

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 2013 に準拠して作成

プロスタグランジン E₁ 製剤
プロスタンディン[®]注射用20 μ g
PROSTANDIN[®] for Injection 20 μ g

| | |
|-------------------------------|---|
| 剤形 | 注射剤（バイアル） |
| 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 | 1 バイアル中 アルプロスタジル 20 μ g を アルプロスタジル アルファデクスとして含有 |
| 一般名 | 和名：アルプロスタジル アルファデクス（JAN） 洋名：Alprostadil Alfadex（JAN） alprostadil（INN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 製造販売承認年月日：2012年 2月2日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2012年 6月22日（販売名変更による） 発売年月日：2018年12月1日（製造販売承認承継による） |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元 丸石製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 医薬関係者向けホームページ http://www.maruishi-pharm.co.jp/med2/ |

本 IF は 2018 年 12 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は 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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 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・製剤学的特性 | 2 |
| II. 名称に関する項目 | 3 |
| 1. 販売名 | 3 |
| 2. 一般名 | 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） | 3 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 |
| 7. CAS登録番号 | 3 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 |
| 1. 剤形 | 6 |
| 2. 製剤の組成 | 6 |
| 3. 注射剤の調製法 | 6 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 6 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 |
| 6. 溶解後の安定性 | 7 |
| 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 7 |
| 8. 生物学的試験法 | 9 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 9 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 9 |
| 11. 力価 | 9 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 10 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 10 |
| 14. その他 | 10 |
| V. 治療に関する項目 | 11 |
| 1. 効能又は効果 | 11 |
| 2. 用法及び用量 | 11 |
| 3. 臨床成績 | 12 |
| 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 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 22 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 22 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 22 |
| 3. 吸収 | 23 |
| 4. 分布 | 23 |
| 5. 代謝 | 24 |
| 6. 排泄 | 25 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 25 |
| 8. 透析等による除去率 | 25 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 26 |
| 1. 警告内容とその理由 | 26 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 26 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 26 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 27 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 27 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 28 |

| | |
|------------------------------------|----|
| 7. 相互作用 | 28 |
| 8. 副作用 | 29 |
| 9. 高齢者への投与 | 38 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 38 |
| 11. 小児等への投与 | 38 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 38 |
| 13. 過量投与 | 38 |
| 14. 適用上の注意 | 38 |
| 15. その他の注意 | 39 |
| 16. その他 | 39 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 40 |
| 1. 薬理試験 | 40 |
| 2. 毒性試験 | 40 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 43 |
| 1. 規制区分 | 43 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 43 |
| 3. 貯法・保存条件 | 43 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 43 |
| 5. 承認条件等 | 43 |
| 6. 包装 | 43 |
| 7. 容器の材質 | 43 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 43 |
| 9. 国際誕生年月日 | 43 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 43 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 43 |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 44 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 44 |
| 14. 再審査期間 | 44 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 45 |
| 16. 各種コード | 45 |
| 17. 保険給付上の注意 | 45 |
| XI. 文献 | 46 |
| 1. 引用文献 | 46 |
| 2. その他の参考文献 | 47 |
| XII. 参考資料 | 48 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 48 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 49 |
| XIII. 備考 | 50 |
| その他の関連資料 | 50 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロスタンディン注射用 20 μ g は、末梢血管拡張による血流量増加作用及び血小板凝集抑制作用を有する生理活性物質プロスタグランジン E₁（一般名：アルプロスタジル：PGE₁）にアルファデクス（ α -シクロデキストリン： α -CD）を包接した PGE₁・ α -CD 製剤である。PGE₁は以前より注目されていたが、PGE₁そのものが不安定なため医薬品として応用されるに至らなかった。小野薬品工業株式会社は PGE₁の全化学合成完成後、安定化の研究を進めアルファデクスで包接することにより安定化に成功した。

(1) 動脈内投与・静脈内投与

PGE₁・ α -CD は末梢循環障害の治療薬として検討を行い、1979年8月27日に〈動脈内投与〉で「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」の効能・効果で製造承認を得た。

その後、〈静脈内投与〉での有用性も認められ 1982年12月15日に「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」、1987年5月29日に「動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症（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」の効能・効果が追加された。「振動病、血行再建術後の血流維持」については、その後の市販後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、1988年1月4日に再審査を終了した。

また、PGE₁は「動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存」に有用であることも知られており、本邦においてはリポ化 PGE₁製剤が同効能の承認を得ているが、大量投与を必要とする症例や、手術後の動脈管閉鎖遅延が生じないように調節性の求められる症例があることから、2000年3月に日本小児循環器学会から厚生省健康政策局研究開発振興課へ本剤に対する効能追加の要望書が提出された。その後、公表されている論文及び使用実態調査を基に、本剤の有効性及び安全性が確認され、2003年10月17日「動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存」の効能・効果が追加された。

(2) 陰茎海綿体内投与

米国・欧州において PGE₁の注射剤は勃起障害（Erectile Dysfunction：ED）の診断・治療に承認され使用されている。EDは原因に応じた治療方法が必要であり、問診、理学的検査、臨床検査に加え、視聴覚性的刺激負荷試験、夜間陰茎勃起現象測定、PGE₁陰茎海綿体注射テスト（PGE₁テスト）、超音波検査等から原因を検索し、総合的に ED と診断される。

PGE₁テストは、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤の無効患者や非適応患者等の ED の鑑別診断に必要であり、また、労働者災害事故や交通事故等で生じた ED 事例の鑑定に PGE₁テストが指定要求される事例もあることから、本剤に対する効能追加の要望書が、2006年9月に日本性機能学会から厚生労働省研究開発振興課に、2009年3月に日本泌尿器科学会及び日本性機能学会から日本医師会を經由し厚生労働省審査管理課に提出された。

このため「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号及び医薬審第 104 号）に基づく申請を行い、PGE₁テストは低侵襲的な検査であること、検査手技が容易であること、検査機器の設置状況に影響されないこと、今後の診療方針の決定に貢献することから、公表論文、教科書、総説・メタアナリシス、診療・診断ガイドライン、国内の使用状況、海外の開発状況等のエビデンスを基に検討した結果、本剤の有効性と安全性は医学薬学上公知であると考えられ、2011年2月23日〈陰茎海綿体内投与〉で「勃起障害の診断」の効能・効果が追加された。

(3) 販売名、製剤の変更

当初は「注射用プロスタンディン（1 アンプル中にアルプロスタジル 20 μ g をアルプロスタジル アルファデクスとして含有する凍結乾燥注射剤）」の販売名で承認を得ていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付 医薬発第 935 号）の別添 5「医療用医薬品の販売名の取扱い」で有効成分の含量を付した販売名が望ましいとされたことにより、2005年2月24日「注射用プロスタンディン 20」に、さらに 2012年2月2日「プロスタンディン注射用 20 μ g」と販売名の変更の承認を得た。また、添加物の変更（牛由来の原料である乳糖水和物から化学合成品のマルトース水和物へ）及び包装の変更（輸送・保管時の品質管理の面でアンプルからバイアルへ）について、2006年3月22日製造方法の一部変更が承認された。そして 2018年12月1日付で丸石製薬が製造販売承認を承継し、販売している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 生理活性物質プロスタグランジン E₁ (アルプロスタジル) を安定化したアルプロスタジル アルファデクス (PGE₁・ α -CD) 製剤である。
- (2) 末梢血管を拡張し、血流量を増加させる (P. 18~19)。
- (3) 血小板凝集抑制作用を有する (P. 19~20)。
- (4) 赤血球変形能を改善する (P. 21)。
- (5) 活性酸素の産生を抑制する (*in vitro*) (P. 21~22)。
- (6) 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管を開存する (P. 20)。
- (7) 陰茎海綿体内投与で陰茎海綿体平滑筋弛緩作用が認められている (*in vitro*) (P. 21)。
- (8) 承認時の臨床試験及び市販後調査において、〈動脈内投与〉での副作用発現率 (臨床検査値の異常を含む) は 47.3% (220 例/465 例、408 件) で、主な副作用は注射部位では浮腫・腫脹 145 件 (31.2%)、鈍痛・疼痛 115 件 (24.7%)、発赤 57 件 (12.3%)、熱感・発熱 51 件 (11.0%)、及び注射部位以外では発熱 11 件 (2.4%) 等である。(承認時及び 1982 年 10 月までの副作用頻度報告結果)

また〈静脈内投与〉の振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症での副作用発現率 (臨床検査値の異常を含む) は 10.0% (221 例/2,200 例、318 件) で、主な副作用は注射部位では血管痛 77 件 (3.5%)、静脈炎 13 件 (0.6%)、疼痛 16 件 (0.7%)、発赤 97 件 (4.4%)、及び注射部位以外では悪心・嘔吐 16 件 (0.7%)、頭痛・頭重 11 件 (0.5%) 等である。(再審査終了時)

〈静脈内投与〉の動脈管依存性先天性心疾患において無呼吸発作は 23.0% (53 例/230 例) に認められた。無呼吸発作以外での副作用発現率 (臨床検査値の異常を含む) は 21.9% (75 例/343 例、114 件) で、主な副作用は発熱 31 件 (9.0%)、低ナトリウム血症 9 件 (2.6%)、CRP 上昇 6 件 (1.7%)、頻脈 4 件 (1.2%) 等である。(承認時及び 2007 年 9 月の特別調査報告結果)

一方、〈陰茎海綿体内投与〉の勃起障害の診断では副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、海外からの自発報告、国内及び海外の文献等を参考にした。(承認時)

なお、重大な副作用として 1) ショック、アナフィラキシー、2) 心不全、肺水腫、3) 脳出血、消化管出血、4) 心筋梗塞、5) 無顆粒球症、白血球減少、6) 肝機能障害、黄疸、7) 間質性肺炎、また動脈管依存性先天性心疾患では 8) 無呼吸発作、陰茎海綿体内投与では 9) 持続勃起症が報告されている (P.30)。

II. 名称に関する項目

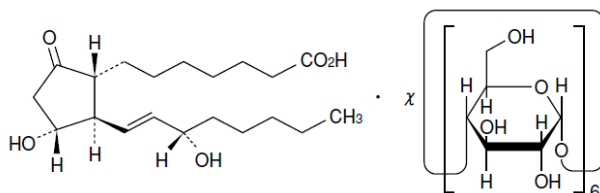
1. 販売名

- (1) 和名 プロスタンディン注射用 20 μ g
- (2) 洋名 PROSTANDIN for Injection 20 μ g
- (3) 名称の由来 Prostaglandinより命名

2. 一般名

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

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

5. 化学名 (命名法)

7- {(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
慣用名: PGE₁ \cdot α -CD、PGE₁ \cdot CD

7. CAS 登録番号

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

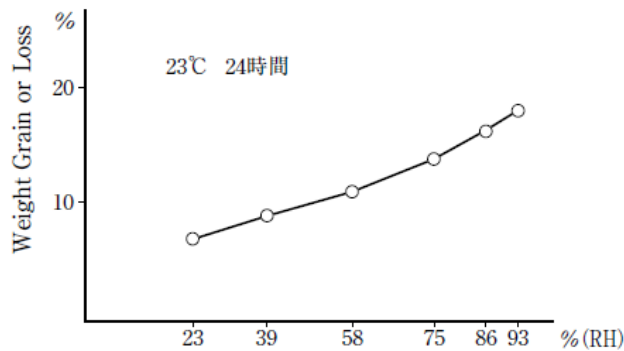
(2) 溶解性

(各種溶媒に対する溶解度)

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

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。



(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

アルプロスタジル (PGE₁) の融点 : 114 ~ 118°C

(5) 酸塩基解離定数

アルプロスタジル (PGE₁) の pKa : 5.02

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

pH 本品 0.10g を水 20mL に溶かした液の pH は 4.0~5.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

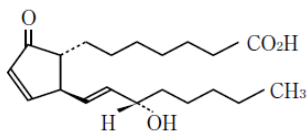
(1) 各種条件下における安定性

| 項目 \ 条件 | 開始時 | 50°C | 40°C | 23°C | 5°C | 23°C | 23°C | 陽光1800 lx | 直射日光 (4~5月) |
|---------|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------|-------------|-----------|-------------|
| | | シカゲル 密栓 遮光 | シカゲル 密栓 遮光 | シカゲル 密栓 遮光 | シカゲル 密栓 遮光 | 75%RH 遮光 | 93%RH 遮光 | | |
| 期 間 | | 1ヵ月 | 2ヵ月 | 16ヵ月 | 27ヵ月 | 6週間 | 4週間 | 8週間 | 2週間 |
| 外 観 | 白色 | 白色 | 白色 | 白色 | 白色 | 白色 | 白色 | 白色 | 白色 |
| 定量 (%) | 100 | 99.8 | 99.8 | 100.0 | 99.8 | 99.7 | 99.9 | 99.8 | 100.0 |

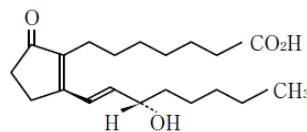
定量値は開始時の量を 100% として表した。

(2) 強制分解による生成物

水溶液 (17.5mg/mL) を 100°C 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

第十七改正 日局「アルプロスタジル アルファデクス」の確認試験法による

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

4. 有効成分の定量法

第十七改正 日局「アルプロスタジル アルファデクス」の定量法による

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

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

Ms : アルプロスタジル標準品の秤取量 (mg)

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

操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 205nm)

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

カラム温度 : 25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

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

流量 : アルプロスタジルの保持時間が約 6 分になるように調整する。

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

本品は定量するとき、表示量の 90.0～110.0%に対応するアルプロスタジルを含む。

| | |
|--------------------|--|
| 販売名 | プロスタンディン注射用 20 μ g |
| 成分・含量 (1 バイアル中) | アルプロスタジル 20 μ g をアルプロスタジル アルファデクスとして含有する。 |
| 添加物 (1 バイアル中) | マルトース水和物 50mg |
| 剤形 | 注射剤 (バイアル) |
| 性状 | 白色の塊又は粉末、凍結乾燥品 |

