リポプロスタグランジン E₁ 製剤

特集 ホルモン製剤のDDSの基礎と臨床

武永美津子・五十嵐理慧*

Lipo prostaglandin E₁

Prostaglandin E₁ (PGE₁) is one of the lipid mediators and has potent biological activities such as inhibitor of platelet aggregation, and vasodilator. Lipid microspheres consist of egg yolk lecithin and soybean oil (o/w emulsion), have a diameter of 200~300 nm, and preferentially accumulate in vascular lesion and inflammatory site. Therefore, PGE₁ incorporated in lipid microsphere (Lipo PGE₁ preparation) was efficiently delivered to target lesion, and more effective in human being as well as animal models. Lipo PGE₁ preparation was introduced onto the Japanese market in 1988, and now applicable in both Korea and China, and has contributed to improving the condition of patients with arteriosclerosis obliterans, peripheral vascular diseases, and so on.

プロスタグランジン E₁ (PGE₁) は、強力な血小板凝集抑制能、血管拡張能を持つ局所ホルモンである。平均粒径 200~300 nm (ナノメートル) の o/w エマルションであるリピッドマイクロスフェアに封入した“リポ PGE₁”は、障害血管部位、炎症部位などの病変部位へ薬剤を効率よく送り込む“ターゲティング”効果のために、少量で効果を発揮し、副作用の低減を可能とする画期的な DDS 製剤となった。

リポ PGE₁ は 1988 年の臨床適用以来、日本だけでなく中国・韓国を含めて、末梢動脈閉塞症をはじめ、循環障害に起因する種々症状の改善・治癒に多大な貢献をしている。

Mitsuko Takenaga・Rie Igarashi*

key words : prostaglandin E₁ (PGE₁), lipid microsphere (LM), targeting

日本において研究開発されたりポプロスタグランジン (Lipo prostaglandin (PG) E₁ : リポ PGE₁) 製剤 (図 1) は、PGE₁ の血小板凝集抑制作用、血管拡張作用といった強力な生物活性に加え、薬物送達担体であるリピッドマイクロスフェアが PGE₁ を病変部位に効率よく運んだことで画期的な DDS 製剤となった。

医薬品としてリポ PGE₁ が臨床適用された 1988 年には、動脈硬化症などを起因とする循環障害を中心に認可された (表 1 ①~④)。その後、糖尿病における皮膚潰瘍の改善 (1995 年)、経上腸管膜動脈性門脈造影能の改善 (1998 年) が適応追加され現在に至っている。

リポ PGE₁ 製剤は、水島裕日本 DDS 学会元名誉理事長 (当時聖マリアンナ医大教授) のアイデアから、大正製薬社およびミドリ十字社 (現田辺三菱製薬社) 2 社の共同開発で臨床適用に至った医薬品で

ある。以来それぞれパルクス、リプルの商標名で、表 1 に示した疾患の症状の改善および治癒に大いに貢献してきた。1995 年には、年間売り上げが 2 社で約 400 億円との記録もある。現在では後発リポ PGE₁ 製剤としてプリンク (大洋薬品社 2004 年~) およびアリプロスト (富士製薬工業社 2005 年~) も臨床使用されている。また韓国および中国においても、それぞれエグランジン (ウェルファイドコリア)、凱肘 (北京泰徳製薬有限公司) としてアジアの患者の症状改善にも寄与する医薬品となった¹⁾。リポ PGE₁ を含む PGE₁ 製剤は、とりわけ末梢血行障害の改善に有効であるが、食生活の変化、高齢化に伴い、奇しくもこれら対象疾患の数は増加の一途をたどっている現実がある。

本誌でのリポ PGE₁ に関する報告は、1987 年に清川ら²⁾ が疾患モデル動物を使って³[H]-リポ PGE₁ の体内動態を発表しているのが最初である。1988 年には、多施設で行われた慢性動脈閉塞症、糖尿病性神経症、膠原病に伴う末梢血管障害、振動病疾患

* Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

図1 リポ PGE₁ 模式図および PGE₁

表1 リポ PGE₁ の適用疾患

- ① 慢性動脈閉塞症(バージャー病, 閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善
- ② 進行性全身性硬化症, 全身性エリテマトーデスにおける皮膚潰瘍の改善
- ③ 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復
- ④ 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存
- ⑤ 糖尿病性皮膚潰瘍の改善
- ⑥ 経上腸管膜動脈性門脈造影能の改善
(パルクス, リプルのみ)

に対するリポ PGE₁ 製剤(10 μ g)投与の臨床試験成績について, 評価項目すべてで統計学的有意差を持って改善をみたことが報告されている³⁾. さらに臨床適用後, 全身性進行性硬化症, 混合性結合組織病など Raynaud(レイノー)症状や指尖潰瘍など末梢血流循環不全を伴う膠原病患者にリポ PGE₁ を投与すると, 冷感, 疼痛, 潰瘍の改善がみられ, これらがサーモグラフィー画像で鮮明に示されている⁴⁾.

