

**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

褥瘡・皮膚潰瘍治療剤  
ブクラデシンナトリウム 軟膏  
**アクトシン<sup>®</sup>軟膏 3%**  
**Actosin<sup>®</sup> Ointment**

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

本IFは2022年9月改訂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—

(2020年4月改訂)

## 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て、「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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	17
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	17
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 吸収	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 分布	19
6. RMP の概要	1	6. 代謝	20
II. 名称に関する項目	2	7. 排泄	20
1. 販売名	2	8. トランスポーターに関する情報	20
2. 一般名	2	9. 透析等による除去率	20
3. 構造式又は示性式	2	10. 特定の背景を有する患者	20
4. 分子式及び分子量	2	11. その他	20
5. 化学名（命名法）又は本質	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 警告内容とその理由	21
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由	21
1. 物理化学的性質	3	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 重要な基本的注意とその理由	21
IV. 製剤に関する項目	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
1. 剤形	5	7. 相互作用	22
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	22
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
4. 力価	5	10. 過量投与	24
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	11. 適用上の注意	24
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	25
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	26
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	1. 薬理試験	26
9. 溶出性	6	2. 毒性試験	26
10. 容器・包装	6	X. 管理的事項に関する項目	27
11. 別途提供される資材類	6	1. 規制区分	27
12. その他	6	2. 有効期間	27
V. 治療に関する項目	7	3. 包装状態での貯法	27
1. 効能又は効果	7	4. 取扱い上の注意	27
2. 効能又は効果に関連する注意	7	5. 患者向け資材	27
3. 用法及び用量	7	6. 同一成分・同効薬	27
4. 用法及び用量に関連する注意	7	7. 国際誕生年月日	27
5. 臨床成績	7	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	27
VI. 薬効薬理に関する項目	12	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	27
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	27
2. 薬理作用	12		

11.再審査期間 .....	27
12.投薬期間制限に関する情報 .....	28
13.各種コード .....	28
14.保険給付上の注意 .....	28
<b>XI. 文献</b> .....	<b>29</b>
1. 引用文献 .....	29
2. その他の参考文献 .....	29
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>30</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	30
2. 海外における臨床支援情報 .....	30
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>31</b>
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 .....	31
2. その他の関連資料 .....	31

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アクトシン軟膏 3% (以下、本剤) は、サイクリック AMP (cAMP) の誘導体であるブクラデシナトリウム (ジブチリルサイクリック AMP : DBcAMP) を有効成分とする褥瘡・皮膚潰瘍治療剤である。

ブクラデシナトリウムは 1984 年より急性循環不全治療薬として発売されており、体内に入ると比較的容易に細胞膜を通過し、脱アシル化酵素により cAMP に分解され、末梢血管拡張作用により末梢循環を改善することが知られている。そこで、このブクラデシナトリウムの末梢血管拡張作用に着目し、皮膚潰瘍の局所血流改善作用を期待して外用薬の開発が進められ、1993 年 1 月に承認を得て発売した。

本剤の薬理作用として、局所血流改善作用<sup>1)</sup>、血管内皮細胞増殖促進による血管新生促進作用<sup>2)</sup>、線維芽細胞増殖促進による肉芽形成促進作用<sup>3)</sup>、ケラチノサイト遊走・増殖促進による表皮形成促進作用<sup>4)</sup>が確認されている。また、潰瘍面積の縮小、肉芽形成、表皮形成などの褥瘡、皮膚潰瘍に対する有効性及び安全性が確認されている。

1993 年 4 月発売開始後、6 年間の再審査期間を終了し、2003 年 1 月に薬事法第 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再審査結果を得た。

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

2010 年 4 月に販売が第一三共株式会社よりマルホ株式会社に移管された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) cAMP の誘導体であるブクラデシナトリウム (ジブチリルサイクリック AMP : DBcAMP) を有効成分とする褥瘡・皮膚潰瘍治療剤である。(「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 褥瘡、皮膚潰瘍 (熱傷潰瘍、下腿潰瘍) 310 例における有効率 (有効以上) は 65.5% (203 例/310 例) であった。(「V.5. (7) その他」の項参照)
- (3) 局所血流改善作用 (ヒト、ウサギ)、血管新生促進作用 (ウサギ、*in vitro*)、肉芽形成促進作用 (*in vitro*)、表皮形成促進作用 (*in vitro*) により、創傷の治癒を促進する。(「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (4) 潰瘍面積の縮小を促進し、治癒日数を短縮する (ラット)。(「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (5) 承認前の調査では、488 例中 21 例 (4.3%) に副作用が認められ、主な副作用は使用部位における疼痛 2.9% (14 件)、発赤 0.6% (3 件)、刺激感 0.6% (3 件) であった。  
承認後における使用成績調査 (4 年間) では、4,945 例中 88 例 (1.8%) に副作用が認められ、主な副作用は使用部位における疼痛 0.9% (44 件)、発赤 0.2% (10 件)、刺激感 0.2% (10 件) であった。小児 (15 歳未満) への使用では、344 例中 10 例 (2.9%) に副作用が認められ、いずれも使用部位の皮膚症状であった。(「VIII.8. (2) その他の副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

基剤は吸水効果を有するため滲出液を吸収除去し、患部の洗浄が容易な水溶性のマクロゴールである。(「IV.2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

## 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

アクトシン®軟膏 3%

#### (2) 洋名

Actosin® Ointment

#### (3) 名称の由来

筋の収縮性蛋白であるアクトミオシンに由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ブクラデシンナトリウム (JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

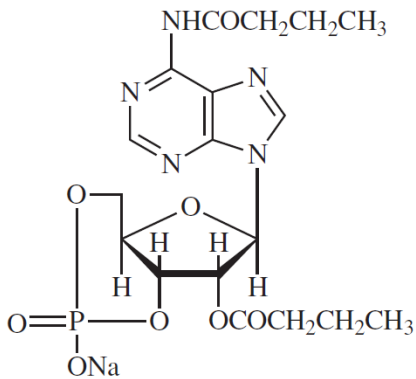
Bucladesine Sodium (JAN)

Bucladesine(INN)

#### (3) ステム(stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>8</sub>P

分子量：491.37

### 5. 化学名(命名法)又は本質

Sodium *N*<sup>6</sup>, 2'-*O*-dibutyryladenine 3', 5'-cyclic monophosphate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DBcAMP

DT-5621(治験番号)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

##### (2) 溶解性

水、メタノール又はエタノール (95) に溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

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

(測定温度 20±5°C)

##### (3) 吸湿性

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

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

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

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=2.7(リン酸、電位差滴定法)

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

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

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 各種条件下における安定性

粉末状態

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	36 ヶ月	無色透明ガラス瓶・密栓	pH の低下がわずかに認められたが、すべての項目で規格内であった。