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

| | |
|------|--|
| pH | 4.0 ～ 6.0 (本品 5 バイアルを生理食塩液 3 mL に溶かした液) |
| 浸透圧比 | 1.1 ～ 1.2 (本品 1 バイアルを生理食塩液 5 mL に溶かした液) |

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 バイアル中 アルプロスタジル 20 μ g をアルプロスタジル アルファデクスとして含有

(2) 添加物

マルトース水和物 50mg

(3) 電解質の濃度

含有しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液なし

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

V. 治療に関する項目「2. 用法及び用量」(P. 11) 及びVIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目「14. 適用上の注意」(P. 38) 参照

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験 25 $^{\circ}$ C、60%RH、ガラスバイアル、遮光

| 項目 \ 期間 | 開始時 | 6 ヶ月 | 12 ヶ月 | 24 ヶ月 | 36 ヶ月 | 48 ヶ月 |
|---------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 外 観 | 白色の塊又は粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 定量 (%) | 100 | 100.4 | 99.6 | 99.2 | 100.0 | 99.0 |

(2) 加速試験 40 $^{\circ}$ C、75%RH、ガラスバイアル、遮光

| 項目 \ 期間 | 開始時 | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 |
|---------|----------|-------|-------|------|------|
| 外 観 | 白色の塊又は粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 定量 (%) | 100 | 100.6 | 101.3 | 99.3 | 99.7 |

(3) 温度安定性 60℃、ガラスバイアル、遮光

| 項目 \ 期間 | 開始時 | 2週 | 1ヵ月 | 2ヵ月 | 3ヵ月 |
|---------|----------|-------|------|------|------|
| 外観 | 白色の塊又は粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 定量 (%) | 100 | 100.2 | 98.5 | 98.5 | 96.6 |

(4) 光安定性 1000 lx 白色蛍光灯、ガラスバイアル (遮光ラベル)

| 項目 \ 期間 | 開始時 | 12.5日 (30万 lx・hr) | 25日 (60万 lx・hr) | 50日 (120万 lx・hr) |
|---------|----------|----------------------|--------------------|---------------------|
| 外観 | 白色の塊又は粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 定量 (%) | 100 | 101.0 | 99.7 | 101.1 |

定量値は開始時の量を100%として表した。

6. 溶解後の安定性

本剤5バイアル (100µg) を各輸液で溶解し、室温・室内光下で外観変化、pH測定及び定量を行った。

| 輸液 | 輸液量 | 試験項目 | 開始時 | 4時間 | 24時間 |
|-------------|-------|--------|------|------|------|
| 生理食塩液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 6.38 | 6.49 | 6.44 |
| | | 定量 (%) | 100 | 99 | 98 |
| ソリタ-T3号輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.07 | 5.05 | 5.05 |
| | | 定量 (%) | 100 | 104 | 102 |
| フィジオゾール3号輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.61 | 4.60 | 4.57 |
| | | 定量 (%) | 100 | 99 | 97 |
| 5%ブドウ糖液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.71 | 5.47 | 5.40 |
| | | 定量 (%) | 100 | 95 | 92 |

定量値は開始時の量を100%として表した。

- ・上記以外にも各種輸液中での安定性試験を多数実施しているので、XⅢ. 備考「プロスタンディン注射用20µg配合変化表」(P. 48)を参照のこと。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

- (1) 他剤との配合試験を多数実施しているので、XⅢ. 備考「プロスタンディン注射用20µg配合変化表」(P. 48)を参照のこと。
- (2) pH変動試験 (注: 旧製剤 (添加物 乳糖水和物、アンプル製剤) でのデータ)

| 単位 / 容量 | 浸透圧比 | 規格pH域 | 試料pH | (A) 0.1N HCl (B) 0.1N NaOH (mL) | 最終pH 又は 変化点pH | 移動指数 | 変化所見 |
|---------------------|-------------|-------------|------|---------------------------------------|---------------------|------|------|
| 20µg / 5mL 生理食塩液 | 1.1 ~1.2 | 4.0 ~6.0 | 4.96 | (A) 10.0 | 1.31 | 3.65 | — |
| | | | | (B) 10.0 | 12.51 | 7.55 | — |

(3) フィルター通過性試験

本剤は µg 単位の微量含有製剤であり負に荷電しているため、正に荷電しているエンドトキシン除去性能を有するフィルターでは、投与初期にフィルター吸着が認められることがある。さらに、投与速度 (流量) が低いほどフィルターへの吸着率が高くなるので、動脈管依存性先天性心疾患での使用時には特に注意を要する。

1) 慢性動脈閉塞症（静脈内投与）、振動病、血行再建術後の血流維持での使用

本剤 40 μ g を各輸液 500mL で溶解し、フィルターに接続して室温・室内光下で通過させ、通過液の外観観察及び定量を行った。（定量値はフィルター通過前の量を 100%として表した。）

投与速度（流量）：0.33 μ g/4.2mL/分（6.7ng/kg/分）

輸液セット：ニプロ輸液セット・IS-1A100

輸液フィルター：

①ニプロフィルターセット・FG-20AY、ポリエーテルスルホン製、ポアサイズ 0.2 μ m
（エンドトキシン除去性能：無）

②ポール輸液フィルターELD・ELD96LLC、ポジダイナロン 66 製、ポアサイズ 0.2 μ m
（エンドトキシン除去性能：有）

| 輸液 | フィルター | 項目 | フィルター通過前 | フィルター通過後 | | | |
|---------------|-------|--------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|
| | | | | 10分 | 30分 | 1時間 | 2時間 |
| 生理食塩液 | ① | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 95 | — | 変化なし 99 | 変化なし 100 |
| | ② | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 96 | — | 変化なし 94 | 変化なし 99 |
| ソリタ- T3号輸液 | ① | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 99 | — | 変化なし 104 | 変化なし 107 |
| | ② | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 94 | — | 変化なし 96 | 変化なし 97 |
| 5%ブドウ糖液 | ① | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 94 | — | 変化なし 98 | 変化なし 103 |
| | ② | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 2 | 変化なし 59 | 変化なし 117 | 変化なし 107 |

結果：

- 1) エンドトキシン除去性能を有しないフィルター（①）では、本剤のフィルター吸着はほとんど認められなかった。
- 2) エンドトキシン除去性能を有するフィルター（②）では、本剤を電解質を含まない輸液（5%ブドウ糖液）に溶解するとフィルター吸着が認められたが、電解質を含む輸液（生理食塩液、ソリタ-T3号輸液）ではほとんど認められなかった。

2) 動脈管依存性先天性心疾患での使用

本剤を各輸液で 1~33.33 μ g/mL の濃度となるよう溶解し、フィルターに接続して室温・室内光下で通過させ、通過液の外観観察及び定量を行った。（定量値はフィルター通過前の量を 100%として表した。）

投与速度（流量）：0.5~16.7 μ g/0.5mL/時（3~100ng/kg/分）

輸液フィルター：

①ニプロフィルターセット・FGM-20AY、ポリエーテルスルホン製、ポアサイズ 0.2 μ m
（エンドトキシン除去性能：無）

②ポール輸液フィルターELD・NEO96、ポジダイナロン 66 製、ポアサイズ 0.2 μ m
（エンドトキシン除去性能：有）

◎輸液フィルター別通過性（投与速度 10ng/kg/分）

| 輸液 | フィルター | 項目 | フィルター通過前 | フィルター通過後 | | | |
|---------------|-------|--------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|
| | | | | 2時間 | 4時間 | 6時間 | 24時間 |
| 生理食塩液 | ① | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 75 | 変化なし 98 | 変化なし 98 | 変化なし 100 |
| | ② | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 87 | 変化なし 96 | 変化なし 98 | 変化なし 98 |
| ソリタ- T3号輸液 | ① | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 60 | 変化なし 96 | 変化なし 99 | 変化なし 101 |
| | ② | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 51 | 変化なし 83 | 変化なし 88 | 変化なし 95 |
| 5%ブドウ糖液 | ① | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 48 | 変化なし 93 | 変化なし 97 | 変化なし 102 |
| | ② | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 23 | 変化なし 65 | 変化なし 77 | 変化なし 89 |

◎投与速度別通過性（エンドトキシン除去性能を有するフィルター（②）を使用）

| 輸液 | 投与速度 (ng/kg/分) | 項目 | フィルター 通過前 | フィルター通過後 | | | |
|---------------|-------------------|--------------|--------------|------------|------------|-------------|-------------|
| | | | | 2時間 | 4時間 | 6時間 | 24時間 |
| 生理食塩液 | 3 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 81 | 変化なし 96 | 変化なし 96 | 変化なし 96 |
| | 5 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 70 | 変化なし 94 | 変化なし 99 | 変化なし 102 |
| | 10 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 87 | 変化なし 96 | 変化なし 98 | 変化なし 98 |
| | 50 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 81 | 変化なし 98 | 変化なし 99 | 変化なし 100 |
| | 100 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 84 | 変化なし 93 | 変化なし 95 | 変化なし 96 |
| ソリタ- T3号輸液 | 3 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 46 | 変化なし 82 | 変化なし 89 | 変化なし 100 |
| | 5 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 42 | 変化なし 73 | 変化なし 86 | 変化なし 93 |
| | 10 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 51 | 変化なし 83 | 変化なし 88 | 変化なし 95 |
| | 50 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 65 | 変化なし 97 | 変化なし 101 | 変化なし 103 |
| | 100 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 73 | 変化なし 97 | 変化なし 99 | 変化なし 99 |
| 5%ブドウ糖液 | 3 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 8 | 変化なし 33 | 変化なし 52 | 変化なし 76 |
| | 5 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 4 | 変化なし 31 | 変化なし 53 | 変化なし 82 |
| | 10 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 23 | 変化なし 65 | 変化なし 77 | 変化なし 89 |
| | 50 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 27 | 変化なし 77 | 変化なし 86 | 変化なし 95 |
| | 100 | 外観 定量 (%) | 無色澄明 100 | 変化なし 40 | 変化なし 85 | 変化なし 90 | 変化なし 94 |

結果：

- 1) 溶解した輸液の電解質量が多いほど、本剤のフィルター吸着率は低く、生理食塩液、ソリタ-T3号輸液、5%ブドウ糖液の順で吸着率は低かった。
- 2) エンドトキシン除去性能を有しないフィルター（①）の方が、エンドトキシン除去性能を有するフィルター（②）よりも本剤の吸着率は低かった。
- 3) 本剤の投与速度（流量）が速いほど、本剤のフィルター吸着率は低かった。

8. 生物学的試験法

無菌試験：日本薬局方一般試験法（メンブランフィルター法）により試験を行うとき、これに適合する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 硫酸中での呈色反応：硫酸と反応させるとだいたい黄色を呈する。
- (2) 活性メチレンの呈色反応（Zimmerman 反応）
- (3) 紫外可視吸光度測定法：波長 279～283nm に吸収の極大を示す。

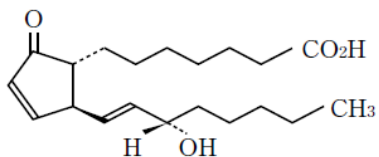
10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 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。

12. 混入する可能性のある夾雑物



プロスタグランジンA1

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

I. 動脈内投与

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

II. 静脈内投与

1. 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
2. 血行再建術後の血流維持
3. 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症（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
4. 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

III. 陰茎海綿体内投与

勃起障害の診断

2. 用法及び用量

I. 動脈内投与

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

- (1) 本品 1 バイアル（アルプロスタジル 20 μ g）を生理食塩液 5mL に溶かし、通常成人 1 日量アルプロスタジルとして 10~15 μ g（およそ 0.1~0.15ng/kg/分）をシリンジポンプを用い持続的に動脈内へ注射投与する。
- (2) 症状により 0.05~0.2ng/kg/分の間で適宜増減する。

II. 静脈内投与

1. 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
2. 血行再建術後の血流維持
3. 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症（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
 - (1) 通常成人 1 回量本品 2~3 バイアル（アルプロスタジル 40~60 μ g）を輸液 500mL に溶解し、2 時間かけて点滴静注する（5~10ng/kg/分）。
なお、投与速度は体重 1kg2 時間あたり 1.2 μ g をこえないこと。
 - (2) 投与回数は 1 日 1~2 回。
 - (3) 症状により適宜増減する。
4. 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存
通常、アルプロスタジルとして 50~100ng/kg/分の速度で静脈内投与を開始し、症状に応じて適宜増減し、有効最小量で持続投与する。

III. 陰茎海綿体内投与

勃起障害の診断

本品 1 バイアル（アルプロスタジル 20 μ g）を生理食塩液 1mL に溶かし、通常、成人 1 回量アルプロスタジルとして 20 μ g を陰茎海綿体へ注射する。

----- 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 -----

動脈管依存性先天性心疾患に対し投与する場合は、観察を十分に行い慎重に投与量の調整を行うこと。効果が得られた場合には減量し、有効最小量で投与を継続すること。動脈管開存の維持には 10ng/kg/分でも有効な場合がある。

(解説)

重篤な疾患を有する新生児への投与であること及び過量投与により副作用発現率が高まるおそれがあるため、観察を十分に行い、状態の改善がみられた場合には減量し、有効最小量にて維持すべきと考えられるため設定した。また、国内の論文によると動脈管開存の維持には 10ng/kg/分でも有効な症例もある。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2009年4月以降承認品目)

〈動脈内投与〉

該当しない

〈静脈内投与〉

該当しない

〈陰茎海綿体内投与〉

該当しない

(2) 臨床効果

〈動脈内投与〉

①慢性動脈閉塞症患者を対象として二重盲検比較試験を行い、本剤による治療効果が認められている。¹⁾

②二重盲検比較試験を含む臨床試験 161 例において、患肢の冷感や安静時疼痛の軽減、潰瘍の治癒あるいは縮小が認められ、有効率 67.5%を示す。

〈臨床試験別有効率〉

| | 著効 | 有効 | やや有効 ～不変 | 悪化 | 不明 | 計 | 有効 以上 |
|------------------------|----|----|-------------|----|----|-----|----------|
| 二重盲検比較試験 ¹⁾ | 10 | 16 | 8 | 13 | 0 | 47 | 55.4% |
| 共同臨床試験 ²⁾ | 4 | 33 | 14 | 4 | 1 | 56 | 66.1% |
| 一般臨床試験 ^{3~8)} | 23 | 22 | 9 | 4 | 0 | 58 | 77.6% |
| 合計 | 37 | 71 | 31 | 21 | 1 | 161 | 67.5% |