PGE₁ 自身は, 生体内で産生分泌し活性を示すホルモンでもある. そこで PGE₁ の基礎から, リポ化製剤として世に送られたまでの経緯を振り返る. ま

た臨床で使われるリポ PGE₁ の効果, および将来に向けての新たな PGE₁ 製剤研究について概説する.

PGE₁

プロスタグランジン(prostaglandin: PG)は, 1935 年 von Euler によって命名されたプロスタノ酸を基本骨格とする一連の不飽和脂肪酸の総称で, 生体内に広く分布し, 種々の生理活性を有する炭素数 20 のエイコサノイドである. PG 分子は, 分子中央に 5 員環を持ち, 2 本の側鎖(α 鎖, ω 鎖)が伸びた形を基本骨格とする(図 2a). α 鎖は, C-8 位に α 配位, また ω 鎖は C-12 位に β 配位をしている. C-13 位と 14 位の間に二重結合を持ち C-15 位に水酸基を持つ. この C-15 位の水酸基は特に重要で, これが脱水素酵素(デヒドロゲナーゼ)によって酸化されケト基になると, PG としての生物活性を失う. 15-ヒドロキシデヒドロゲナーゼは肺に豊富に存在するため, 体内でつくられる PG は, 肺を一巡すると活性が低下する.

ちなみに臨床で経口投与薬として用いられる PGE₁ 誘導体医薬品にリマプロスト(オパルモン; 小野薬品工業社, プロレナール; 大日本住友製薬社)がある(図 2b). 17 位に導入されたメチル基は 15-ヒドロキシデヒドロゲナーゼに対する抵抗性と活性の増強を, 2 位の二重結合および 20 位のメチル基導入は作用選択性を担っている.

PGE₁ の生物活性⁵⁻⁷⁾は, 血管壁のノルエピネフリン反応性の抑制などにより血管平滑筋を弛緩させる末梢血管拡張作用と血小板 cAMP の増加による血小板の粘着・凝集抑制作用が主なものである. 生体内では, リノール酸(18:2)を原料として γ -リノレン酸(18:3), ジホモ- γ -リノレン酸(20:3)を経て産生される. 生体内の不飽和脂肪酸としては二重結合の一つ増えたアラキドン酸(20:4)の割合が圧倒的に多く, 産生された PGE₂, PGI₂, TXA₂ の生理活性はよく知られているところである(図 3). またアラキドン酸などの脂肪酸は, レシチンに代表される細胞膜構成成分であるリン脂質から活性を受けて phospholipase A₂ によって切り出される.

1962 年 Bergström⁸⁾ により PGE₁ および PGF₁ α

図2 a: プロスタグランジン基本骨格. b: プロスタグランジン誘導体; リマプロスト.
c: プロスタグランジンプロドラッグ; AS013

が単離・構造決定され、その他のPGについてもつぎつぎに単離・構造決定された。つづく1970年代、1980年代は、生理学的研究対象、また医薬品開発対象としてのPG研究がきわめて盛んな時代であった。このような背景のなか、1982年にはPGの発見および一連の研究で、Bergström, Samuelsson, Vaneの3名がノーベル生理学・医学賞を受賞している。ノーベル賞受賞のニュースに沸いた頃、水島はイタリアで開催されたプロスタグランジン会議で彼らに会い議論し、すでに薬物キャリアとして注目していたリピッドマイクロスフェアに封入する薬剤としてPGE₁が適しているのでは、と考えたことがリポPGE₁の誕生につながった。

PGE₁ 製剤

PGE₁の臨床試用は、1973年Carlsonら^{9,10)}の重

度の末梢動脈閉塞症に対してからである。四肢の難治性皮膚潰瘍、安静時疼痛に改善を認めてPGE₁の末梢循環改善作用を報告して以来、医薬品開発の試みが行われてきた。化学的に不安定なPGE₁であったが、 α シクロデキストリン(CD)包接化合物とすることで安定なPGE₁製剤(PGE₁-CD, 注射用プロスタジン)を得ることに小野薬品工業社が成功し、1979年「慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍・壊死ならびに安静時疼痛の改善」を適応症に医薬品として認可された。