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

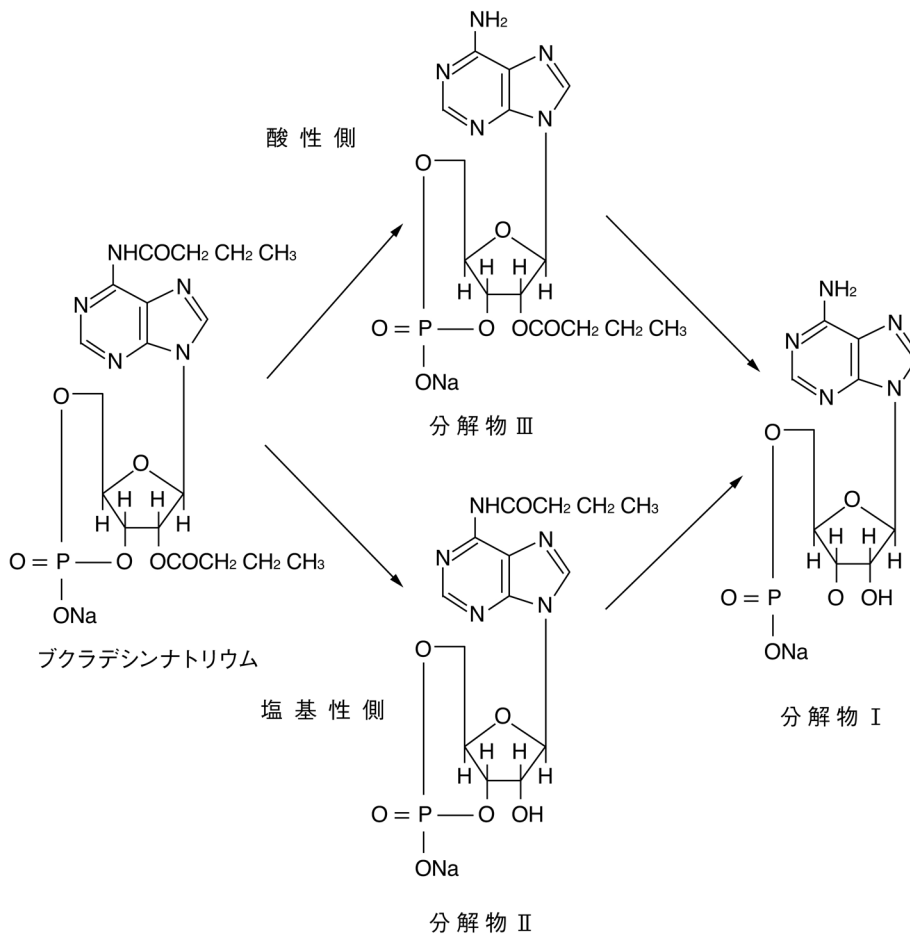
### (2) 強制分解による生成物

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

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

分解物 II : Sodium N<sup>6</sup>-butyryladenosine 3', 5'-cyclic phosphate

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



## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

局外規 2002 「ブクラデシンナトリウム」による

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

定量法

局外規 2002 「ブクラデシンナトリウム」による

液体クロマトグラフ法

## 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

性状：白色～微黄白色の軟膏剤で、特異なおいがある

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：5.5～7.0（1g を水 10mL に加え混和）

#### (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

販売名	アクトシン軟膏3%
有効成分	1g 中 ブクラデシンナトリウム 30mg
添加剤	マクロゴール 4000、マクロゴール 400、マクロゴール 300、無水リン酸二水素ナトリウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、香料

#### (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

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

ブクラデシンナトリウムの分解物

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

II：Sodium N<sup>6</sup>-butyryladenosine 3', 5'-cyclic phosphate

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

（「Ⅲ.2.(2)強制分解による生成物」の項参照）

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	10℃	36 ヶ月	ポリエチレンチューブ	規格内での含量の低下（約 7%）、水分量の増加（約 0.6%）がみられたが、その他の項目を含め規格内であった。
加速試験	25℃、75%RH	6 ヶ月	ポリエチレンチューブ	規格内での含量の低下（約 7%）、水分量の増加（約 0.6%）がみられたが、その他の項目を含め規格内であった。
苛酷試験	40℃、75%RH	3 ヶ月	ポリエチレンチューブ ポリエチレン瓶	含量の低下（約 30%）、水分量の増加（約 2%）がみられたが、その他の項目は規格内であった。

試験項目：外観、におい、確認試験、pH、含量、分解物(定量・定性)、水分

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（物理化学的变化）

該当資料なし

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

チューブ： 30g×1、30g×10、200g×1

瓶： 200g×1

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能・効果に関連する注意

本剤は熱傷潰瘍を適用としているので、潰瘍がみられない熱傷に対しては、他の適切な療法を考慮すること。

（解説）

本剤による治療の対象は、熱傷後に生じる潰瘍である。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

褥瘡、皮膚潰瘍の一般的な薬物療法として、先行して承認されていた同種同効薬の用法・用量をもとに設定された。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法・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6週間以上使用しても症状の改善が認められない場合には、外科的療法等を考慮すること。

（解説）

褥瘡、皮膚潰瘍に対する治療は種々の治療法が選択、実施されている。また、本剤の二重盲検比較試験、使用成績調査において、原則として治療開始6週間後に評価を行っており、有効性の判定は治療開始6週間後の評価が1つの基準となる。

### 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

##### 1) 単回投与<sup>6)</sup>

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

①一次刺激性試験<sup>6)</sup>

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

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

	皮膚反応					
	－	±	+	++	+++	++++
ブクラデシンナトリウム 1.5%軟膏	19	0	1	0	0	0
ブクラデシンナトリウム 3%軟膏	20	0	0	0	0	0
ブクラデシンナトリウム 6%軟膏	20	0	0	0	0	0
マクロゴール基剤	19	0	1	0	0	0

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

②感作性試験<sup>6)</sup>

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

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

	皮膚反応					
	－	±	+	++	+++	++++
ブクラデシンナトリウム 1.5%軟膏	18	2	0	0	0	0
ブクラデシンナトリウム 3%軟膏	16	3	1	0	0	0
ブクラデシンナトリウム 6%軟膏	18	1	1	0	0	0
マクロゴール基剤	18	1	1	0	0	0

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

\* 本試験は基剤改良前に行われた試験である。

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

2)反復投与<sup>6)</sup>

健康成人男性 10 例を対象にブクラデシンナトリウム 6%含有マクロゴール又はワセリン軟膏を 4 日間反復塗布した。その結果、临床上特に問題となる所見は認められなかった。