〈症状別改善率〉

| | | | | | | | |
|-------|----|----|-------------|----|-----|-----|-------|
| 虚血性潰瘍 | 治癒 | 縮小 | やや縮小～ 不変 | 悪化 | 症状無 | 計 | 縮小以上 |
| | 39 | 65 | 36 | 16 | 5 | 161 | 66.7% |
| 安静時疼痛 | 消失 | 軽快 | やや改善～ 不変 | 悪化 | 症状無 | 計 | 軽快以上 |
| | 53 | 65 | 26 | 11 | 6 | 161 | 76.1% |

〈静脈内投与〉

1) 慢性動脈閉塞症

四肢に虚血性潰瘍を有する慢性動脈閉塞症 196 例において、虚血性潰瘍の改善率は 64.3%、安静時疼痛の改善率は 78.1%を示す。

〈臨床試験別症状別改善率〉

| 虚血性潰瘍 | 治癒 | 縮小 | 不変 | 悪化 | 計 | 縮小以上 |
|------------------------|----|----|----|----|-----|-------|
| 統一臨床試験① ⁹⁾ | 9 | 25 | 18 | 3 | 55 | 61.8% |
| 統一臨床試験② ¹⁰⁾ | 7 | 15 | 16 | 1 | 39 | 56.4% |
| 統一臨床試験③ ¹¹⁾ | 8 | 31 | 10 | 2 | 51 | 76.5% |
| 統一臨床試験④ ¹²⁾ | 13 | 18 | 15 | 5 | 51 | 60.8% |
| 合計 | 37 | 89 | 59 | 11 | 196 | 64.3% |

| 安静時疼痛 | 消失 | 軽快 | 不変 | 悪化 | 計 | 軽快以上 |
|------------------------|----|----|----|----|-----|-------|
| 統一臨床試験① ⁹⁾ | 25 | 17 | 10 | 0 | 52 | 80.8% |
| 統一臨床試験② ¹⁰⁾ | 23 | 6 | 6 | 1 | 36 | 80.6% |
| 統一臨床試験③ ¹¹⁾ | 27 | 13 | 11 | 0 | 51 | 78.4% |
| 統一臨床試験④ ¹²⁾ | 18 | 17 | 11 | 2 | 48 | 72.9% |
| 合計 | 93 | 53 | 38 | 3 | 187 | 78.1% |

2) 振動病

- ①振動病患者を対象として二重盲検比較試験を行い、本剤による治療効果が認められている。¹³⁾
- ②二重盲検比較試験を含む臨床試験 266 例において、自覚症状の改善と末梢循環・神経・運動機能障害の回復が認められ、有効率 57.5%を示す。

〈臨床試験別有効率〉

| | 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 合計 | 改善以上 |
|--------------------------|------|-----|------|----|----|-----|-------|
| 二重盲検比較試験 ¹³⁾ | 4 | 52 | 0 | 39 | 12 | 107 | 52.3% |
| 統一臨床試験 ¹⁴⁾ | 14 | 47 | 0 | 20 | 2 | 83 | 73.5% |
| 一般臨床試験 ^{15~18)} | 13 | 23 | 27 | 9 | 4 | 76 | 47.4% |
| 合計 | 31 | 122 | 27 | 68 | 18 | 266 | 57.5% |

3) 血行再建術後の補助療法

慢性動脈閉塞症で動脈血行再建術施行 52 例において、血行再建部血管の開存率は退院時で 91%、術後 7 ヶ月経過時で 83%である。¹⁹⁾

〈疾患別術式別開存率〉

| 疾患名 | 病変数 | 大腿膝窩バイパス | | 大腿脛骨バイパス | | 血栓内膜摘除 | | 計 | |
|----------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | 早期 | 長期 | 早期 | 長期 | 早期 | 長期 | 早期 | 長期 |
| TAO | 16 | 2/3 (67%) | 2/3 (67%) | 10/11 (91%) | 9/11 (82%) | 1/2 (50%) | 1/2 (50%) | 13/16 (81%) | 12/16 (75%) |
| ASO | 40 | 23/24 (96%) | 21/24 (88%) | 2/3 (67%) | 2/3 (67%) | 13/13 (100%) | 11/13 (85%) | 38/40 (95%) | 34/40 (85%) |
| その他の動脈閉塞 | 2 | 1/1 (100%) | 1/1 (100%) | — | — | 1/1 (100%) | 1/1 (100%) | 2/2 (100%) | 2/2 (100%) |
| 計 | 58 | 26/28 (93%) | 24/28 (86%) | 12/14 (86%) | 11/14 (79%) | 15/16 (94%) | 13/16 (81%) | 53/58 (91%) | 48/58 (83%) |

52 例 58 病変の集計（早期：退院時、長期：術後平均 7 ヶ月経過時）

4) 動脈管依存性先天性心疾患

- ①国内文献で動脈管依存性先天性心疾患患者において、有効であったとの報告がある。²⁰⁾
- ②動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に対して、維持用量として 10ng/kg/分以下でも有効なことがある。^{20,21)}

〈投与量（開始用量）別有効率〉

| ng/kg/分 | ~10 | 11~25 | 26~49 | 50 | 100 | 101~ | 計 |
|---------|------|-------|-------|------|------|-------|------|
| 集計対象例数 | 17 | 20 | 12 | 19 | 46 | 3 | 117 |
| 有効例数 | 13 | 12 | 7 | 17 | 35 | 3 | 87 |
| 有効率 (%) | 76.5 | 60.0 | 58.3 | 89.5 | 76.1 | 100.0 | 74.4 |

〈投与量（維持用量）別有効率〉

| ng/kg/分 | ~10 | 11~25 | 26~49 | 50 | 100 | 101~ | 計 |
|---------|------|-------|-------|------|------|------|------|
| 集計対象例数 | 18 | 28 | 12 | 15 | 30 | 5 | 108 |
| 有効例数 | 17 | 22 | 6 | 13 | 17 | 4 | 79 |
| 有効率 (%) | 94.4 | 78.6 | 50.0 | 86.7 | 56.7 | 80.0 | 73.1 |

〈陰茎海綿体内投与〉

勃起障害の診断

海外文献で勃起障害患者において、勃起反応による診断で有用であったとの報告がある。²²⁾
 ・勃起障害患者 4,270 例 (31 試験) に対して勃起誘導を目的に PGE₁ 2.5~100µg が使用され、31 試験のうち PGE₁ 初回用量及び十分な勃起反応が得られた患者数又は割合の情報が得られた 17 試験において、PGE₁ 陰茎海綿体注射テストにおける PGE₁ の用量と勃起反応 (十分な勃起) の例数及び割合を下表に示した。全用量の PGE₁ の勃起反応率は 67% (657/979 例) で、一般によく使用される 20µg では 71% (522/734 例) であった。試験で主に報告された局所の副作用は、陰茎疼痛 16.8% (860/5,120 例 : 45 試験)、皮下出血 (血腫・斑状出血) 1.5% (47/3,208 例 : 16 試験)、勃起延長・持続勃起症 1.3% (102/8,090 例 : 48 試験) であり、全身的な副作用はまれであった。診断・治療を含めた 41 試験における勃起延長・持続勃起症の発現率は、5µg で 0.4% (1/278 例)、10µg で 5.2% (112/2,135 例)、20µg で 0.8% (19/2,455 例) であった。

| PGE ₁ 用量 (µg) | 勃起反応率 |
|--------------------------|---------------|
| 2.5 | 33% (2/6) |
| 5 | 46% (69/149) |
| 10 | 85% (17/20) |
| 15 | 67% (47/70) |
| 20 | 71% (522/734) |
| 全用量 | 67% (657/979) |

Linnet O.I. et al. : Clin. Investig., 72 : 139, 1994 より一部改変

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

〈動脈内投与〉

慢性動脈閉塞症で四肢に難治性潰瘍を有する患者 65 例を対象に、本剤 0.15ng/kg/分投与群、本剤 0.05ng/kg/分投与群及び対照薬投与群の 3 群による二重盲検比較試験を行い、本剤 0.15ng/kg/分投与群の治療効果が認められた。¹⁾

阪口 周吉ほか : VASA, 7 : 263, 1978

〈静脈内投与〉

①慢性動脈閉塞症

慢性動脈閉塞症患者に対する本剤の静脈内投与の治療的意義を明らかにするため、動脈内投与の成績と比較検討した。動脈内投与の臨床試験のうち、0.05ng/kg/分投与群 38 例及び虚血性潰瘍を有しない 2 例を除いた 121 例と静脈内投与の 196 例を比較すると、虚血性潰瘍の治癒率は動脈内投与が優れている傾向が認められたが、安静時疼痛の消失率は静脈内投与が有意に優れていた。副作用発現率は動脈内投与 54.0%、静脈内投与 13.9%であった。²³⁾

丸石製薬社内資料

〈虚血性潰瘍〉

| | 治癒 | 縮小 | 不変 | 悪化 | 計 | 治癒 | χ ² | 縮小以上 | χ ² | U |
|-------|----|----|----|----|-----|-------|----------------|-------|----------------|---|
| 動脈内投与 | 35 | 52 | 25 | 9 | 121 | 28.9% | + | 71.9% | N.S. | + |
| 静脈内投与 | 37 | 89 | 59 | 11 | 196 | 18.9% | | 64.3% | | |

〈安静時疼痛〉

| | 消失 | 軽快 | 不変 | 悪化 | 計 | 消失 | χ ² | 軽快以上 | χ ² | U |
|-------|----|----|----|----|-----|-------|----------------|-------|----------------|---|
| 動脈内投与 | 43 | 49 | 17 | 8 | 117 | 36.8% | * | 78.6% | N.S. | + |
| 静脈内投与 | 93 | 53 | 38 | 3 | 187 | 49.7% | | 78.1% | | |

N.S. : 有意差なし、+ : p<0.1、* : p<0.05

②振動病

林野庁健康管理区分（案）の症度Ⅱ及びⅢで、末梢神経・循環系、中枢・自律神経系及び骨関節系の障害を持続的あるいは間歇的に訴えるか、あるいは機能試験において異常の認められる振動病患者を対象に本剤と対照薬による二重盲検比較試験を行った。本剤は8.3ng/kg/分の速度で1日1回2時間かけて2週間連日投与し、本剤の治療効果が認められた。¹³⁾

阿岸 祐幸ほか：現代医療，13（5）：839，1981

③血行再建術後の血流維持

該当資料なし

④動脈管依存性先天性心疾患

該当資料なし

〈陰茎海綿体内投与〉

勃起障害の診断

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

〈動脈内投与〉

慢性動脈閉塞症

○副作用頻度調査（1979年9月1日～1982年8月31日）

全国の医療機関102施設より304例の症例を収集した。副作用は133例283件に認められ、副作用発現率は43.8%であった。主な副作用は注射部位では浮腫・腫脹92件（30.3%）、鈍痛・疼痛66件（21.7%）、発赤52件（17.1%）、熱感・発熱41件（13.5%）及び注射部位以外では発熱11件（3.6%）等であった。

〈静脈内投与〉

振動病、血行再建術後の血流維持

○使用成績調査

全国の医療機関186施設より「振動病」537例、「血行再建術後の血流維持」1,071例の症例を収集した。「振動病」の有効性解析対象症例516例における改善率は52.9%（273/516例）であり、「血行再建術後の血流維持」の有効性解析対象症例905例における改善率は92.2%（834/905例）であった。

一方、安全性解析対象症例は「振動病」と「血行再建術後の血流維持」の合計1,608例中127例214件に副作用が認められ、副作用発現率は7.9%であった（Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「8. 副作用」の（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（P. 39）参照）。主な副作用は、注射部位では発赤56件（3.5%）、血管痛43件（2.7%）、疼痛16件（1.0%）、静脈炎13件（0.8%）及び注射部位以外では悪心・嘔吐13件（0.8%）、頭痛・頭重9件（0.6%）等であった。

●再審査結果

1987年3月に再審査申請を行った結果、1988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』との再審査結果を得た。

慢性動脈閉塞症

○特別調査

プロスペクティブな中央登録方式による使用実態に関する特別調査で、全国の医療機関185施設より646例の症例を収集した。有効性解析対象症例618例における全般改善率は、「著明改善」84例（13.6%）、「改善」237例（38.3%）、「やや改善」178例（28.8%）、「不変」102例（16.5%）、「悪化」17例（2.8%）であり、改善率（改善以上）は51.9%（321/618例）であった。背景要因別検討の結果、有効性に関して新たに対応が必要な問題点は認められなかった（P. 18参照）。

一方、安全性解析対象症例646例中81例93件に副作用が認められ、副作用発現率は12.5%であった（Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「8. 副作用」の（5）基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度（P. 43）参照）。主なものは注射部位静脈炎42例（6.5%）、注射部位疼痛13例（2.0%）等の注射部位の副作用56例（8.7%）58件であり、軽微50件、重篤でも軽微でもない8件、重篤0件であった。²⁴⁾