当初、PGE₁は肺で不活性化を受けやすく、1回の肺循環でその大部分が失活する¹¹⁾とされたため、動脈内持続注入に限定して認可された。しかし動脈内持続注入は手技的に煩雑であり危険を伴い、また動脈内持続注入時の患者の苦痛など問題が多い。その後Golubら¹²⁾が、ヒトではイヌと異なり静脈内投与でもPGE₁の不活性化は3分の2にとどまること

図3
体内での PGE₁ 生成経路

を明らかにしたため、動脈注入療法に代わって PGE₁ の静脈注入療法が行われるようになった。1982 年、「振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復」「血行再建術後の血流維持」の適応追加時に、PGE₁-CD の静脈内大量点滴注入（動注の 4～8 倍量）が承認された。

リポ PGE₁ 製剤の誕生

PGE₁ が末梢循環障害に効果を及ぼすことは明らかであるが、注射剤の刺激、肺での不活化が速いことが、問題点としてあげられていた。また全身にまわった PGE₁ のため、ショックなどの全身性の副作用が生じることも時にみられた。また血管拡張作用が強力なために、健常部の血流が増加し病変部に血流がかえって不足するという、スチール現象が場合によってはみられることも問題とされた。

PGE₁ を効率よく運ぶための“キャリア”を考えるうえで、1960 年代から研究されてきたリポソームが大きなヒントになったという¹³⁾。リピッドマイクロソフェア（脂肪微粒子）に注目したのは、薬物キャリアとして研究されていたリポソーム¹⁴⁾と類似の性状を有するだけでなく、すぐれた安定性をもつこと、大量生産が容易であること、さらには開発のしやすさを考慮したためである。すなわち、この脂肪乳剤は 1960 年代より栄養補給を目的として欧

米、日本等で臨床的に広く使用され¹⁵⁾、その安全性はすでに確立されていた。

模式図(図 1)で示したように、リピッドマイクロソフェアは、卵黄レシチンを乳化剤として作製する平均粒子径 200～300 nm(ナノメートル)の微細な大豆油(リポ PGE₁ 製剤であるプリンクおよびアリプロストはオリーブ油)からなる“脂肪微粒子”で o/w 型エマルションである。二重膜のリポソームと異なり、レシチンは単層膜である。この脂肪微粒子に PGE₁ を封入することは、前述のイタリアでの Samuelsson らとの議論も本研究のスタートを後押しした。

リポ PGE₁ 製剤の特長

リピッドマイクロソフェアに PGE₁ を封入した製剤は、動脈硬化部位などの病態部位に取り込まれやすい。ウサギで作製した腹部大動脈硬化部位への³[H]-リポ PGE₁ の集積は、正常血管部位にくらべて 2～5 倍であった。また SHR (spontaneously hypertensive rat) 胸部大動脈部位への³[H]-リポ PGE₁ の集積は、正常動物の同じ部位への移行に比べて 1.5 倍と高まっている^{2,16)}。リポ PGE₁ 投与の SHR 腹部大動脈血管壁に PGE₁ が集積することは、のちに組織免疫染色手法によっても証明されている¹⁷⁾。またラットにコットンベレットを埋め込んだ周囲に豊富にみられる新生血管部位には、PGE₁ が

効率よく集積することが共焦点レーザー蛍光顕微鏡を用いて捉えられている。一方、リウマチ患者や慢性閉塞性動脈硬化症(arteriosclerosis obliterans: ASO)患者に^{99m}Tc 標識リピッドマイクロスフェアを投与すると、関節炎部位などの病態部位に特に集積することが認められた¹⁸⁾。以上は、血管病変部では血管内皮細胞間隙が広がっていること、および病変部血管内皮細胞の貪食能が亢進していることにより、微粒子(リピッドマイクロスフェア)に対する血管透過性が亢進してEPR(enhanced permeability and retention)効果が期待できるためと考えられる。

PGE₁ 自身は刺激性が強い。ラット背部皮膚へ一定量の皮内投与後、エバンスブルー溶液を静脈内投与した後の色素斑の大きさや強度からも明らかである。同条件でのリポ PGE₁ 投与では、色素斑は小さくかつ薄くなっている¹⁹⁾。これはリピッドマイクロスフェアから遊離する PGE₁ 量が抑えられたことを示しているとともに刺激性の低下を反映している。