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

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

<参考：投与回数比較オープン試験<sup>7)</sup>>

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

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

#### (4) 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<sup>8)</sup>

目的	ブクラデシンナトリウム含有軟膏の至適濃度を設定する。
試験デザイン	多施設無作為化二重盲検比較試験
対象	皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、糖尿病性壊疽、放射線潰瘍など）および褥瘡を有する患者（投薬症例数：244例）
除外基準	1)骨組織に達する深い潰瘍 2)本軟膏を大量に必要とする広範な潰瘍 3)基礎疾患のため全身状態が極度に悪く、創傷治癒状態が低下していると判断される患者
試験薬剤	ブクラデシンナトリウム 0.75%、1.5%、3%、6%含有するマクロゴール基剤の軟膏
投与方法及び投与期間	試験薬の投与は潰瘍面の清拭消毒を行った後、1日1回試験薬をガーゼにのばし患部へ貼付、あるいは患部へ直接塗布してガーゼで保護した。試験期間は8週間とした。
評価項目	総合効果、副作用等
解析方法	パラメトリックなデータのうち、投与前後の群内比較は対応のあるt検定を、群間の比較はStudentのt検定を用いた。ノンパラメトリックなデータについては、 $\chi^2$ 検定およびWilcoxonの順位和検定あるいはKruskal-Wallisの順位検定を用いた。検定における有意水準は両側危険率5%とした。
有効性 安全性	自然治癒傾向の高い軽症例及び治療抵抗性の強い感染例を除いた155例での有効率（有効以上）は、低濃度から順に53.1、55.3、64.3、66.7%と濃度依存的に上昇したが群間の有意差は認められなかった。副作用は244例中8例（3.3%）に認められ、低濃度から順に0例、1例、3例、4例であった。そのうち投与を中止した症例は0例、1例、1例、4例であった。副作用はいずれも皮膚症状（疼痛、刺激感、潰瘍周囲の発赤等）で、いずれも投与継続中あるいは投与中止により軽快した。 以上の有効性および安全性から総合的に考察し至適濃度を3%とした。

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

##### 2) 比較試験

##### ①従来常用されている薬剤との比較<sup>9)</sup>

目的	褥瘡、皮膚潰瘍に臨床的有用性が確立しているリゾチーム塩酸塩軟膏を対照薬として、本剤の有効性、安全性および有用性を検討する。
試験デザイン	多施設無作為化二重盲検比較試験
対象	難治性の皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、糖尿病性壊疽、放射線潰瘍など）および褥瘡の患者（投薬症例数：290例）
除外基準	1)骨組織に達する深い潰瘍 2)高度の細菌感染を伴う潰瘍 3)基礎疾患のため全身状態が極度に悪く、創傷治癒状態が低下していると判断された患者 4)リゾチーム塩酸塩または卵白に対して過敏症の既往歴を有する患者 5)その他、担当医が対象として不適当と判断した患者
試験薬剤	本剤（ブクラデシンナトリウム3%含有するマクロゴール基剤の軟膏） 対照薬：リゾチーム塩酸塩5%含有する白色の軟膏剤
投与方法及び投与期間	薬剤は指定された番号の薬剤を使用し、潰瘍面の壊死組織を除去、清拭した後、1日1回試験薬をガーゼにのばし患部へ貼付、あるいは患部へ直接塗布してガーゼで保護した。試験薬剤は病巣の広さに応じて適当量を使用した。試験期間は6週間とした。
評価項目	総合効果、副作用等

解析方法	パラメトリックなデータのうち、投与前後の群内比較は対応のある t 検定を、群間の比較は対応のない t 検定を用いた。ノンパラメトリックなデータについては、 $\chi^2$ 検定あるいは Wilcoxon の順位和検定を用いた。検定における有意水準は両側危険率 1%、5%とした。
有効性 安全性	有効性を評価した 260 例での有効率（有効以上）は、本剤群 74.4%、リゾチーム塩酸塩軟膏群 51.1%で両群間に有意差 ( $p<0.01$ ) が認められた。副作用は 26 例にみられ、その内訳は本剤群 12 例（疼痛 8 例、そう痒感、刺激感、発赤・疼痛、接触皮膚炎各 1 例）、リゾチーム塩酸塩軟膏群 14 例（疼痛 5 例、接触皮膚炎 4 例、そう痒感 2 例、発赤・疼痛、刺激感、滲出液増加各 1 例）であった。

## ②基剤との比較<sup>10)</sup>

目的	基剤を対象に褥瘡および難治性皮膚潰瘍に対する本剤の治療効果、安全性および有用性を評価する。
試験デザイン	多施設無作為化二重盲検比較試験
対象	難治性の皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、糖尿病性壊疽、放射線潰瘍など）および褥瘡の患者（投薬症例数：158 例）
除外基準	1)骨組織に達する深い潰瘍 2)早期に自然治癒が予測される潰瘍 3)高度の感染を伴う潰瘍 4)基礎疾患のため全身状態が極度に悪く、創傷治癒状態が低下していると判断される患者
試験薬剤	本剤：1g 中にブクラデシンナトリウム 3%含有するマクロゴール基剤の軟膏 対照薬：基剤（マクロゴール）
投与方法及び 投与期間	薬剤は必ず割り付け番号順に使用し、潰瘍面の壊死組織を除去、清拭した後、1日1回試験薬をガーゼにのぼし患部へ貼付、あるいは患部へ直接塗布してガーゼで保護した。試験薬剤は病巣の広さに応じて適当量を使用した。試験期間は6週間とした。
評価項目	総合効果、副作用等
解析方法	パラメトリックなデータのうち、投与前後の群内比較は対応のある t 検定を、群間の比較は対応のない t 検定を用いた。ノンパラメトリックなデータについては、 $\chi^2$ 検定および Wilcoxon の順位和検定を用いた。検定における有意水準は両側危険率 1%、5%とした。
有効性 安全性	有効性を評価した 144 例での有効率（有効以上）は、本剤群 71.8%、基剤群 39.7%で両群間に有意差 ( $p<0.001$ ) が認められた。副作用は両群各 1 例ずつみられ、本剤群の 1 例は外用直後の疼痛、基剤群の 1 例は膿汁分泌量の増大であった。2 例いずれも投与継続可能な軽度の症状であった。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査(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

#### ① 使用成績調査

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

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

有効率 (%) [有効以上/総症例]

#### ② 特別調査(褥瘡における長期(16週)観察下の有用性の検討)

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

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

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

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

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

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

国内で実施された二重盲検比較試験<sup>9)10)</sup>及び一般臨床試験<sup>7)11)</sup>を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

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

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

2) 褥瘡、皮膚潰瘍での基剤との二重盲検比較試験<sup>10)</sup>、及び同じくリゾチーム塩酸塩軟膏との6週間投与の比較試験<sup>9)</sup>の結果、本剤は潰瘍の大きさ、深さをともに縮小し、肉芽形成及び表皮形成を促進するとともに、漿液性分泌物の減少など諸症状を有意に改善することが認められた。