丸石製薬：新薬と臨床，58（5）：878，2009

慢性動脈閉塞症（特別調査）背景要因別検討結果（有効性）

| | | 症例数 | 改善以上 | 改善率 | χ^2 検定 | |
|-------------------------|----------------|-----|------|-------|-------------|------|
| 総 計 | | 618 | 321 | 51.9% | — | |
| 性 別 | 男 | 420 | 212 | 50.5% | N.S. | |
| | 女 | 198 | 109 | 55.1% | | |
| 年 齢 | 65歳未満 | 141 | 65 | 46.1% | N.S. | |
| | 65歳以上 | 466 | 250 | 53.6% | | |
| | 不 明 | 11 | 6 | 54.5% | | |
| 使用理由 (診断名) | 閉塞性動脈硬化症 (ASO) | 565 | 294 | 52.0% | N.S. | |
| | 閉塞性血栓血管炎 (TAO) | 44 | 21 | 47.7% | | |
| | TAO+ASO | 1 | 1 | 100% | | |
| | ASO+その他 | 7 | 5 | 71.4% | | |
| | TAO+その他 | 1 | 0 | 0.0% | | |
| 重症度 (Fontaine分 類) | I (冷感・しびれ) | 54 | 29 | 53.7% | *** | |
| | II (間歇性跛行) | 105 | 54 | 51.4% | | |
| | III (安静時疼痛) | 237 | 148 | 62.4% | | |
| | IV (潰瘍・壊死) | 222 | 90 | 40.5% | | |
| 合併症 | 心疾患 | 無 | 383 | 216 | 56.4% | ** |
| | | 有 | 234 | 104 | 44.4% | |
| | | 不明 | 1 | 1 | 100% | |
| | 糖尿病 | 無 | 389 | 210 | 54.0% | N.S. |
| | | 有 | 228 | 110 | 48.2% | |
| | | 不明 | 1 | 1 | 100% | |
| | 肝疾患 | 無 | 601 | 313 | 52.1% | N.S. |
| | | 有 | 16 | 7 | 43.8% | |
| | | 不明 | 1 | 1 | 100% | |
| | 腎疾患 | 無 | 536 | 287 | 53.5% | * |
| | | 有 | 81 | 33 | 40.7% | |
| | | 不明 | 1 | 1 | 100.0% | |
| 透 析 | 無 | 563 | 303 | 53.8% | ** | |
| | 有 | 54 | 17 | 31.5% | | |
| | 不 明 | 1 | 1 | 100% | | |
| 一日平均 使用量 | 40 μ g 未満 | 45 | 27 | 60.0% | N.S. | |
| | 40~60 μ g | 99 | 42 | 42.4% | | |
| | 60~100 μ g | 171 | 99 | 57.9% | | |
| | 100 μ g 以上 | 303 | 153 | 50.5% | | |
| 薬物治療歴 | 無 | 298 | 172 | 57.7% | * | |
| | 有 | 290 | 142 | 49.0% | | |
| | 不 明 | 30 | 7 | 23.3% | | |

N.S.: 有意差なし、* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$

動脈管依存性先天性心疾患

○特別調査

プロスペクティブな連続調査方式及び全例中央登録方式による使用実態に関する特別調査で、全国の医療機関 54 施設より 254 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 240 例における改善率は 85.0% (204/240 例) であった。背景要因別の検討では、使用開始時日齢の減少に伴いより高い改善率が認められ ($p < 0.001$ 、Cochran-Armitage 検定)、出生後早期に使用開始された症例の改善率が高かった。

一方、安全性解析対象症例 249 例中、無呼吸発作以外の副作用は 59 例 96 件に認められ、副作用発現率は 23.7% であった。主な副作用は発熱 21 例 (8.4%)、低ナトリウム血症 8 例 (3.2%) 等であった。また、無呼吸発作は本剤の投与前又は同時に人工呼吸管理を行った症例を除く 175 例中、39 例 (22.3%) に認められた。²⁵⁾

動脈管依存性先天性心疾患（特別調査）背景要因別検討結果（有効性）

| 総 計 | | 症例数 | 改善以上 | 改善率 | χ^2 検定 | |
|----------------|--------------|--------------|-------|--------|-------------|------|
| | | 240 | 204 | 85.0% | — | |
| 血行動態分類 | 動脈管依存性肺血流型 | 純型肺動脈閉鎖症 | 19 | 16 | 84.2% | — |
| | | 肺動脈閉鎖+その他 | 46 | 42 | 91.3% | |
| | | 肺動脈狭窄症 | 11 | 8 | 72.7% | |
| | | 肺動脈狭窄+その他 | 19 | 12 | 63.2% | |
| | | Fallot 四徴症 | 13 | 9 | 69.2% | |
| | | その他 | 1 | 1 | 100.0% | |
| | 小計 | 109 | 88 | 80.7% | | |
| | 動脈管依存性体血流型 | 左心低形成症候群 | 25 | 22 | 88.0% | |
| | | 大動脈離断症 | 18 | 16 | 88.9% | |
| | | 大動脈縮窄症 | 62 | 53 | 85.5% | |
| 小計 | 105 | 91 | 86.7% | | | |
| 肺体循環混合型※ | 完全大血管転位症 (1) | 25 | 24 | 96.0% | | |
| | 完全大血管転位症 (2) | 1 | 1 | 100.0% | | |
| | 小計 | 26 | 25 | 96.2% | | |
| 使用速度 (ng/kg/分) | 開始時 使用速度 | 10 未満 | 61 | 54 | 88.5% | N.S. |
| | | 10 以上 50 未満 | 84 | 66 | 78.6% | |
| | | 50 以上 100 以下 | 84 | 75 | 89.3% | |
| | | 100 超 | 11 | 9 | 81.8% | |
| | 最 大 使用速度 | 10 未満 | 42 | 37 | 88.1% | N.S. |
| | | 10 以上 50 未満 | 80 | 70 | 87.5% | |
| | | 50 以上 100 以下 | 98 | 83 | 84.7% | |
| | | 100 超 | 20 | 14 | 70.0% | |
| 使用開始時日齢** | 0 日 | 50 | 47 | 94.0% | * | |
| | 1~2 日 | 61 | 55 | 90.2% | | |
| | 3~7 日 | 47 | 42 | 89.4% | | |
| | 8~14 日 | 34 | 24 | 70.6% | | |
| | 15~30 日 | 25 | 19 | 76.0% | | |
| | 31 日以上 | 23 | 17 | 73.9% | | |

N.S. : 有意差なし、* : $p < 0.05$

※ : 完全大血管転位症 (1) ; 心室中隔欠損あり、(2) ; 心室中隔欠損なし

※※ : $p < 0.001$ 、Cochran-Armitage 検定

渡辺 健ほか : 日本小児科学会雑誌, 115 (9) : 1432, 2011

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス、ベラプロストナトリウム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

PGE₁は血管平滑筋弛緩作用を有し血流量を増加させ、さらに、血小板凝集抑制作用、赤血球変形能改善作用、活性酸素産生抑制作用を示し、慢性動脈閉塞症、振動病、及び血行再建時に効果が認められている。

また、PGE₁は動脈管拡張作用を有し、動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に有効であることが認められている。

勃起障害の診断においては、陰茎海綿体平滑筋弛緩作用が認められている。

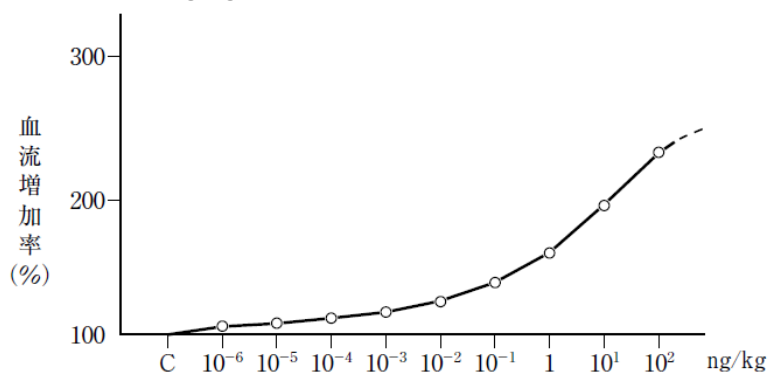
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血管平滑筋に対する作用（血流量に対する作用）

ウサギの摘出血管平滑筋に対して PGE₁は大動脈のような太い血管では収縮、腸間膜動脈のような細い血管では低用量（PGE₁・CD を PGE₁として 10⁻⁷~5×10⁻⁶g/mL）で弛緩、高用量（PGE₁・CD を PGE₁として 10⁻⁵g/mL以上）で収縮の2相性の作用を示す（*in vitro*）。²⁶⁾

イヌでは血管平滑筋を直接弛緩し、用量に依存した血流量の増加が認められるが、血圧が著しく下降する高用量では灌流圧の低下により血流量の増加率は小さくなる（*in vivo*）。⁸⁾（動脈内投与）

①大腿動脈内への1回投与において、用量（PGE₁・CD を PGE₁として 10⁻⁶~10²ng/kg）に依存した後肢血流量の増加が認められている。また、持続動注においても用量（PGE₁・CD を PGE₁として 10⁻²~7ng/kg/分）に依存した血流量の増加が認められている（イヌ）。²⁷⁾



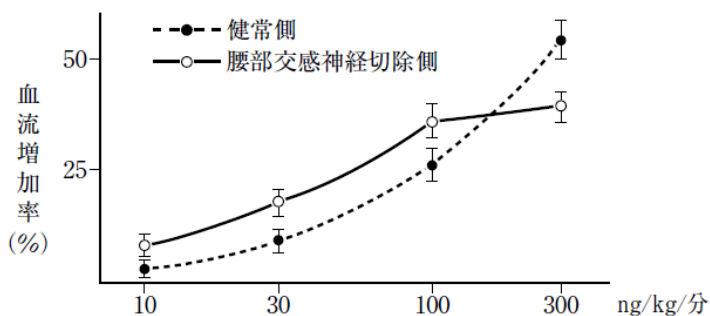
②後肢の皮膚及び筋血流量の増加が認められている（イヌ、PGE₁・CD を PGE₁として 1~30ng/kg）。²⁸⁾

③血流量増加作用はアトロピン、プロプラノロール、ジフェンヒドラミン等により影響を受けず、交感神経節切除によっても影響されない（イヌ）。²⁸⁾

④慢性動脈閉塞症患者の前脛骨筋血流量の増加が認められている（PGE₁・CD を PGE₁として 0.1ng/kg/分）。²⁹⁾

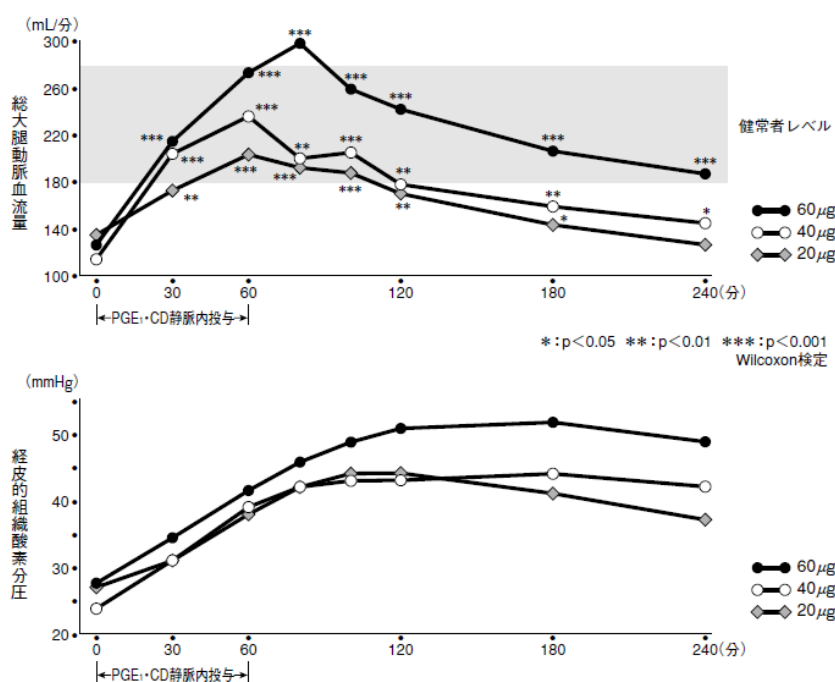
（静脈内投与）

①持続静注により大腿動脈血流量は用量（PGE₁・CD を PGE₁として 10~300ng/kg/分）に依存した増加が認められている。100ng/kg/分以下では血圧の下降は10mmHgの範囲内である（イヌ）。³⁰⁾



- ②持続静注により交感神経刺激時の皮膚血流量の減少を抑制する（イヌ、PGE₁・CD を PGE₁ として 50~200ng/kg/分）。³⁰⁾
- ③持続静注により慢性動脈閉塞症患者の足背及び後脛骨動脈血流量の増加が認められている（PGE₁・CD を PGE₁ として 5~8ng/kg/分）。³¹⁾
- ④持続静注により慢性動脈閉塞症患者の総大腿動脈血流量は、投与 30 分後から用量依存的増加が認められている。また、血流量増加に伴い経皮的組織酸素分圧も上昇している（同一症例に 1 日以上の間隔をあけて PGE₁・CD を PGE₁ として 20、40、60 μ g を生理食塩水 250mL に溶解し、60 分間点滴静注）。³²⁾

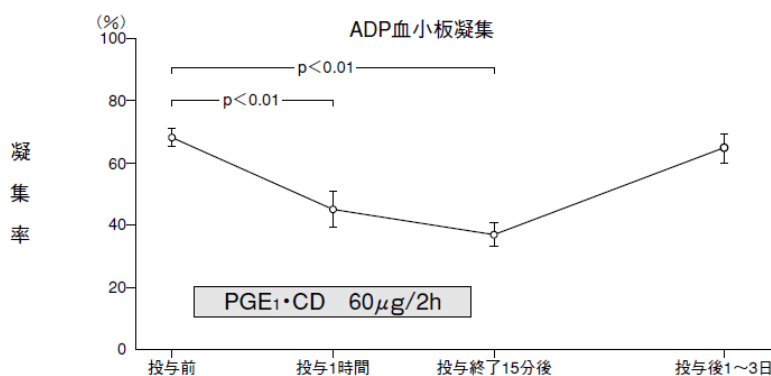
(参考：海外データ)