リポ PGE₁ は、安定性、毒性、動態などの試験を経て、第Ⅱ相試験で慢性動脈閉塞症、膠原病、糖尿病病変を持つ患者への投与を開始した。リポ PGE₁ 5~10 μ g で潰瘍・壊死、安静時疼痛、間歇性跛行、知覚障害などの評価項目で有意な改善がみられ、さらに第Ⅲ相試験を経て実用化された^{20~24)}。リポ PGE₁ 療法の登場によって、局所刺激性の低下、肺における PGE₁ 不活性化からの保護、さらにターゲット効果が期待できることから、一回投与量も 5~10 μ g と低用量(PGE₁-CD の 1/8~1/12)となり、そのため全身性の副作用も減少した。

リポ PGE₁ と末梢血流循環障害改善作用

リポ PGE₁ 薬物療法として使用例数が多い疾患は、末梢動脈閉塞症(peripheral arterial disease: PAD)である。わが国における PAD は、バージャー病(閉塞性血栓性血管炎)が主だったが、戦後高度経済成長を経て、食生活を含めた生活様式の欧米化と、近年の高齢化により、糖尿病や高脂血症、肥満、高血圧などのいわゆる“生活習慣病”の罹病率が高まり、心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患や脳梗塞

などの動脈硬化性血管疾患が増加してきた。現在わが国では、閉塞性動脈硬化症(ASO)がそのほとんどを占める。ASO は四肢の冷感、しびれ、間歇性疼痛、皮膚潰瘍、壊死が出現し、激しい疼痛などの症状や下肢切断に至る例もあり、日常生活、社会生活に支障をきたす。

最近のリポ PGE₁ に関する臨床報告をみると、林田ら²⁵⁾が 2000 年~2006 年までの間、PAD 患者にリポ PGE₁ (10 μ g) の短期投与(10~14 日間)を行い症状別(Fontaine 分類: I 冷感、しびれ感、蒼白、チアノーゼなど II 間歇性跛行 III 安静時疼痛 IV 壊死)の効果を詳細に解析している。その結果、IV 度壊死を伴うような重症例での有用率は低かったものの、II 度間歇性跛行症状を示す患者への投与は有用率が 83% と高く、トレッドミルテストで行われた最大歩行距離に飛躍的な増加がみられた。すでにリポ PGE₁ 投与によって経皮的酸素分圧の上昇、皮膚血流や末梢の微小循環血流を増加させることが報告されていることから、彼らはこの機序を筋肉内微小循環改善がみられたため、と考察している。リポ PGE₁ 投与と運動療法との組み合わせが相乗効果を生むことは循環器学会などで発表されており、今後も QOL(quality of life)の向上を含めて寄与することが期待される。

また、このときⅢ度疾患(安静時疼痛)に対する有用率も 63.3% と高かった。末梢循環障害を伴う腰部脊柱管狭窄症患者においても、リポ PGE₁ を投与すると間歇性跛行、痛みやしびれの改善とともに、馬尾神経付近の血流量が増大したことを、Yone ら²⁶⁾が報告している。

末梢循環障害に起因して発症すると考えられている疾患に突発性難聴がある。日本で大規模な PGE₁ 臨床試験が行われたが有意な改善効果はみられなかった。しかしながら韓国でのリポ PGE₁ 投与試験では、Ⅱ型糖尿病を伴う本疾患に限り有用性が見いだされたとの成績が報告されている²⁷⁾。

膠原病疾患(全身性進行性硬化症, Systemic lupus erythematosus (SLE), ベーチェット, リウマチ疾患など)は、CRP をはじめとする炎症マーカーが高値を示すことが多い。Murota ら²⁸⁾は皮膚潰瘍を伴うこれらの患者にリポ PGE₁ を投与(1 日

10 µg を2週間)すると、潰瘍面積の著明な低下(100%治癒も含め平均30%)とともに、CRP(平均投与前1.48 mg/dL→投与後0.38 mg/dL)、IL-6(42.5 pg/mL→12.1 pg/mL)、VEGF(632.6 pg/mL→440.4 pg/mL)などの炎症マーカー値が低下したことを報告した。Murotaら²⁸⁾は病態局所へターゲットされたPGE₁がこれらの産生制御に関わっていると考察している。