3) 自然治癒傾向のみられない慢性皮膚潰瘍を対象とした8週間投与の試験において、本剤は潰瘍面積を72.9%縮小した(最終評価時<sup>11)</sup>)。

4) 61歳以上における褥瘡の有効率は58.3%(102例/175例)であった。

## 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

サイクリック AMP(cAMP)誘導体

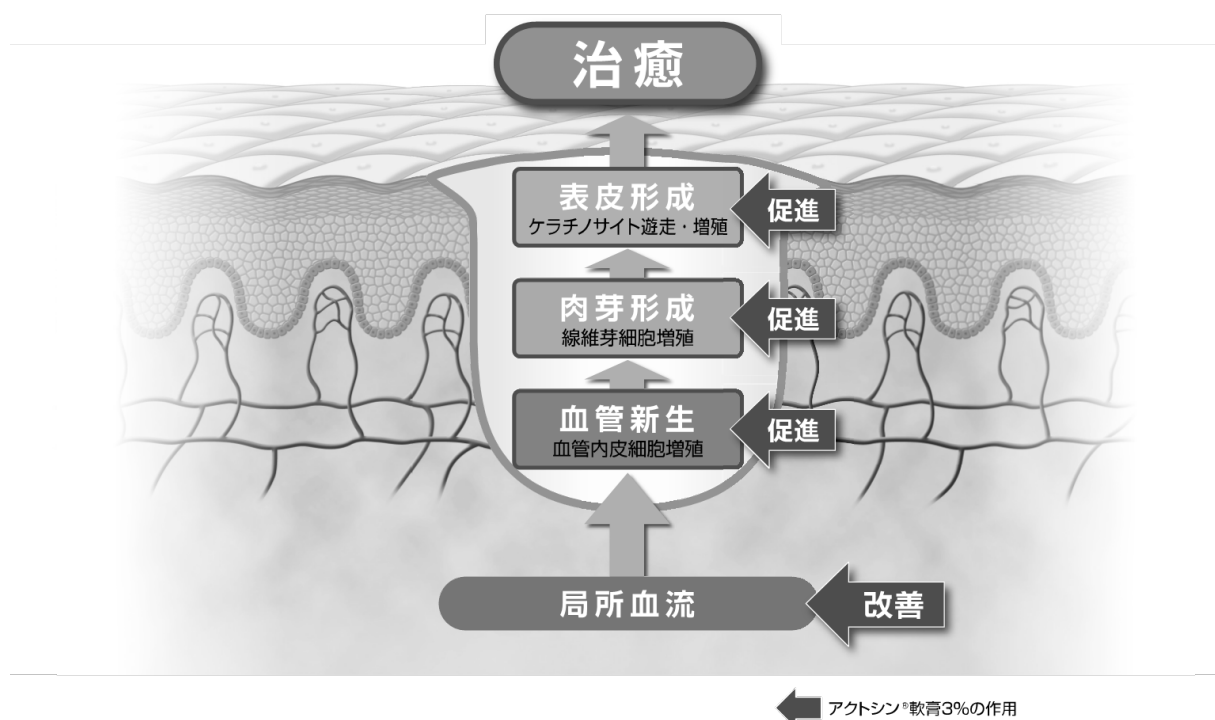
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：皮膚

作用機序：本剤はサイクリック AMP (cAMP) の誘導体であるブクラデシンナトリウム（ジブチリルサイクリック AMP：DBcAMP）であり、体内に入ると比較的容易に細胞膜を通過し、脱アシル化酵素により cAMP に分解されることで末梢血管を拡張して血流障害を改善し、効果をあらわす。

