態での貯法

室温保存

4．取扱い上の注意

設定されていない

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6．同一成分・同効薬

同一成分薬：プロスタンディン®注射用 20μg、プロスタンディン®点滴静注用 500μg

同　効　薬：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「日本」

8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 プロスタンディン® 軟膏	1997年7月2日	20900AMZ00523000	1997年9月12日	1997年10月16日
販売名変更 プロスタンディン® 軟膏0.003%	2005年5月20日	21700AMZ00622000	2005年12月16日	2006年1月5日
製造販売承認 承継	〃	〃	〃	2026年11月20日

9．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

10. 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。

11. 再審査期間

6 年：1997 年 7 月 2 日～2003 年 7 月 1 日（再審査終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	HOT（9桁） 番号	レセプト電算処理 システム用コード
プロスタンディン® 軟膏0.003%	2699705M1038	2699705M1038	106683802	620003256

14. 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）門野　岳史他：褥瘡会誌．2015；17：487-557
2）桶川　忠夫他：現代医療．1981；13：2132-2143
3）白地　孝光他：西日本皮膚科．1994；56：499-507
4）杠　俊介他：Eur J Plast Surg. 1999；22：225-229
5）小野　一郎他：Progress in Medicine. 1994；14：2506-2508
6）森崎　清一郎他：皮膚．1989；31：59-65
7）須貝　哲郎：皮膚．　1990；32：213-216
8）相模　成一郎他：新薬と臨床．1991；40：772-783
9）今村　貞夫他：臨床医薬．1993；9：2873-2893
10）今村　貞夫他：臨床医薬．1994；10：127-150
11）高橋　伸也他：臨床医薬．1994；10：113-125
12）社内資料：プロスタンディン®軟膏 再審査結果の概要（2005年5月）
13）堀　嘉昭他：西日本皮膚科．1994；56：595-602
14）石橋　康正他：臨床医薬．1993；9：2893-2903
15）新城　孝道他：臨床医薬．1994；10：103-111
16）松本　亮二他：現代医療．1997；29(増Ⅲ)：2234-2242
17）松本　亮二他：Life Sciences. 1993；53：893-900
18）樋口　潤哉他：　PGE_1・CD軟膏のラットにおける体内動態試験（社内資料）
19）Golub M, et al.：J Clin Invest. 1975；56：1404-1410（PMID：1202078）
20）宮本　積他：現代医療．1978；10：589-604
21）藤本　啓明他：蛋白結合率、乳汁移行率、代謝酵素への作用（社内資料）
22）Judis J.：J Pharm Sci. 1981；70：945-946（PMID：6947085）
23）石井　権二他：代謝物の薬理活性（社内資料）
24）Cawello W, et al.：VASA. 1999；28(Suppl.54)：17
25）Chiang TS, et al.：Arch Ophthal. 1972；88：418-420（PMID：5075689）
26）川崎　晃義他：応用薬理．1979；17：859-880
27）松岡　康夫他：現代医療．1978；10：705-717
28）松岡　康夫他：現代医療．1978；10：869-907
29）松岡　康夫他：現代医療．1978；10：1217-1248
30）松岡　康夫他：現代医療．1978；10：1091-1121
31）Leuschner J.：変異原性試験（UCB社 社内資料）
32）市川　祐三他：現代医療．1978；10：719-737
33）市川　祐三他：現代医療．1978；10：909-927
34）市川　祐三他：現代医療．1978；10：1083-1090
35）市川　祐三他：現代医療．1978；10：928-945
36）穐本　晃他：局所刺激性試験（社内資料）

２．その他の参考文献

1）森崎　清一郎：皮膚．1993；35(増15)：210-218（組織酸素分圧への影響）

ⅩⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

「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（2026年11月現在）。

２．海外における臨床支援情報

該当しない

ⅩⅢ. 備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2．その他の関連資料

(1) GS1 コード

販売名	包装	GS1コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
プロスタンディン® 軟膏 0.003%	10g（チューブ入）	(01)14987042242014	(01)04987042242512
	30g（チューブ入）	(01)14987042242052	(01)04987042242529
	10g（チューブ入） ×10 本	(01)14987042242038	(01)04987042242512
	30g（チューブ入） ×10 本	(01)14987042242076	(01)04987042242529