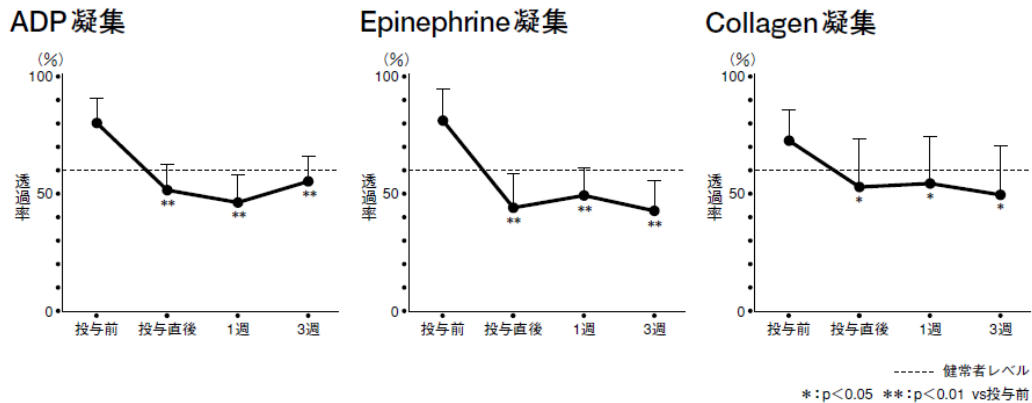
注) 本剤の〈静脈内投与〉の用法・用量は「1.通常成人 1 回量本品 2~3 バイアル (アルプロスタジル 40~60 μ g) を輸液 500mL に溶解し、2 時間かけて点滴静注する (5~10ng/kg/分)。なお、投与速度は体重 1kg2 時間あたり 1.2 μ g をこえないこと。2.投与回数は 1 日 1~2 回。3.症状により適宜増減する。」である。

2) 血小板凝集抑制作用

- ①PGE₁ は種々の凝集剤によるヒト血小板凝集を抑制する。ADP、トロンビン、コラーゲン凝集に対する PGE₁・CD の 50%抑制濃度はそれぞれ 19、3、61ng/mL である (*in vitro*)。²⁸⁾
- ②動脈内持続投与 (PGE₁・CD を PGE₁ として 0.1~1.0ng/kg/分) により末梢動脈閉塞症患者の局所静脈血中の血小板凝集能の抑制が認められている。³³⁾
- ③静脈内点滴投与 (PGE₁・CD を PGE₁ として 5~10ng/kg/分) により慢性閉塞性動脈疾患患者の血小板凝集能の抑制が認められている。³⁴⁾

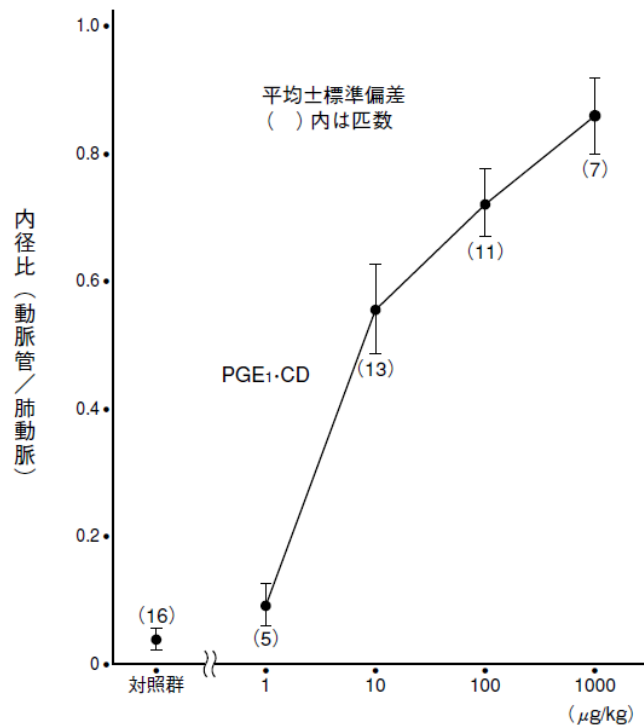


- ④ 間歇性跛行、安静時疼痛を有する閉塞性動脈硬化症患者に、PGE₁・CD を PGE₁ として 60μg を肘静脈に 2 時間点滴静注し、3 週間連続投与により血小板凝集能の抑制が認められている（点滴静注後に採血を行い ADP (2.5μM)、Epinephrine (2μM)、Collagen (2μg/mL) 凝集の最大凝集率を測定）。³⁵⁾



3) 動脈管拡張作用

- ① ラット新生児及びウサギ新生児に対し、PGE₁ はそれぞれ 200~1,000μg/kg 及び 1,000μg/kg の投与により、動脈管拡張作用が認められている。³⁶⁾
- ② ラット新生児に対し、PGE₁ を 1~1,000μg/kg の投与により、動脈管拡張作用が認められている。³⁷⁾



4) 陰茎海綿体平滑筋弛緩作用

- ① ヒトの摘出陰茎海綿体及び陰茎海綿体動脈標本に対して、PGE₁ はノルアドレナリンや PGF_{2α} による収縮を減少させる (*in vitro*)。³⁸⁾

i) ノルアドレナリンによる収縮

ノルアドレナリン 10⁻⁶M による収縮について、PGE₁ 3×10⁻⁸M、3×10⁻⁷M、3×10⁻⁶M、3×10⁻⁵M は、ヒトの陰茎海綿体切片の収縮 (n=5) をそれぞれ 4±1%、61±11%、83±7%、96±2%、ヒトの尿道海綿体切片の収縮 (n=5) をそれぞれ 13±4%、69±11%、91±6%、92±5%弛緩させた。同様に PGE₁ 3×10⁻⁶M、3×10⁻⁵ M は、ヒトの海綿体動脈標本の収縮 (n=6) をそれぞれ 25±5%、34±6%弛緩させた。

ii) プロスタグランジン F_{2α} による収縮

プロスタグランジン F_{2α} 10⁻⁶ M による収縮について、PGE₁ 3×10⁻⁷M はヒトの陰茎海綿体標本の収縮 (n=6) 及び尿道海綿体標本の収縮 (n=5) をいずれもベースラインまで弛緩させた。同様に PGE₁ 3×10⁻⁸M、3×10⁻⁷M、3×10⁻⁶M、3×10⁻⁵M は、ヒト

の海綿体動脈標本の収縮を $13 \pm 4\%$ 、 $46 \pm 6\%$ 、 $90 \pm 3\%$ (各 $n=5$)、 100% ($n=4$) 弛緩させた。

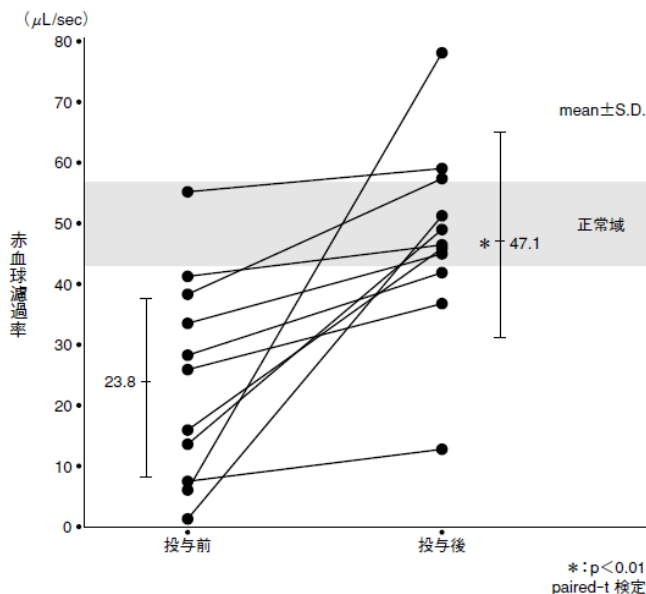
②ヒトの摘出陰茎海綿体標本に対して、 PGE_1 $2.0\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量により弛緩作用が認められている (*in vitro*)。³⁹⁾

・ヒトの陰茎海綿体の摘出標本を用いて弛緩作用を検討した結果、 PGE_1 によりヒトの海綿体組織の上皮細胞の核間の距離は濃度依存的に延長した。また、ノルアドレナリン誘発によるヒトの海綿体切片の収縮に対して、 PGE_1 は濃度依存的に弛緩作用を示した。

5) その他の作用

①赤血球変形能改善作用

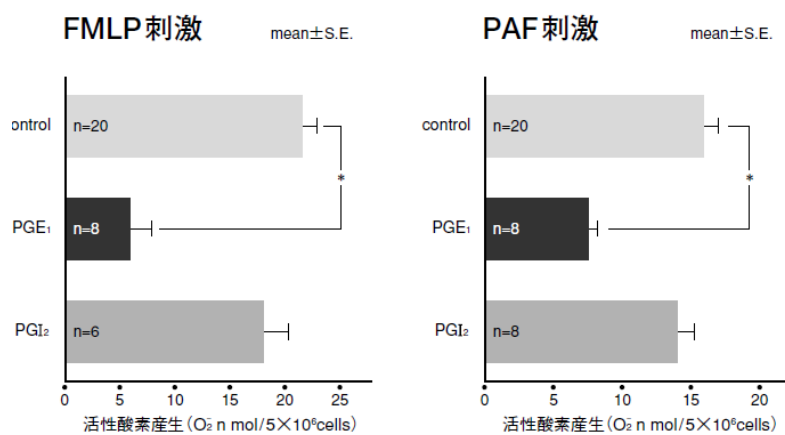
静脈内点滴投与 ($\text{PGE}_1 \cdot \text{CD}$ を PGE_1 として $80 \sim 120\mu\text{g}/\text{日}$ 、 $5 \sim 14$ 日間) により慢性動脈閉塞症患者の赤血球変形能の改善が認められている (点滴静注前後に採血を行い $\text{Ht}20\%$ の赤血球浮遊液を作成し、 $\text{pore size } 5\mu\text{m}$ のフィルターを通過する速度より赤血球濾過率を計算)。⁴⁰⁾



健常者17例の赤血球平均濾過率は $50.0 \pm 7.0\mu\text{L}/\text{sec}$ であった。

②活性酸素産生抑制作用

FMLP ($0.03\mu\text{mol}/\text{L}$)、 PAF ($3\mu\text{mol}/\text{L}$) で刺激した健常人好中球の活性酸素産生を抑制する (*in vitro*)。⁴¹⁾



FMLP : Formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine
 PAF : Platelet activating factor
 PGE_1 、 PGI_2 の最終濃度は $3\mu\text{M}$ とした。

*: $p < 0.01$
two-tailed t 検定

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

〈外国人データ〉

健康成人に本剤 60 μ g を 2 時間静脈内持続投与すると 5 分以内に定常状態に達する。⁴²⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

〈外国人データ〉

〈静脈内投与〉

健康成人に本剤 60 μ g を 2 時間静脈内持続注入したとき、注入後 5 分以内に血漿中 PGE₁ 濃度は 4.5pg/mL に増加し、持続注入終了時まで持続した。終了後血漿レベルは速やかに減少し、10 分後の血漿中 PGE₁ 濃度は 2.5pg/mL、2 時間後には 1.3pg/mL であった。また、半減期は 0.2 分 (α 相) と 8.2 分 (β 相) であった。⁴²⁾

〈陰茎海綿体内投与〉

1) 勃起障害患者に PGE₁ 20 μ g を陰茎海綿体投与後、PGE₁ 及び代謝物 15-keto-13,14-dihydro-PGE₁ 濃度は陰茎海綿体で上昇したが、速やかに減少した。⁴³⁾

・勃起障害患者 12 名に対する PGE₁ 20 μ g 陰茎海綿体投与後の薬物動態を検討した結果、陰茎海綿体の PGE₁ 濃度は注射 5 分、60 分後にそれぞれ平均約 300ng/mL、12ng/mL であり、末梢血の PGE₁ 濃度は注射前、30、60 分後で 90~100pg/mL の範囲で変化がなかった。PGE₁ の 96% は注射 60 分以内に陰茎海綿体で代謝され、代謝物の 15-keto-13,14-dihydro-PGE₁ (不活性体) の濃度は陰茎海綿体で注射 5 分、60 分後にそれぞれ 920pg/mL、350pg/mL、末梢血では注射前、30、60 分後でそれぞれ 60、115、80pg/mL で、末梢血では注射前に比して注射 30 分後で有意に高かったが ($p<0.05$)、60 分後には注射前と有意差を認めなかった。

2) 勃起障害患者に PGE₁ 20 μ g を陰茎海綿体投与後、PGE₁ 濃度は末梢血で投与 4.8 分後をピークに上昇したが速やかに減少し、投与 60 分以内に投与前まで減少した。⁴⁴⁾

| | Tmax (min) | Cmax (pg/mL) | AUC ₀₋₁₂₀ (pg·min/mL) |
|---|-----------------|-----------------|-------------------------------------|
| 血漿中 PGE ₁ 濃度 | 4.8 \pm 3.3 | 17.6 \pm 19.2 | 263 \pm 145 |
| 血漿中 15-keto-13,14-dihydro-PGE ₁ 濃度 | 9.7 \pm 7.7 | 434 \pm 339 | 12030 \pm 4605 |
| 血漿中 13,14-dihydro-PGE ₁ 濃度 | 20.0 \pm 12.3 | 4.4 \pm 2.4 | 320 \pm 153 |

平均値 \pm 標準偏差 (n=24)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事の影響 該当しない

併用薬の影響 該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

〈外国人データ〉

健康成人に本剤 60 μ g を 2 時間静脈内持続注入した場合の血中半減期：

0.2 分 (α 相)、8.2 分 (β 相) ⁴²⁾

〈参考〉

雄性ラットに ³H-PGE₁・¹⁴C-CD を動脈内及び静脈内投与したとき、動脈血液中の総 ³H 量、総 ¹⁴C 量は投与後 20~30 秒に最大値を示し、その後急速に減少した。血中半減期は下表の通りである。⁴⁵⁾

| | PGE ₁ | | CD | |
|-----|------------------|------|--------|--------|
| | I 期 | II 期 | I 期 | II 期 |
| 静脈内 | 0.33 分 | 4 分 | 0.63 分 | 7.23 分 |
| 動脈内 | 0.39 分 | 4 分 | 8.48 分 | |