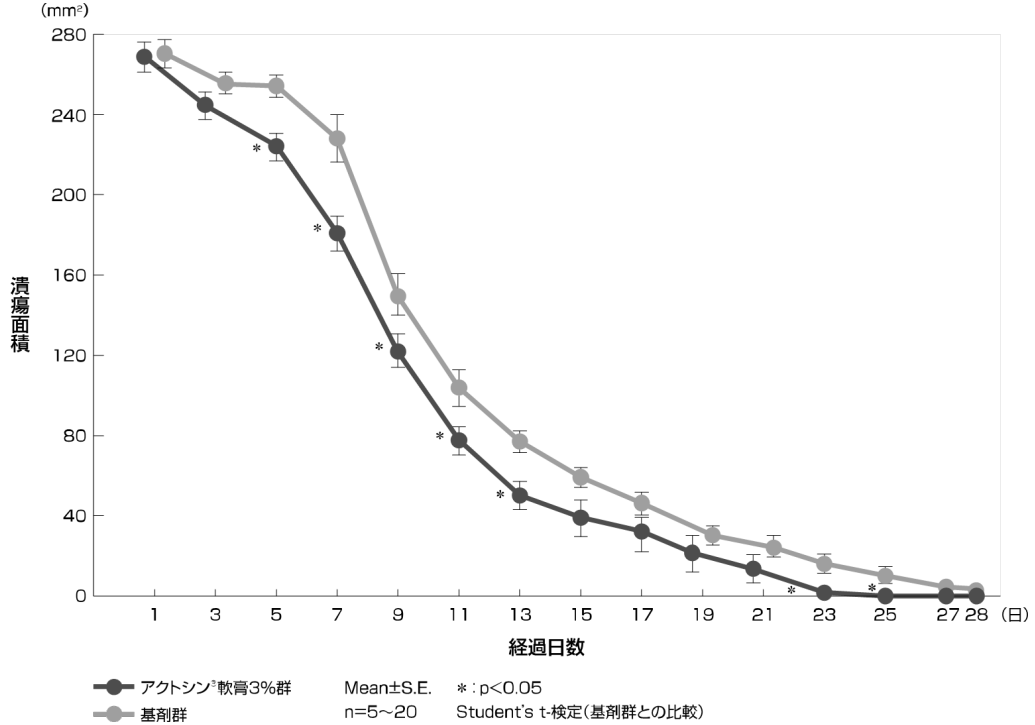


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 潰瘍縮小・治癒促進作用

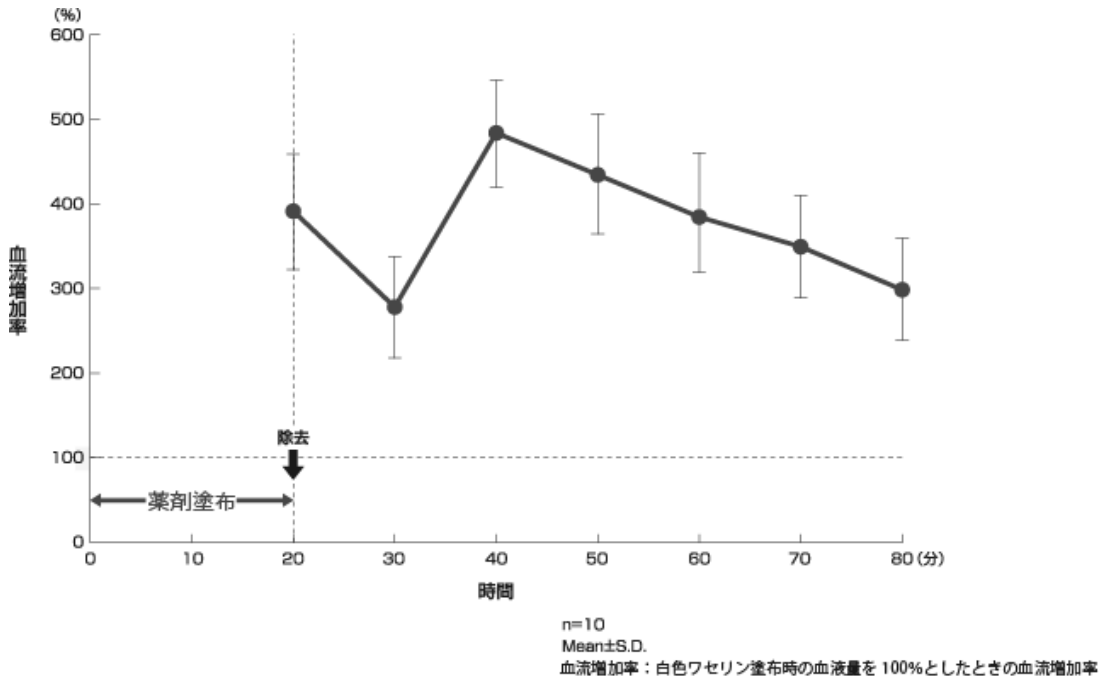
本剤はラット皮膚熱傷潰瘍<sup>12)</sup>及び加齢・低蛋白食負荷ラット皮膚全層欠損創<sup>13)</sup>の潰瘍面積の縮小を促進し、治癒日数を短縮する。

加齢・低蛋白食負荷ラット皮膚全層欠損創モデルにおける試験(潰瘍面積の推移)