また、Hoshiら²⁹⁾は192人の皮膚潰瘍を伴う全身性進行性硬化症およびSLE患者に対して3カ月間にわたってリポPGE₁を投与した。投与前後で健康関連QOL尺度であるShort-Form Health Survey(SF-36スコア)に焦点をあて統計学的に評価したところ、皮膚潰瘍面積が有意に低下したとともに、痛み、しびれ、冷感の改善などの“肉体的QOLの向上”にリポPGE₁が大いに役立っていることを証明している。このように膠原病疾患における末梢循環不全にもリポPGE₁が有用性を発揮している。リピッドマイクロスフェアによって病変部位に効率的に運ばれたPGE₁が、その場で生物活性を示した結果と考えられる。

新たなPGE₁製剤に関する研究

リポPGE₁のターゲット効果によって、少量で効果が増大されること、薬用量および副作用の低下を導くことができた。一方でターゲット性を保持しつつ、さらにその効果を高めるために新たなPGE₁製剤の研究も進んでいる。

リポPGE₁は、リピッドマイクロスフェア中のPGE₁が化学的に不安定であること、生体に投与されたときにPGE₁がリピッドマイクロスフェアからかなり遊離することが当初から指摘されていた。化学的不安定さは、9位のカルボニル基へのプロトン付加によって異性化が起こり、最終的に活性の低いPGA₁となることによる。そこで多くのPGE₁誘導体がリピッドマイクロスフェアへの封入薬物として検討された³⁰⁾。その結果、AS013(図2c)では異性化が起こらないうえ、高い脂溶性のために生体に投与された後リピッドマイクロスフェアからの遊離が抑えられること、遊離後はエステルゼによって

PGE₁に変換すること、さらにターゲット性を持った製剤であることが証明された^{17,30)}。末梢循環障害を起因とする間歇性跛行患者(40歳以上の男性64人、女性16人)に対する二重盲検臨床試験が行われ³¹⁾、用量依存性の歩行距離の延長がみられている。この製剤は室温保存でも安定なため、海外展開の道も期待できる。

また、リポPGE₁のもつターゲット性に加え、薬剤放出を制御し滞留性を獲得した製剤ならば、一回の投与でさらに少量投与でしかも長期間の効果が期待できると考え、新たに生分解性ポリマーポリ乳酸(PLA)を使ったサイズの小さな(約120 nm)Nano PGE₁製剤³²⁾の研究も進んでいる。今後、それぞれのPGE₁製剤の特長を生かした疾患への応用の可能性が期待されている。

文 献

- 1) 五十嵐理恵, 星 恵子, 松田隆秀・他: リポPGE₁製剤開発から20年—日本発のDDS製剤を韓国, 中国, そして欧米へ—. *Drug Delivery System* 18(5): 426-430, 2003.
- 2) 清川重人, 原本俊一, 玉手純子・他: PG含有リピッドマイクロスフェアの動脈硬化部位へのターゲティング. *Drug Delivery System* 2(1): 35-40, 1987.
- 3) 水島 裕: 各種lipid microsphere製剤. *Drug Delivery System* 3(1): 203-208, 1988.
- 4) 本多佐保, 今井浩三, 青木繁雄・他: Lipo-PGE₁投与膠原病患者におけるサーモグラフィーの検討. *Drug Delivery System* 6(5): 387-393, 1991.
- 5) Bergström S, Duner H, von Euler U et al.: Observations on the effects of infusion of prostaglandin E in man. *Acta Physiol Scand* 45: 145-51, 1959.
- 6) Vergroesen AJ, Gans P, Gottenbos JJ et al.: Clinical use of prostaglandins. *Klin Wochenschr* 49: 889-895, 1971.
- 7) Weeks JR, Sekhar NC, Ducharme DW: Relative activity of prostaglandins E₁, A₁, E₂ and A₂ on lipolysis, platelet aggregation, smooth muscle and the cardiovascular system. *J Pharm Pharmacol* 21(2): 103-108, 1969.
- 8) Bergström S, Samuelsson B: Isolation of prostaglandin E₁ from human seminal plasma. *Prostaglandins and related factors* 11. *J Biol Chem* 237: 3005-3006, 1962.
- 9) Carlson LA, Eriksson I: Femoral artery infusion of prostaglandin E₁ in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 1: 155-156, 1973.
- 10) Carlson LA, Olsson AG: Intravenous prostaglandin E₁ in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 2: 810, 1976.
- 11) Piper PJ, Vane JR, Wyllie JH: Inactivation of prostaglandins by the lungs. *Nature* 225: 600-604, 1970.
- 12) Golub M, Zia P, Matsuno M et al.: Metabolism of prostaglandins A₁ and E₁ in man. *J Clin Invest* 56: 1404-1410, 1975.
- 13) 水島 裕・他: 新春座談会 Drug Delivery System 研究の過去, 現在, 未来. *Drug Delivery System* 15(1): 9-20, 2000.
- 14) Fendler JH, Romero A: Liposomes as drug carriers. *Life Sci* 20: 1109-1120, 1977.
- 15) Edgren B, Wretling A: The theoretical background of the intravenous nutrition with fat emulsions. *Nutr Dieta Eur*

Rev Nutr Diet 13 : 364-386, 1963.