(5) クリアランス

- 心カテーテル中の 3 例に ³H-PGE₁0.03ng/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/m²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 PGE₁は肺で完全に代謝されることなく、およそ、その 1/3 は全身循環すると考えられる。⁴⁶⁾ 〈外国人データ〉
- ICU へ入室し Swan-Ganz カテーテルを挿入した正常肺動脈圧患者（平均肺動脈圧 25mmHg 以下、5 例）に PGE₁を 20~40ng/kg/分で持続投与し、1 時間後肺動脈血と末梢動脈血を同時に採取して、血中 PGE₁濃度を RIA（ラジオイムノアッセイ法）にて測定し、PGE₁肺内代謝率を 100×(1-末梢動脈血濃度/肺動脈血濃度)%として表現したとき、肺内代謝率は 77.6%であった。また 20~60ng/kg/分投与した肺高血圧患者（平均肺動脈圧 25mmHg 以上、7 例）では 46.6%の代謝率で肺内代謝率が低下した。⁴⁷⁾

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血清：92.6±0.09% (2.82×10⁻⁸M *in vitro* 平衡透析法)⁴⁸⁾

本剤の *in vitro* (限外濾過法)における蛋白結合率は、ヒト血清に対しては 80.7~82.7%、ヒト血清アルブミン (HSA) で 60.0~64.0%、イヌ血清で 54.0~58.8%、ラット血清で 72.1~75.3%であった。PGE₁濃度を 0.07~1,000ng/mL に変化させても、また PGE₁濃度を 10ng/mL で一定とし CD 量を 167~667 ng/mL に変化させても、蛋白結合率はほとんど影響を認めなかった。

雄性ラットに ³H-PGE₁・CD を 0.8μg/kg 急速静脈内投与 5 分後及び 1 時間後の *in vivo* 蛋白結合率は、それぞれ 67.4%と 55.6%であり、また血清を PBS (血小板緩衝溶液) で 8 倍まで希釈することにより結合率が低下したことから、結合様式は可逆的結合と推測された。⁴⁹⁾

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

雄性ラットに ³H-PGE₁・¹⁴C-CD を静脈内投与し、³H 又は ¹⁴C の総放射能の推移を経時的に観察すると、脳への放射能の分布は、最大でそれぞれ投与量の 0.24%及び 0.07%に過ぎず、血液脳関門の通過性は低いと推測された。⁴⁵⁾

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠 (16 日目) ラットに ³H-PGE₁・¹⁴C-CD を静脈内投与し、³H 又は ¹⁴C の総放射能の推移を経時的に観察すると、胎児 1 匹当たりの放射能の分布は、最大でそれぞれ投与量の 0.01%及び 0.03%に過ぎず、また、胎盤及び羊水中に微量の分布が認められた。なお妊娠ラットに ³H-PGE₁・¹⁴C-CD を 1 日 1 回 7 日間静脈内投与した場合、胎児での蓄積性は認められなかった。⁴⁵⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

哺育中ラットに ³H-PGE₁・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 0.06ng eq/mL と低下した。乳汁中/母獣血漿中の濃度比は投与 8 時間後において最高となり 13 倍に達した。⁴⁹⁾

(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)

雄性ラットに ^3H -PGE₁・ ^{14}C -CD を静脈内投与し、 ^3H 又は ^{14}C の総放射能の推移を経時的に観察すると、投与 5 分後の ^3H の臓器内放射能分布は、肝臓(投与量の 16.8%)、小腸(同 6.0%)、腎臓(同 5.6%)、大腸(同 1.7%) の順で、時間の経過と共に肝臓、腎臓等、大部分の臓器の分布量は速やかに減少した。しかし、小腸においては投与後 30 分で最高値(投与量の 23.7%)に達し、その後速やかに減少したが、大腸においては投与後 8 時間で最高値(投与量の 27.1%)を示した後減少した。 ^{14}C も投与 5 分後で各臓器で最高値を示し、肝臓(投与量の 3.7%)、腎臓(同 3.1%)、小腸(同 3.0%)、大腸(同 2.1%) で、その後時間の経過と共に減少した。

さらに静脈内投与 5 分後の主要臓器内の未変化体(PGE₁)の割合は、肺 11.7%、大腸 12.6%、小腸 12.8%、腎臓 16.1%、肝臓 25.3%であり、いずれの臓器においても 30~50%が代謝物である 13,14-dihydro-15-keto-PGE₁ として存在していた。

また雄性ラットに ^3H -PGE₁・ ^{14}C -CD を 1 日 1 回 7 日間静脈内投与した場合、PGE₁ 及び CD とともに各臓器への蓄積性は認められなかった。

なお ^3H -PGE₁・ ^{14}C -CD の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、いずれも認められなかった。⁴⁵⁾

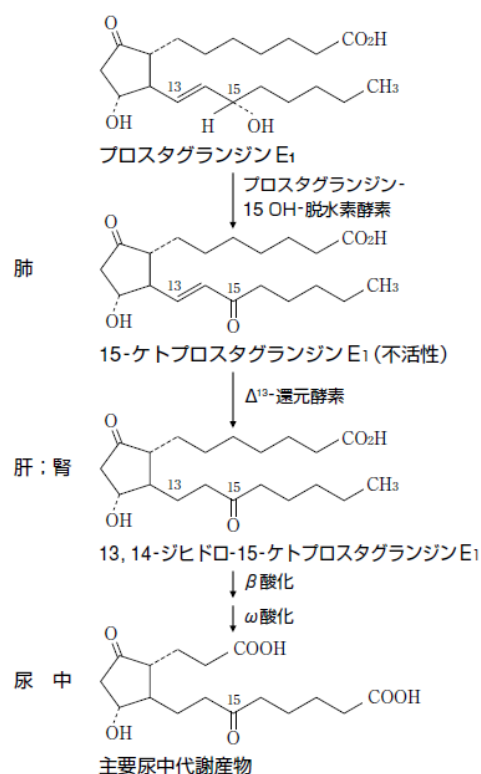
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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

(参考)

雄性ラットに ^3H -PGE₁・ ^{14}C -CD を静脈内投与したとき、投与後数分間で PGE₁ の大部分は代謝物の 13,14-dihydro-15-keto-PGE₁ として血液中に存在し、CD はほとんど代謝を受けることなくそのまま血液中に存在する。⁴⁵⁾



(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

1) 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。

2) PGE₁ はヒトの陰茎海綿体中の prostaglandin 15-hydroxy dehydrogenase によって代謝され、その Km 値は $60.1 \pm 4.2 \mu\text{M}$ 、Vmax 値は $0.219 \pm 0.062 \text{ nmol/分/mg protein}$ であった (*in vitro*)。⁵⁰⁾

(参考)

肝薬物代謝酵素系に対する作用

雄性ラットに PGE₁・CD を PGE₁ として 1、10、100 $\mu\text{g/kg}$ 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 フェリシヤ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。⁴⁹⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物である 13,14-dihydro-15-keto-PGE₁ の活性を PGE₁ と比較すると、麻酔イヌでの血圧下降作用は 1/50～1/100、麻酔イヌでの動脈内投与による血流量増加作用は 1/1,000 以下であり、ウサギ摘出心臓灌流標本では心拍数、心筋収縮力及び冠流量に対する作用は認められなかった。モルモット摘出腸管での収縮作用は、回腸条片で 1/100～1/1,000、結腸条片で 1/10～1/100 であった。ラット妊娠子宮の静脈内投与では約 1/10 の収縮作用が認められた。⁵¹⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

〈参考〉

雄性ラットに ³H-PGE₁・¹⁴C-CD を静脈内投与したとき、投与後 24 時間以内に ³H-PGE₁ は投与量の 30～40%が尿中に、25～30%が糞中に排泄され、¹⁴C-CD は投与量の 92～98%が尿中に排泄され、糞中への排泄は 0.4%以内であった。⁴⁵⁾

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析〈外国人データ〉

無作為交叉試験で透析患者 8 名に、本剤 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。⁵²⁾

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 動脈管依存性先天性心疾患に投与する場合には、本剤投与により無呼吸発作が発現することがあるので、呼吸管理設備の整っている施設で投与すること。
2. 勃起障害の診断で投与する場合
 - (1) 本剤投与により4時間以上の勃起の延長又は持続勃起症（6時間以上持続する勃起）が発現することがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、速やかに適切な処置を行うこと。持続勃起症に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがある。
 - (2) 本剤投与により勃起の延長又は持続勃起症、不整脈、一過性の低血圧等が発現することがあるので、本剤を用いた勃起障害の診断は、勃起障害の診断及び治療に精通し、本剤投与時の副作用への対処が可能な医師が、緊急時の対応が可能な状況で行うこと。

（解説）

1. PGE₁には脳幹の呼吸中枢を抑制する作用があり、動脈管依存性先天性心疾患の患者に投与すると無呼吸発作が発現することがある。無呼吸発作は人工呼吸器の装着等、適切な処置を行う必要があり、呼吸管理設備の整っている施設で投与する必要があるため〔警告〕に設定した。
2. 勃起障害の診断で投与する場合
 - (1) 持続勃起症は、性的刺激・興奮と無関係である勃起が持続している状態を示し、陰茎海綿体からの血液流出が障害されるか、又は流入する血液量が増加して海綿体に血液がうっ滞することによって起こる。持続勃起症は、処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるため〔警告〕に設定した（「8. 副作用」の（2）重大な副作用と初期症状 9）持続勃起症の解説（P. 37）を参照）。
 - (2) 本剤を用いた勃起障害の診断には、勃起の延長又は持続勃起症、不整脈、一過性の低血圧等が発現する可能性があるため、勃起障害の診断及び治療に精通し、これらの副作用への対処が可能な医師により、緊急時の対応が可能な状況で行うことを〔警告〕に設定した。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (1) 重篤な心不全、肺水腫のある患者（ただし、動脈管依存性先天性心疾患の患者は除く）
〔心不全、肺水腫を増悪させることがある。〕
- (2) 出血（頭蓋内出血、出血性眼疾患、消化管出血、喀血等）している患者
〔出血を助長するおそれがある。〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- (1) 重篤な心不全、肺水腫のある患者に本剤を投与した場合、症状がさらに悪化した症例が報告されているので、心臓に関する注意を喚起するため禁忌とした（「8. 副作用」の（2）重大な副作用と初期症状 2）心不全、肺水腫の解説（P. 30）を参照）。ただし、動脈管依存性先天性心疾患への投与の場合は、疾患自体が重篤な心不全であり、禁忌とすることはできないことから除外した。
- (2) 本剤には血小板凝集抑制作用、血流量増加作用があり、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ので禁忌とした（「8. 副作用」の（2）重大な副作用と初期症状 3）出血、消化管出血の解説（P. 30）を参照）。
- (3) 本剤には子宮収縮作用が認められているので禁忌とした（「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項（P. 38）を参照）。
- (4) 本剤は動物での抗原性試験で特異抗体の産生は認められていないが、アナフィラキシーの副作用報告があるため禁忌とした（「8. 副作用」の（2）重大な副作用と初期症状 1）ショック、アナフィラキシーの解説（P. 30）を参照）。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

動脈管依存性先天性心疾患に対し投与する場合は、観察を十分に行い慎重に投与量の調整を行うこと。効果が得られた場合には減量し、有効最小量で投与を継続すること。動脈管開存の維持には10ng/kg/分でも有効な場合がある。

(解説)

V. 治療に関する項目「2. 用法及び用量」の項 (P. 11) 参照。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 心不全のある患者〔心不全の増強傾向があらわれるとの報告があるので、循環状態に対する観察を十分に行い、慎重に投与すること。〕
- (2) 重症糖尿病患者〔網膜症等、脆弱血管からの出血を助長することがある。〕
- (3) 出血傾向のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (4) 胃潰瘍の合併症及び既往歴のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (5) 抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (6) 緑内障、眼圧亢進のある患者〔動物実験（ウサギ）で眼圧上昇が報告されている。⁵³⁾〕
- (7) 腎不全の患者〔腎不全を増悪することがある。〕
- (8) 高齢者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (9) 勃起障害の診断で投与する場合には、陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等）のある患者〔陰茎痛を伴うおそれがある。〕
- (10) 勃起障害の診断で投与する場合には、持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等）のある患者

(解説)

- (1) 心不全を合併している患者に本剤を投与した場合、肺水腫の発現等、心不全の増強があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、慎重に投与する必要があるため設定した（「8. 副作用」の（2）重大な副作用と初期症状 2）心不全、肺水腫の解説（P. 30）を参照）。
- (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。本剤には血小板凝集抑制作用、血流量増加作用があり、出血を助長する可能性があるため慎重投与とした。
- (3) 本剤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慎重投与とした。
- (4) 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おり、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慎重投与とした。
- (5) 「7. 相互作用」の項 (P. 28) を参照
- (6) 動物実験においてウサギ耳静脈より PGE₁ 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ため慎重投与とした。
- (7) 副作用で腎不全の増悪が報告されているので慎重投与とした。
- (8) 「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 (P. 28) を参照
- (9) 屈曲、海綿体線維症、Peyronie 病等のように陰茎の構造上欠陥のある患者に本剤を使用すると陰茎痛を伴うおそれがある。しかし、陰茎の構造上欠陥のある患者でも、非勃起時の陰茎の診察では変形の程度の推測は困難であり、また異常所見を認めないこともあるため、勃起を誘発し、勃起陰茎の診察を必要とする場合があることから、医師が陰茎に適切に注射し、経過観察することで患者の安全性を担保できると考えられ慎重投与とした。
- (10) 持続勃起症は様々な血液疾患に合併することが知られている。鎌状赤血球性貧血では赤血球変形能低下に伴う血液粘度の上昇（過粘稠度症候群）により血液がうっ滞し、多発性骨髄腫においても過粘稠度症候群が原因とされており、白血病では末梢血白血球の異常な増加により過粘稠度症候群を来し、持続勃起症を誘発するものと考えられている。ただし、白血病や多発性骨髄腫の寛解期等、血液粘稠度の状態によっては投与可能な場合もあることから、慎重投与とした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