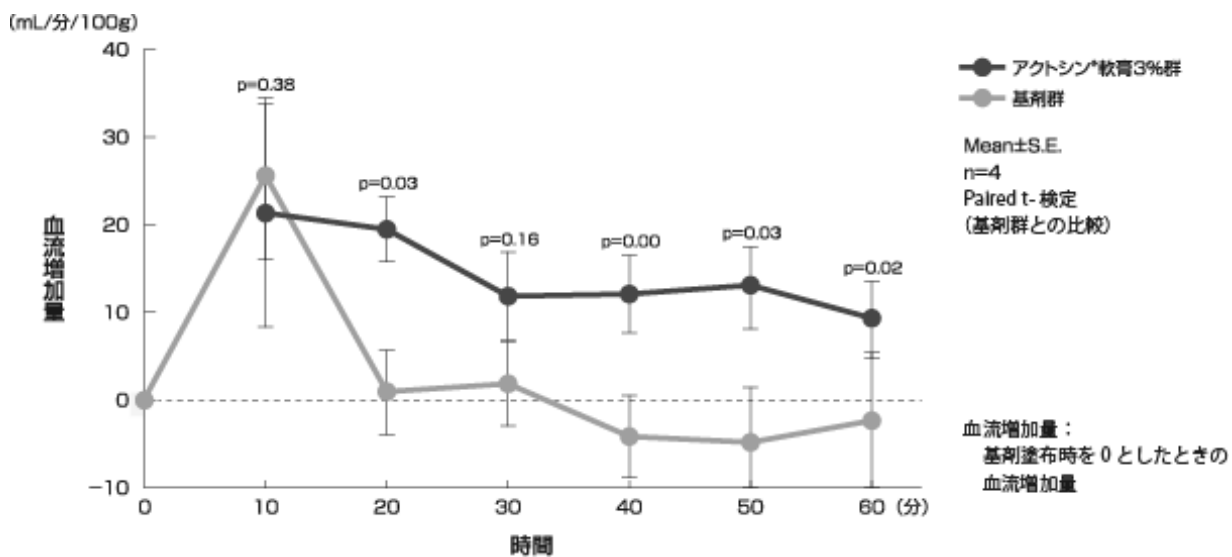
2) 局所血流改善作用

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



②本剤塗布によりウサギ耳介の血流が増加する。

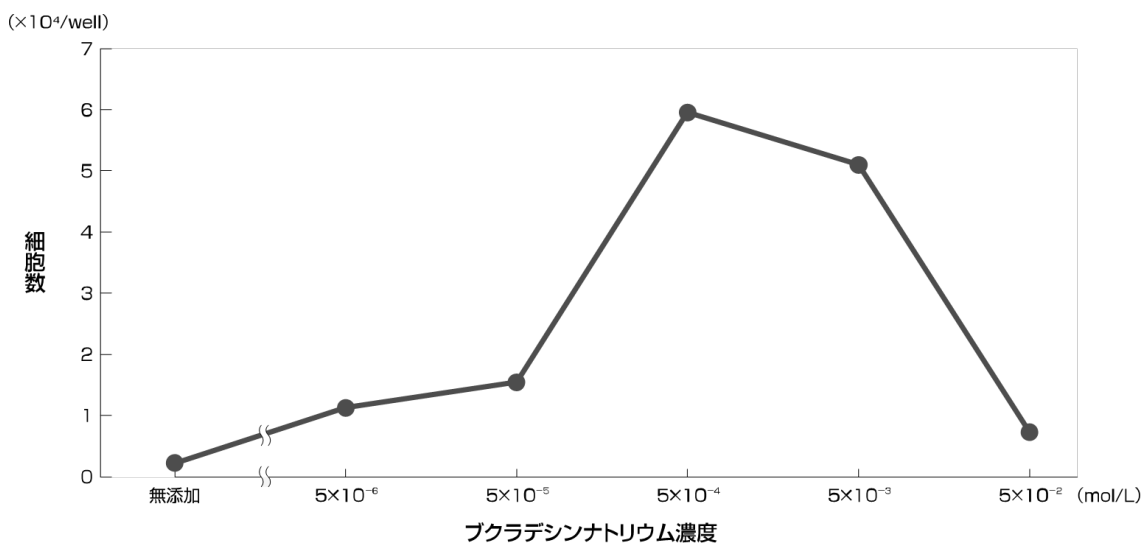
血流増加量の平均値推移



3)血管新生促進作用

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

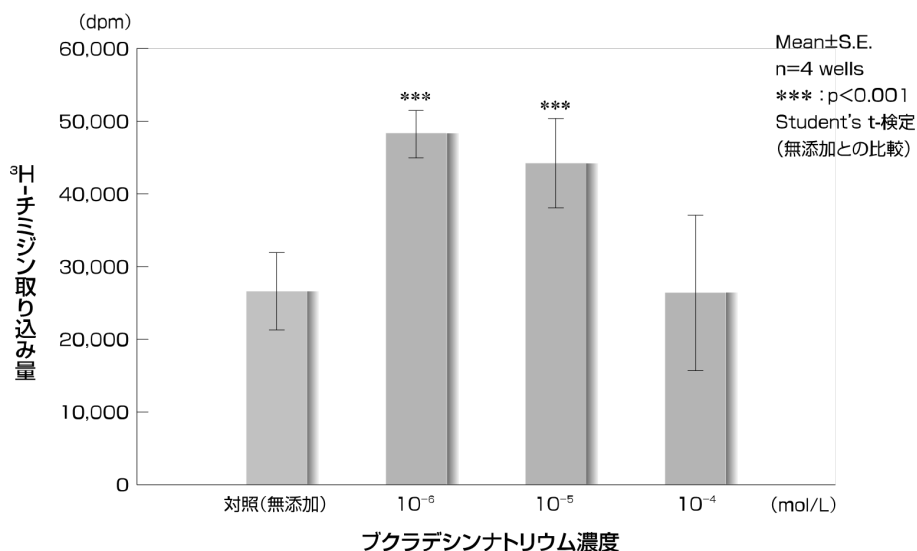
培養血管内皮細胞増殖に与える影響(ヒト細胞)



#### 4)肉芽形成促進作用

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

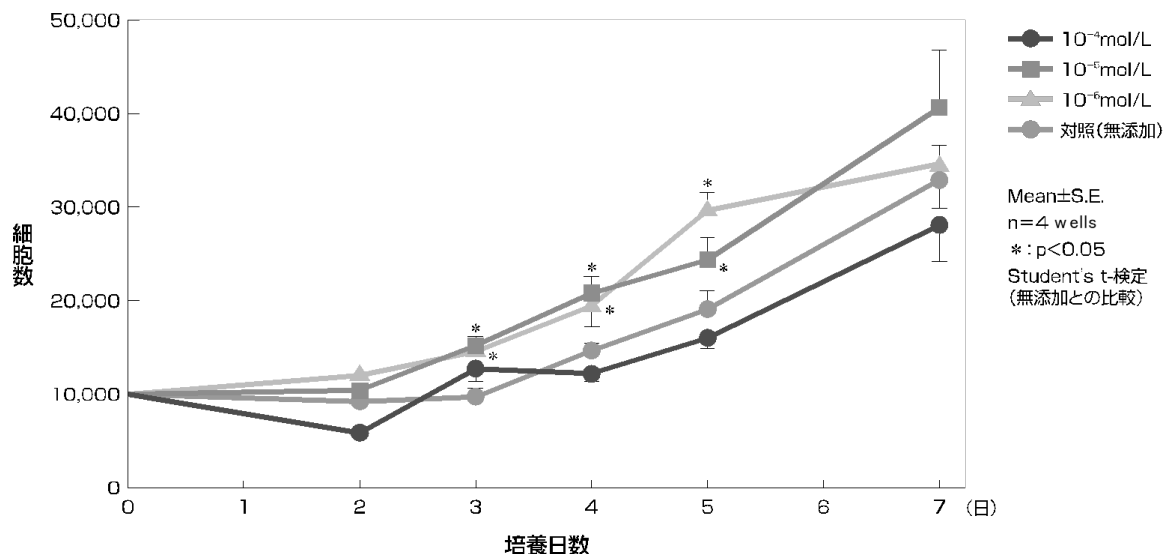
培養線維芽細胞の DNA 合成に対する効果(ヒト細胞)



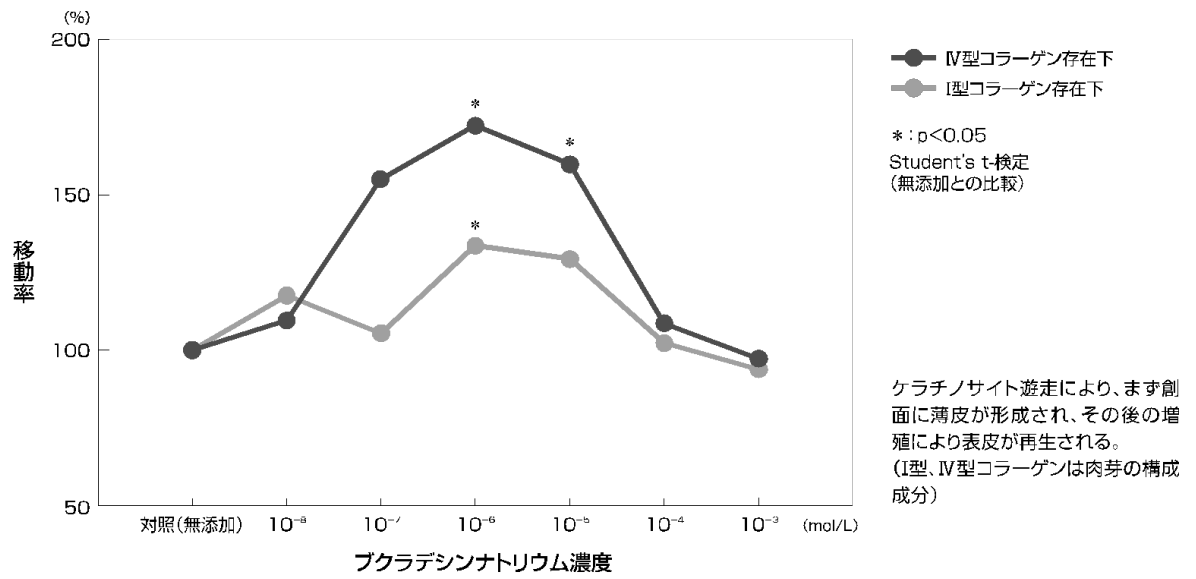
#### 5)表皮形成促進作用

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

ケラチノサイト増殖に対する作用(ヒト細胞)



### ケラチノサイト遊走促進効果(ヒト細胞)



移動率: 対照と比較した遊走距離

### (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

##### 1) 健康皮膚塗布時の血中濃度<sup>6)</sup>

健康成人男性 10 名を対象にブクラデシンナトリウム 6%含有マクロゴール又はワセリン軟膏を 4 日間反復塗布した。ブクラデシンナトリウムは血漿中に検出されなかった（検出限界 0.1 $\mu$ g/mL）。