- 16) Mizushima Y, Hamano T, Haramoto S et al. : Distribution of lipid microspheres incorporating prostaglandin E₁ to vascular lesions. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 41 (4) : 269-272, 1990.
- 17) Igarashi R, Takenaga M, Takeuchi J et al. : Marked hypotensive and blood flow-increasing effects of a new lipo-PGE₁ (lipo-AS013) due to vascular wall targeting. J Controlled Release 71 : 157-164, 2001.
- 18) 清川重人, 五十嵐理恵, 岩山高志・他 : ^{99m}Tc 標識 lipid microsphere (LM) を用いた LM の targeting 効果の検討と画像診断への応用. 炎症 7 : 551-557, 1987.
- 19) 武永美津子, 太田有紀, 都倉享恵・他 : 静注用リボプロスタグランディン(PG)E₁ 製剤の比較. 薬学雑誌 127(8) : 1237-1243, 2007.
- 20) Mizushima Y, Yanagawa A, Hoshi K : Prostaglandin E₁ is more effective, when incorporated in lipid microspheres, for treatment of peripheral vascular diseases in man. J Pharm Pharmacol 35 : 666-667, 1983.
- 21) 水島 裕, 星 恵子, 柳川 明・他 : リピッドマイクロスフェアによる DDS(リボ療法), 最新医学 40 : 1806-1813, 1985.
- 22) Hoshi K, Mizushima Y, Kiyokawa S et al. : Prostaglandin E₁ incorporated in lipid microspheres in the treatment of peripheral vascular diseases and diabetic neuropathy. Drugs Exp Clin Res 12 : 681-685, 1986.
- 23) Mizushima Y, Shiokawa Y, Homma M et al. : A multicenter double blind controlled study of lipo-PGE₁, PGE₁ incorporated in lipid microspheres, in peripheral vascular disease secondary to connective tissue disorders. J Rheumatol 14 (1) : 97-101, 1987.
- 24) Toyota T, Hirata Y, Ikeda Y et al. : Lipo-PGE₁, a new lipid-encapsulated preparation of prostaglandin E₁ : placebo-and prostaglandin E₁-controlled multicenter trials in patients with diabetic neuropathy and leg ulcers. Prostaglandins 46 : 453-468, 1993.
- 25) 林田直樹, 中島伸之, 増田征久・他 : PAD に対する Lipo PGE₁ の臨床効果の検討—短期静注療法における諸因子の解析—. 脈管学 48 : 213-220, 2008.
- 26) Yone K, Sakou T, Kawauchi Y : The effect of Lipo prostaglandin E₁ on cauda equine blood flow in patients with lumbar spinal canal stenosis : myeloscopic observation. Spinal Cord 37(4) : 269-274, 1999.
- 27) Ahn JH, Kim TY, Kim YJ et al. : Lipo-prostaglandin E₁ in combination with steroid therapy is effective for treatment of sudden sensorineural hearing loss in Korean patients with Type 2 diabetes. Diabet Med 23(12) : 1339-1343, 2006.
- 28) Murota H, Kotobuki Y : New aspect of anti-inflammatory action of lipo-prostaglandin E₁ in the management of collagen diseases-related skin ulcer. Rheumatol Int 28 : 1127-1135, 2008.
- 29) Hoshi K, Fukuhara S : Effect of Lipo-PGE₁ on health-related quality of life in patients with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus in Japan. J Inter Med Res 36 : 187-197, 2008.
- 30) Igarashi R, Mizushima Y, Takenaga M et al. : A stable PGE₁ prodrug for targeting therapy for targeting therapy. J Controlled Release 20 : 37-46, 1992.
- 31) Belch JJ, Bell PR, Creissen D et al. : Randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E₁ prodrug, in patients with intermittent claudication. Circulation 95(9) : 2298-2302, 1997.
- 32) Ishihara T, Takahashi M, Higaki M et al. : Prolonging the in vivo residence time of prostaglandin E₁ with biodegradable nanoparticles. Pharm Res 25(7) : 1686-1695, 2008.