・振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症

- (1) 本剤による治療は対症療法であり投与中止後再燃することがあるので注意すること。
- (2) 心不全、肺水腫、胸水があらわれることがあるので、輸液量に留意するとともに、循環状態（血圧、脈拍等）を十分に観察すること。また、動悸、胸苦しさ、呼吸困難、浮腫等の症状があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に高齢者は心機能等生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (3) 慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍の改善を治療目的とする場合、静脈内投与は動脈内投与に比し治療効果がやや劣るので、動脈内投与が非適応と判断される患者（高位血管閉塞例等）又は動脈内投与操作による障害が、期待される治療上の効果を上まわると判断される患者に行うこと。

(解説)

- (1) 本剤は病因に対する治療薬ではないので、投与中止により再発する可能性がある。
- (2) 心不全、肺水腫、胸水を防止する上で必要な使用時の注意と前駆症状等を記載した。また、2000年8月の改訂当時、報告されていた心不全、肺水腫の重篤例のうち高齢者が8割以上を占めており、特に高齢者への注意を喚起するため慎重投与の項とともに設定した（「8. 副作用」の（2）重大な副作用と初期症状 2）心不全、肺水腫の解説（P. 30）を参照）。
- (3) 動脈内投与と静脈内投与では、安静時疼痛への効果はほぼ変わらないが、虚血性潰瘍への効果は動脈内投与の方が上回るという結果が得られている。一方、動脈内投与には非適応の場合があり、また、適応であっても投与手技の煩雑さ、患者に与える侵襲の大きさが考えられる。

・動脈管依存性先天性心疾患

- (1) 本剤による治療は対症療法であり投与中止後症状が悪化することがあるので注意すること。
- (2) 本剤の投与を継続しても、状態の改善がみられなければ、緊急手術等、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤の高用量投与により、副作用発現率が高まるおそれがあるため、有効最小量にて使用すること。
- (4) 本剤の長期投与により長管骨膜に肥厚、多毛及び脱毛がみられるとの報告があるので観察を十分に行い、必要以上の長期投与は避けること。

(解説)

- (1) 本剤は病因に対する治療薬ではなく、本剤の動脈管開存効果は投与中止により速やかに消失し、投与中止後は症状が悪化する可能性がある。
- (2) 本剤は先天性心疾患のため生命を動脈管の開存に依存している新生児において、適切な外科手術が行えるようになるまで動脈管の開存を一時的に維持することを目的として使用される。本剤の投与により状態の改善がみられなければ、緊急手術等、適切な処置を行う必要がある。
- (3) 国内の論文の集計によると、本剤の投与量が増すにつれ副作用発現率が高まっている。なお、本剤の有効最小量を検討するため、国内での論文をもとに開始用量及び維持用量別に有効率の集計を行ったところ、本剤を維持用量 10ng/kg/分で投与し、動脈管開存の効果が認められた症例もあった。従って、本剤を投与し有効性が確認された場合には、減量を試みること。
- (4) 本剤の長期投与例では四肢長管骨膜の肥厚、多毛及び脱毛がみられることがあるので、これを避けるため本剤はできるだけ短期間の投与にとどめることが望ましいと考えられる。国内の論文の集計によると、骨膜肥厚、多毛、脱毛は、本剤の投与期間が7日以内の場合には認められていないが、投与期間が長くなるにつれて発現頻度が高くなり、投与期間が91日以上においては、骨膜肥厚及び多毛は約83%（10/12例）、脱毛は約58%（7/12例）と頻度の上昇が確認されている。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

| 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 シロスタズール 血栓溶解剤 ウロキナーゼ 抗凝血剤 ヘパリン ワルファリン | これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。 観察を十分に行い、用量を調節するなど注意すること。 | 本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強することが考えられる。 |

(解説)

本剤の薬理作用（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た。本剤とこれらの薬剤を併用する場合には、用量に注意すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

| |
|---|
| <p>〈動脈内投与〉</p> <p>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 465 例中 220 例 (47.3%) に 408 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは注射部位では浮腫・腫脹 145 件 (31.2%)、鈍痛・疼痛 115 件 (24.7%)、発赤 57 件 (12.3%)、熱感・発熱 51 件 (11.0%)、及び注射部位以外では発熱 11 件 (2.4%) 等であった。 (承認時及び 1982 年 10 月までの副作用頻度報告結果)</p> <p>〈静脈内投与〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症 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 2,200 例中 221 例 (10.0%) に 318 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは注射部位では血管痛 77 件 (3.5%)、静脈炎 13 件 (0.6%)、疼痛 16 件 (0.7%)、発赤 97 件 (4.4%)、及び注射部位以外では悪心・嘔吐 16 件 (0.7%)、頭痛・頭重 11 件 (0.5%) 等であった。 (再審査終了時) ・動脈管依存性先天性心疾患 承認時までの調査及び市販後調査において無呼吸発作は 23.0% (53/230 例) に認められた。無呼吸発作以外では、副作用集計の対象となった 343 例中 75 例 (21.9%) に 114 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められ、主なものは発熱 31 件 (9.0%)、低ナトリウム血症 9 件 (2.6%)、CRP 上昇 6 件 (1.7%)、頻脈 4 件 (1.2%) 等であった。 (承認時及び 2007 年 9 月の特別調査報告結果) <p>〈陰茎海綿体内投与〉</p> <p>本対象疾患については、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、海外からの自発報告、国内及び海外の文献等を参考にした。(承認時)</p> |
|---|

(解説)

各適応別の承認時及び市販後調査において発現した副作用及び臨床検査値異常の一覧「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」(P.30～36) に示す。

(2) 重大な副作用と初期症状

| |
|---|
| <p>1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識障害、呼吸困難、発疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 心不全、肺水腫：心不全、肺水腫、胸水（いずれも頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、動悸、胸苦しさ、呼吸困難、浮腫等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3) 脳出血、消化管出血：脳出血（頻度不明※）、消化管出血（0.05%）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こと。</p> <p>4) 心筋梗塞：心筋梗塞（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、胸部圧迫感、心電図異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> |
|---|

- 5) **無顆粒球症、白血球減少**：無顆粒球症、白血球減少（いずれも頻度不明※）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し、適切な処置を行うこと。
- 6) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸（いずれも頻度不明※）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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 7) **間質性肺炎**：間質性肺炎（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) **無呼吸発作**：動脈管依存性先天性心疾患に投与した場合、無呼吸発作（23.0%）があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。なお、発現した場合は、人工呼吸器の装着、皮膚への刺激等、適切な処置を行うこと。
- 注）動脈管依存性先天性心疾患への投与において、上記等の副作用が発現した場合には、患者の状態を観察し、本剤の投与継続の必要性について考慮した上で、適切な処置を行うこと。
- 9) **持続勃起症**：勃起障害の診断で投与した場合、持続勃起症（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には α 刺激剤の投与、脱血と生理食塩水による洗浄等、適切な処置を行うこと。
- ※：頻度不明は自発報告又は文献等の報告による。

（解説）

重大な副作用 1) ～7) は主に振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症への投与によって発現した副作用であり、8) は動脈管依存性先天性心疾患への投与、9) は陰茎海綿体内投与によって発現した副作用である。

- 1) **ショック、アナフィラキシー**：市販後において、重篤なショック、アナフィラキシーが報告されている。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、アナフィラキシー様の症状が急激に生じていることよりアナフィラキシー反応を否定できないと考えられる報告がある。その一方、心原性と考えられるショックもある。本剤によるショック等の発生を確実に予知できる方法は無いので、事前に既往歴等（特に本剤によるアレルギー歴）について十分な問診とショック等に対する緊急処置のとれる準備を行い、投与開始後少なくとも 10 分は異常が認められないか注意深く観察すること。初発症状として血圧低下やチアノーゼ、悪寒・戦慄、冷汗・発汗、呼吸困難、意識障害等が認められており、このような症状・所見が認められた場合には本剤の投与を中止し、ショックに対する適切な処置を行うこと。
- 2) **心不全、肺水腫**：市販後において、重篤な心不全、肺水腫及び心不全に伴う胸水が報告されている。高齢者が多く、合併症として多くの症例で心疾患（心不全、狭心症、心筋梗塞等）、動脈硬化、糖尿病、高血圧等を有している。また、低蛋白状態、腎機能低下、全身状態不良が影響したと考えられる症例や輸液過量が要因と考えられる報告もある。原因としては、冠動脈のスパズムや末梢での血液貯留による一過性の心筋虚血の可能性が考えられる。また肺水腫、胸水は血管透過性の亢進により発現した可能性もある。本剤投与後、動悸、胸苦しさ、呼吸困難、浮腫等の症状があらわれた場合は本剤の投与を中止し、胸部 X 線・胸部 CT 等の検査を行い、尿量をチェックし輸液量の減量を行う。また、心不全、肺水腫と診断された場合には適切な処置を行うこと。
- 3) **脳出血、消化管出血**：臨床試験及び市販後において、重篤な脳出血、消化管出血が報告されている。本剤は血液凝固線溶系には影響しないと考えられるが血小板凝集抑制作用、血流量増加作用を有するので、出血巣があった場合、出血を助長する可能性が考えられる。出血傾向のある患者に使用する場合は自覚症状の変化、下血に注意し、また、ヘモグロビン、赤血球等の臨床検査等を定期的に行うことが望ましい。出血がみられた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **心筋梗塞**：市販後において、心筋梗塞が報告されている。高齢者が多く、合併症として動脈硬化・高脂血症、高血圧、糖尿病、うっ血性心不全等を有しており、虚血性心疾患が発症しやすい高リスク症例であったと考えられる。原因としては、冠動脈のスパズムや末梢での血液貯留による心筋虚血の可能性が考えられる。本剤投与後、胸痛、胸部圧迫感、心電図異常等があらわれた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) **無顆粒球症、白血球減少**：市販後において、無顆粒球症、重篤な白血球減少の副作用が報告されている。本剤投与後、白血球数等の著しい減少が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験において白血球減少、顆粒球減少は認められておらず、発症機序は不明である。
- 6) **肝機能障害、黄疸**：市販後において、重篤な肝機能障害、黄疸が報告されている。初発症状として倦怠感・気分不良、発熱が認められた症例もあるが、約半数の症例は無症状で検査により判明した。本剤投与後、肝機能の著しい異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤は反復投与毒性試験において肝機能異常は認められておらず、発症機序は不明である。
- 7) **間質性肺炎**：市販後において、重篤な間質性肺炎が報告されている。背景については特に共通点はなく、本剤の反復投与毒性試験、一般薬理試験において肺の異常は認められておらず、発症機序は不明である。本剤投与後、発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド剤のパルス療法を行うなど適切な処置を行うこと。
- 8) **無呼吸発作**：PGE1には脳幹の呼吸中枢を抑制する作用があり、血液脳関門の未発達な動脈管依存性先天性心疾患患者に投与すると呼吸困難や無呼吸発作が生じると考えられている。発現した場合には、患者の状態を観察し本剤の投与継続の必要性について考慮した上で、皮膚の刺激による神経刺激、人工呼吸器を装着するなど適切な処置を行うこと。
- 9) **持続勃起症**：海外の臨床試験や国内及び海外の文献において、持続勃起症が報告されている。持続勃起症は、性的刺激・興奮と無関係である勃起が持続している状態を示し、陰茎海綿体からの血液流出が障害されるか、又は流入する血液量が増加して海綿体に血液がうっ滞することによって起こる。持続勃起症は、処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるため、ED診療ガイドライン（日本性機能学会ED診療ガイドライン作成委員会：ブラックウェルパブリッシング 2008）を参考に持続勃起症に対する処置方法を記載した。

(3) その他の副作用

〈動脈内投与〉

| | 10～35%未満 | 3%未満 | 頻度不明※ |
|-----|-------------|----------|-----------|
| 注射部 | 疼痛、腫脹、発赤、発熱 | 脱力感、瘙癢 | |
| その他 | | 頭痛、発熱、動悸 | 血漿蛋白分画の変動 |

〈静脈内投与〉

・振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症

| | 0.5～5%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明※ |
|--------------------|---------------|--------------------------------|-------------------------|
| 過敏症 ^{注)} | | 瘙癢 | 発疹、蕁麻疹 |
| 循環器 ^{注)} | | 胸部絞扼感、血圧降下、顔面潮紅、動悸、発赤 | |
| 出血傾向 ^{注)} | | | 眼底出血、皮下出血 |
| 注射部 | 血管痛、静脈炎、疼痛、発赤 | 腫脹、瘙癢 | |
| 呼吸器 | | | 咳嗽、喘息 ^{注)} |
| 消化器 | 悪心・嘔吐 | 胃部不快感、食欲不振、下痢、腹痛 | |
| 精神神経系 | | 発熱、めまい | 悪寒 |
| 肝臓 | | AST (GOT) ・ ALT (GPT) の上昇等 | |
| 腎臓 ^{注)} | | | 腎不全の増悪 |
| 血液 ^{注)} | | | 血小板減少、貧血 |
| その他 | 頭痛・頭重 | 熱感、浮腫、乳房硬結、四肢疼痛 (増強を含む) | 関節痛、しびれ、CRP 上昇、低ナトリウム血症 |

注)：発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

・動脈管依存性先天性心疾患

本剤の投与により副作用が発現した場合には、患者の状態を観察しながら、適切な処置を行うこと。

| | 1～10%未満 | 1%未満 | 頻度不明※ |
|-------|-------------------------|--|---------------------|
| 循環器 | 頻脈、浮腫、発赤 | 低血圧、徐脈 | 肺動脈中膜の菲薄化 |
| 中枢神経系 | 発熱、多呼吸 | | 痙攣、振戦 |
| 注射部 | | | 血管痛、静脈炎、疼痛、発赤、腫脹、瘙癢 |
| その他 | 低ナトリウム血症、低クロール血症、CRP 上昇 | 胃粘膜肥厚、下痢、骨膜肥厚、低カリウム血症、口腔内・気道分泌液の増加、出血傾向、アシドーシス | 脱毛、多毛、腹水 |