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

##### 2) 皮膚潰瘍患者における反復使用後の血漿中濃度<sup>14)</sup>

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

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

##### 3) 褥瘡患者における単回使用後の血漿中濃度

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

##### 4) 熱傷潰瘍患者における血漿中濃度<sup>15)</sup>

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

広範囲熱傷患者における血漿中未変化体濃度

症例	年齢 (歳) 性別	体重 (kg)	受傷面積 (%) [熱傷深度]	測定日 (病日)	塗布面積 ( $\text{cm}^2$ )	塗布軟膏量 (g)	ブクラデシン ナトリウム量 (mmol)	最高血漿中 未変化体濃度 ( $\mu$ mol/L)
1	47 男	60	50 [II度 40] [III度 10]	5	8478	1800	109.9	0.94 (24hr 値)
2	49 女	45	40 [II度 15] [III度 25]	5	5555	1200	73.3	3.70 (4hr 値)
3	36 男	80	10 [II度 10]	13	1956	480	29.3	1.12 (4hr 値)
4	25 女	40	15 [III度 15]	25	2000	400	24.4	2.67 (1～2hr 値)
5	81 男	61	20 [潰瘍 20]	39	2000	400	24.4	4.49 (1ht 値)

<参考：動物データ>

1)単回投与<sup>16)</sup>

ラットの角質層剥離皮膚に<sup>14</sup>C-ブクラデシナトリウム3%軟膏1gを単回塗布した場合、全血液中放射能濃度は緩やかに増加し、8~24時間で最高濃度に達した。その時の生物学的半減期は193時間であった。

損傷皮膚への<sup>14</sup>C-ブクラデシナトリウム軟膏単回塗布時の全血液中放射能濃度

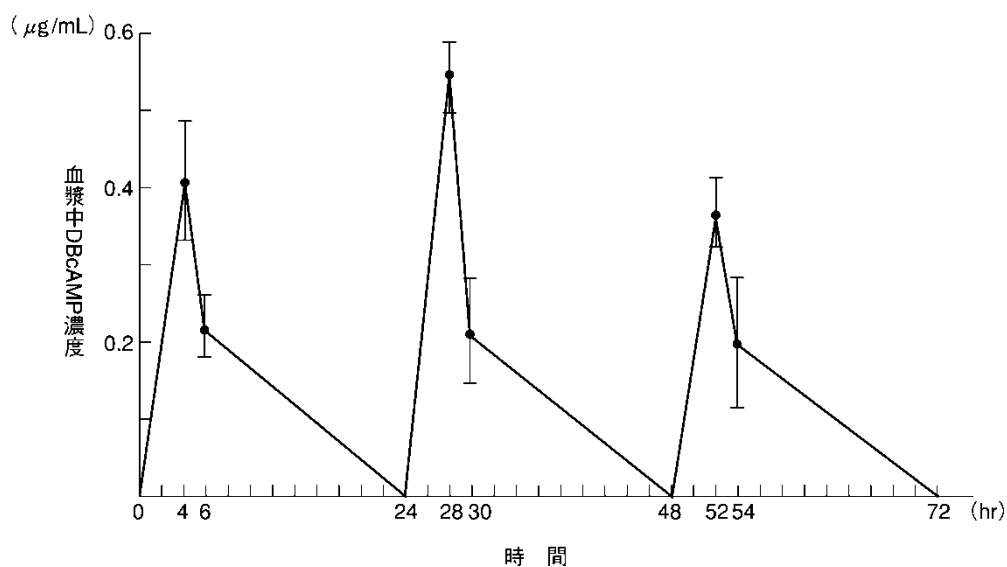
時間 (hr)	No.1*	N0.2*	N0.3*	Mean±S.E.*
2	1.93	1.21	0.17	1.11±0.51
4	2.04	3.75	0.75	2.18±0.87
6	4.73	6.40	2.11	4.41±1.25
8	5.73	7.54	2.81	5.36±1.38
10	5.67	6.58	4.10	5.45±0.72
24	4.49	4.95	9.71	6.38±1.67
48	5.19	5.19	8.78	6.39±1.20
72	4.45	4.53	7.55	5.51±1.02
168	3.43	3.60	5.56	4.20±0.68

\* : µg/mL・ブクラデシナトリウム換算濃度 n=3

2)反復投与

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

損傷皮膚へのブクラデシナトリウム軟膏反復塗布時の血漿中濃度推移



(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  
該当資料なし

(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

バイオアベイラビリティ  
該当資料なし

<参考：健康皮膚における吸収<sup>6)</sup>>

ブクラデシナトリウム 6%軟膏（マクロゴール基剤又はワセリン基剤）を健康成人男性 10 例に 4 日間反復塗布し、未変化体の血漿中濃度、尿中濃度の測定を行った。10 例すべてにおいて投与 1 日目から 4 日目を通じていずれの時点でもブクラデシナトリウムは血漿中（検出限界 0.1µg/mL）、尿中（検出限界 1µg/mL）に検出されず、健康皮膚からはほとんど吸収されなかった。

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

### 5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性  
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性  
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性  
該当資料なし

(4) 髄液への移行性  
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性  
該当資料なし

<参考：動物データ<sup>16)</sup>>

<sup>14</sup>C-ブクラデシナトリウム 3%軟膏 1g をラットの角質層剥離皮膚に単回塗布した時、分布は肝、腎及び塗布部位で高かった。

(6) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

## 6. 代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：動物データ<sup>16)</sup>>

ラットの角質層剥離皮膚に<sup>14</sup>C-ブクラデシンナトリウム 3%軟膏 1g を単回塗布した場合、塗布 8 時間後の血漿中放射能の 28%、また投与 8~24 時間後の尿中放射能の 62%は未変化体ブクラデシンナトリウムと推定された。

### (2)代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### (1)排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考：動物データ<sup>16)</sup>>

ラットの角質層剥離皮膚に<sup>14</sup>C-ブクラデシンナトリウム 3%軟膏 1g を単回塗布した場合、尿中放射能排泄率は投与後 24 時間までに速やかに上昇し、投与量の 53.1%が回収された。その後尿中排泄率は漸増し、投与後 168 時間では 63.4%であった。糞中排泄率は低く投与後 24 時間以降ほぼ一定値で推移し、投与後 168 時間で投与量の 7.7%の放射能が糞中に回収された。呼気中には投与後 24 時間で 6.1%、48 時間で 14.2%の放射能が回収された。尿、糞及び呼気に排泄された総放射能は投与後 168 時間で投与量の約 90%に達した。

### (2)排泄率

「7.(1)排泄部位」参照

### (3)排泄速度

該当資料なし

## 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

該当資料なし

## 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

設定されていない

### 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 広範囲な創面に本剤を大量かつ長期に使用する場合は、ブクラデシンナトリウムを全身的投与した場合と同様の症状があらわれることがあるので、定期的に血圧、脈拍数、心電図、尿量、全身状態、血糖値等を観察し、異常が認められた場合には休薬等の適切な処置をとること（特に乳児、幼児、小児の場合は注意する）。[9.7.1 参照]

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。

(解説)

8.1 広範囲熱傷等、本剤を大量かつ長期に塗布する場合、損傷皮膚から主成分であるブクラデシンナトリウムが経皮的に吸収され、全身性の作用を示すことがある。

8.2 不用意な出血を防ぐための注意である。ガーゼが創面に付着してはがしにくい場合は精製水、生理食塩液等でぬらしながらゆっくりはがしていくと良い。

### 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

設定されていない

#### (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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

(解説)

本剤を使用した際、ブクラデシンナトリウムの血中濃度が上昇したことが報告されている<sup>15)</sup>。

#### (6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 乳児、幼児、小児において、広範囲な創面に本剤を大量かつ長期に使用する場合は、特に注意すること。[8.1 参照]

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

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

(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

設定されていない

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使用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

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

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認前の調査 488 例中報告された副作用は 4.3% (21 例) で、主な副作用は使用部位における疼痛 2.9% (14 件)、発赤 0.6% (3 件)、刺激感 0.6% (3 件) であった。

承認後における使用成績調査 (4 年間) 4,945 例中報告された副作用は 1.8% (88 例) で、主な副作用はいずれも使用部位における疼痛 0.9% (44 件)、発赤 0.2% (10 件)、刺激感 0.2% (10 件) であった。

小児 (15 歳未満) への使用例 344 例中報告された副作用は 2.9% (10 例) であったが、いずれも使用部位の皮膚症状であった。

1)副作用発現状況一覧

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

2)臨床検査値異常変動

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

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

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別の解析(使用成績調査)

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

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。

(1) 潰瘍面を清拭消毒後、貼付又は塗布すること。

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

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、使用前に必要な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 褥瘡、皮膚潰瘍に共通する薬物療法の一般的な処置である。

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

14.1.3 外用剤における一般的な適用上の注意事項である。

## 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

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

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>17)</sup>

ラット角質層剥離皮膚にブクラデシンナトリウム 3.6%軟膏 2g/kg を 24 時間閉塞貼付し、経皮急性毒性を検討した。その結果、死亡例は認められず、LD<sub>50</sub> は 2g/kg 以上と推定された。また、投与局所に変化は認められず、病理学的検査では対照（基剤群）とともに肺に点状出血巣が認められた。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>18)</sup>

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

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

##### 1) 皮膚一次刺激性試験<sup>18)</sup>

除毛したウサギ背部の正常皮膚及び損傷皮膚にブクラデシンナトリウム 3%軟膏を 24 時間閉塞貼付した結果、「弱い刺激物」と判定された。

##### 2) 皮膚累積刺激性試験<sup>19)</sup>

除毛したウサギ背部の正常皮膚及び損傷皮膚にブクラデシンナトリウム 3%軟膏を 1 日 1 回 28 日間閉塞貼付した結果、皮膚反応はみられず、累積刺激性は認められなかった。

##### 3) 皮膚感作性試験

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

#### (7) その他の特殊毒性

光毒性及び光感作性試験

除毛したモルモット背部にブクラデシンナトリウム 3%軟膏を塗布後、中波長紫外線 (UVB: 0.18J/cm<sup>2</sup>) 及び長波長紫外線 (UVA: 10.02J/cm<sup>2</sup>) を照射し、24、48 時間後の皮膚症状を観察した結果、光毒性、光感作性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：該当しない

有効成分：ブクラデシンナトリウム 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

10℃以下

### 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

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アクトシン注射用 300mg

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

### 7. 国際誕生年月日

1984年7月24日

### 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 アクトシン軟膏	1993年1月19日	20500AMZ00005000	1993年3月19日	1993年4月12日
販売名変更 アクトシン軟膏 3%	2008年3月7日 (販売名変更による)	22000AMX00527000	2008年6月20日	2008年7月

### 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：2003年1月17日

内容：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。

### 11. 再審査期間

1993年1月19日～1999年1月18日(終了)

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

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
2699703M1039	2699703M1039	106680703	620007553

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Akiyama, M. et al. : 皮膚科紀要, 1998; 93 (2) , 171-176 [11111111-0836]
- 2) 増澤幹男ら : 皮膚科紀要, 1990; 85 (3) , 453-456 [11111111-0837]
- 3) 岡田忠彦ら : 皮膚科紀要, 1990; 85 (1) , 119-127 [11111111-0838]
- 4) Falanga, V. et al. : Wounds, 1991; 3 (2) , 70-78 [11111111-0839]
- 5) Iwasaki, T. et al. : J.Invest.Dermatol., 1994; 102 (6) , 891-897 [11111111-0840] (PMID : 8006452)
- 6) 新村真人ら : 臨床医薬, 1990;6 (7) , 1515-1523 [11111111-0841]
- 7) DT-5621 大阪地区研究班 : 皮膚, 1990; 32 (4) , 574-585 [11111111-0844]
- 8) 新村真人ら : 臨床医薬, 1990; 6 (8) , 1577-1598 [11111111-0853]
- 9) 新村真人ら : 臨床医薬, 1991; 7 (3) , 677-692 [11111111-0843]
- 10) 新村真人ら : 薬理と治療, 1990; 18 (7) , 2757-2770 [11111111-0842]
- 11) DT-5621 九州地区研究班 : 西日本皮膚科, 1990; 52 (5) , 1025-1031 [11111111-0845]
- 12) 笠井義男ら : 薬理と治療, 1990; 18 (8) , 2919-2924 [11111111-0846]
- 13) 岩崎利郎ら : 皮膚科紀要, 1990; 85 (1) , 161-168 [11111111-0847]
- 14) 天川孝則ら : 薬理と治療, 1990; 18 (8) , 3193-3200 [11111111-0848]
- 15) 伊東陽子ら : 熱傷, 1998; 24 (3) , 124-128 [11111111-0849]
- 16) 社内資料 : DT-5621 (アクトシン軟膏) 1g 経皮投与時のラットにおける体内動態(1) [20210831-1001]
- 17) 恩田威俊ら : 薬理と治療, 1990; 18 (7) , 2543-2546 [11111111-0850]
- 18) 野村 護ら : 薬理と治療, 1990; 18 (7) , 2547-2564 [11111111-0851]
- 19) 奥村 豊ら : 薬理と治療, 2003; 31 (12) , 1031-1037 [11111111-0852]

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 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) 粉碎

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

該当資料なし