〈陰茎海綿体内投与〉

本剤の投与により副作用が発現した場合には、患者の状態を観察しながら、適切な処置を行うこと。

| | 頻度不明※ |
|--------|-----------------------|
| 過敏症 | 発疹、瘙癢 |
| 泌尿・生殖器 | 勃起の延長、陰茎痛、陰茎腫脹 |
| 注射部 | 疼痛、血腫、出血、腫脹、灼熱感、発赤、瘙癢 |
| 循環器 | 低血圧、胸部絞扼感、発赤 |
| 消化器 | 悪心、嘔吐、腹痛 |
| その他 | めまい、発熱、頭痛、悪寒 |

※：頻度不明は自発報告又は文献等の報告による。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈動脈内投与〉(注) J-ART (医薬品副作用用語集) で作成。各副作用名は基本語で示した。

| | 承認時 | 市販後調査 | 合計 |
|----------------------|--------------|---------------|---------------|
| 調査症例数 | 161 例 | 304 例 | 465 例 |
| 副作用発現症例数 (%) | 87 例 (54.04) | 133 例 (43.75) | 220 例 (47.31) |
| 副作用発現件数 | 125 件 | 283 件 | 408 件 |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | | |
| 中枢・末梢神経系障害 頭痛 | 2 件 (1.24) | 4 件 (1.32) | 6 件 (1.29) |
| 心拍数・心リズム障害 一過性の動悸 | — | 1 件 (0.33) | 1 件 (0.22) |
| 一般的全身障害 発熱 | — | 11 件 (3.62) | 11 件 (2.37) |
| 適用部位障害 | | | |
| 浮腫・腫脹 | 53 件 (32.92) | 92 件 (30.26) | 145 件 (31.18) |
| 鈍痛・疼痛 | 49 件 (30.43) | 66 件 (21.71) | 115 件 (24.73) |
| 熱感・発熱 | 10 件 (6.21) | 41 件 (13.49) | 51 件 (10.97) |
| 発赤 | 5 件 (3.11) | 52 件 (17.11) | 57 件 (12.26) |
| 脱力感 | 4 件 (2.48) | 8 件 (2.63) | 12 件 (2.58) |
| 癢痒 | 2 件 (1.24) | 4 件 (1.32) | 6 件 (1.29) |
| 筋肉痛 | — | 2 件 (0.66) | 2 件 (0.43) |
| 注射部位の出血 | — | 1 件 (0.33) | 1 件 (0.22) |
| 注射部位の血栓 | — | 1 件 (0.33) | 1 件 (0.22) |

(承認時及び 1982 年 10 月までの副作用頻度報告の集計)

〈静脈内投与〉

- ・振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症

(注) J-ART (医薬品副作用用語集) で作成。各副作用名は基本語で示した。

| | 承認時 | 市販後調査 | 合計 |
|------------------|--------------|--------------|---------------|
| 調査症例数 | 592 例 | 1608 例 | 2200 例 |
| 副作用発現症例数 (%) | 94 例 (15.88) | 127 例 (7.90) | 221 例 (10.05) |
| 副作用発現件数 | 104 件 | 214 件 | 318 件 |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 癢痒 | — | 2 件 (0.12) | 2 件 (0.09) |
| 中枢・末梢神経系障害 | | | |
| 頭痛 | 2 件 (0.34) | 7 件 (0.44) | 9 件 (0.41) |
| 頭重(感) | — | 2 件 (0.12) | 2 件 (0.09) |
| めまい | 1 件 (0.17) | — | 1 件 (0.05) |
| 頭のふらつき | — | 1 件 (0.06) | 1 件 (0.05) |
| 消化管障害 | | | |
| 嘔気 | — | 5 件 (0.31) | 5 件 (0.23) |
| 嘔吐 | 3 件 (0.51) | 4 件 (0.25) | 7 件 (0.32) |
| 悪心 | — | 4 件 (0.25) | 4 件 (0.18) |
| 下痢 | 1 件 (0.17) | 5 件 (0.31) | 6 件 (0.27) |
| 腹痛 | — | 2 件 (0.12) | 2 件 (0.09) |
| 食欲不振 | — | 3 件 (0.19) | 3 件 (0.14) |
| 胃不快感 | — | 3 件 (0.19) | 3 件 (0.14) |
| 腹部不快感 | — | 1 件 (0.06) | 1 件 (0.05) |
| 胃もたれ感 | — | 1 件 (0.06) | 1 件 (0.05) |
| 消化管出血 | 1 件 (0.17) | — | 1 件 (0.05) |
| 潜血反応陽性 | — | 1 件 (0.06) | 1 件 (0.05) |

| | 承認時 | 市販後調査 | 合計 |
|--------------------|-------------|------------|------------|
| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | | |
| 肝臓・胆管系障害 | | | |
| 肝障害 | — | 2件 (0.12) | 2件 (0.09) |
| 肝機能障害 | — | 2件 (0.12) | 2件 (0.09) |
| 肝機能悪化 | 1件 (0.17) | — | 1件 (0.05) |
| AST (GOT) 上昇 | — | 2件 (0.12) | 2件 (0.09) |
| ALT (GPT) 上昇 | — | 2件 (0.12) | 2件 (0.09) |
| 心・血管障害 (一般) | | | |
| 血圧上昇 | — | 1件 (0.06) | 1件 (0.05) |
| 血圧下降 | — | 5件 (0.31) | 5件 (0.23) |
| 心拍数・心リズム障害 | | | |
| 動悸 | — | 1件 (0.06) | 1件 (0.05) |
| 脈拍不整 | — | 1件 (0.06) | 1件 (0.05) |
| 血管 (心臓外) 障害 | | | |
| 皮膚潮紅 | — | 1件 (0.06) | 1件 (0.05) |
| 男性生殖 (器) 障害 | | | |
| 乳房硬結 | 1件 (0.17) | — | 1件 (0.05) |
| 一般的全身障害 | | | |
| 疼痛 | 4件 (0.68) | 3件 (0.19) | 7件 (0.32) |
| 胸部絞扼感 | 3件 (0.51) | — | 3件 (0.14) |
| 胸部圧迫感 | — | 2件 (0.12) | 2件 (0.09) |
| 胸内苦悶感 | — | 1件 (0.06) | 1件 (0.05) |
| 全身倦怠 (感) | — | 1件 (0.06) | 1件 (0.05) |
| 顔面潮紅 | 2件 (0.34) | 3件 (0.19) | 5件 (0.23) |
| 腫脹 | 2件 (0.34) | — | 2件 (0.09) |
| 下肢浮腫 | — | 2件 (0.12) | 2件 (0.09) |
| 発熱 | — | 4件 (0.25) | 4件 (0.18) |
| 熱感 | 3件 (0.51) | 5件 (0.31) | 8件 (0.36) |
| 微熱 | 1件 (0.17) | — | 1件 (0.05) |
| 適用部位障害 | | | |
| 注射部炎症 | — | 2件 (0.12) | 2件 (0.09) |
| 注射部静脈炎 | — | 13件 (0.81) | 13件 (0.59) |
| 注射部血管痛 | 34件 (5.74) | 43件 (2.67) | 77件 (3.50) |
| 注射部腫脹 | 2件 (0.34) | 5件 (0.31) | 7件 (0.32) |
| 投与部位疼痛 | — | 16件 (1.00) | 16件 (0.73) |
| 注射部発赤 | 41件 (6.93) | 56件 (3.48) | 97件 (4.41) |
| 注射部癢痒感 | 2件 (0.34) | — | 2件 (0.09) |

(再審査終了時の集計)

〈静脈内投与〉

・動脈管依存性先天性心疾患

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.8.0 で作成。各副作用名はPT (基本語) で示した。

《無呼吸発作以外の副作用》

| | 承認時 | 市販後調査 | 合計 |
|--------------|-------------|-------------|-------------|
| 調査症例数 | 94例 | 249例 | 343例 |
| 副作用発現症例数 (%) | 16例 (17.02) | 59例 (23.69) | 75例 (21.87) |
| 副作用発現件数 | 18件 | 96件 | 114件 |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | | |
| 心臓障害 | | | |
| 徐脈 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 心不全 | — | 3件 (1.20) | 3件 (0.87) |
| 頻脈 | 1件 (1.06) | 1件 (0.40) | 2件 (0.58) |
| 上室性頻脈 | — | 2件 (0.80) | 2件 (0.58) |

| | 承認時 | 市販後調査 | 合計 |
|---------------------|-------------|------------|------------|
| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | | |
| 胃腸障害 | | | |
| 悪心 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 嘔吐 | — | 2件 (0.80) | 2件 (0.58) |
| 胃粘膜肥厚 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 下痢 | 1件 (1.06) | 2件 (0.80) | 3件 (0.87) |
| 腸管穿孔 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 口腔内分泌物 | 1件 (1.06) | 1件 (0.40) | 2件 (0.58) |
| 全身障害及び投与局所様態 | | | |
| 血性分泌物 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 発熱 | 10件 (10.64) | 21件 (8.43) | 31件 (9.04) |
| 浮腫 | — | 4件 (1.61) | 4件 (1.17) |
| 無力症 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 肝胆道系障害 | | | |
| 黄疸 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 免疫系障害 | | | |
| 乳アレルギー | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 感染症及び寄生虫症 | | | |
| 感染 | — | 2件 (0.80) | 2件 (0.58) |
| 臨床検査 | | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | — | 3件 (1.20) | 3件 (0.87) |
| C-反応性蛋白増加 | — | 6件 (2.41) | 6件 (1.75) |
| 血小板数増加 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 血小板数減少 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 白血球数減少 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 血圧低下 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 肺血管抵抗減少 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 左室拡張終期圧低下 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 代謝及び栄養障害 | | | |
| アシドーシス | 1件 (1.06) | — | 1件 (0.29) |
| 低アルブミン血症 | — | 2件 (0.80) | 2件 (0.58) |
| 低カリウム血症 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 低クロール血症 | — | 4件 (1.61) | 4件 (1.17) |
| 低ナトリウム血症 | 1件 (1.06) | 8件 (3.21) | 9件 (2.62) |
| 筋骨格及び結合組織障害 | | | |
| 筋固縮 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 骨障害 | — | 3件 (1.20) | 3件 (0.87) |
| 精神障害 | | | |
| 不穏 | 1件 (1.06) | — | 1件 (0.29) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | |
| 気管支分泌増加 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 肺出血 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 頻呼吸 | — | 4件 (1.61) | 4件 (1.17) |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | |
| 紅斑 | — | 3件 (1.20) | 3件 (0.87) |
| 脂漏性皮膚炎 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 発疹 | — | 3件 (1.20) | 3件 (0.87) |
| 血管障害 | | | |
| 低血圧 | 2件 (2.13) | — | 2件 (0.58) |
| 潮紅 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| 末梢冷感 | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |
| ショック | — | 1件 (0.40) | 1件 (0.29) |

《無呼吸発作の副作用》

| | 承認時 | 市販後調査 | 合計 |
|--------------|-------------|-------------|-------------|
| 調査症例数 | 55例 | 175例 | 230例 |
| 副作用発現症例数 (%) | 14例 (25.45) | 39例 (22.29) | 53例 (23.04) |
| 副作用発現件数 | 14件 | 39件 | 53件 |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | | |
| 無呼吸発作 | 14件 (25.45) | 38件 (21.71) | 52件 (22.61) |
| 呼吸抑制 | — | 1件 (0.57) | 1件 (0.43) |

注)：「無呼吸発作」は、本剤投与前に人工呼吸管理を行っていない症例のみで算出した。
(承認時及び2007年9月の特別調査報告の集計)

〈陰茎海綿体内投与〉

本対象疾患については、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

・慢性動脈閉塞症

使用実態に関する特別調査 646 例における背景別副作用発現率は次の通りである。²⁴⁾

| | | 調査症例数 | 副作用発現症例数 | 副作用発現率 | χ^2 検定 | |
|-------------------------|---------------|-------|----------|--------|-------------|------|
| 総 計 | | 646 | 81 | 12.5% | — | |
| 性 別 | 男 | 442 | 62 | 14.0% | N.S. | |
| | 女 | 204 | 19 | 9.3% | | |
| 年 齢 | 65歳未満 | 148 | 18 | 12.2% | N.S. | |
| | 65歳以上 | 487 | 61 | 12.5% | | |
| | 不 明 | 11 | 2 | 18.2% | | |
| 使用理由 (診断名) | 閉塞性動脈硬化症(ASO) | 588 | 71 | 12.1% | N.S. | |
| | 閉塞性血栓血管炎(TAO) | 49 | 9 | 18.4% | | |
| | TAO+ASO | 1 | 0 | 0.0% | | |
| | ASO+その他 | 7 | 1 | 14.3% | | |
| | TAO+その他 | 1 | 0 | 0.0% | | |
| 喫 煙 | 無 | 295 | 22 | 7.5% | *** | |
| | 有 | 251 | 45 | 17.9% | | |
| | 不 明 | 100 | 14 | 14.0% | | |
| 重症度 (Fontaine分 類) | I (冷感・しびれ) | 55 | 11 | 20.0% | N.S. | |
| | II (間歇性跛行) | 111 | 13 | 11.7% | | |
| | III (安静時疼痛) | 243 | 30 | 12.3% | | |
| | IV (潰瘍・壊死) | 237 | 27 | 11.4% | | |
| 合併症 | 心疾患 | 無 | 395 | 43 | 10.9% | N.S. |
| | | 有 | 249 | 38 | 15.3% | |
| | | 不明 | 2 | 0 | 0.0% | |
| | 糖尿病 | 無 | 403 | 43 | 10.7% | N.S. |
| | | 有 | 241 | 38 | 15.8% | |
| | | 不明 | 2 | 0 | 0.0% | |
| | 肝疾患 | 無 | 626 | 78 | 12.5% | N.S. |
| | | 有 | 18 | 3 | 16.7% | |
| | | 不明 | 2 | 0 | 0.0% | |
| | 腎疾患 | 無 | 554 | 65 | 11.7% | N.S. |
| | | 有 | 90 | 16 | 17.8% | |
| | | 不明 | 2 | 0 | 0.0% | |
| 透 析 | 無 | 580 | 71 | 12.2% | N.S. | |
| | 有 | 64 | 10 | 15.6% | | |
| | 不 明 | 2 | 0 | 0.0% | | |

| | | 調査 症例数 | 副作用 発現症例数 | 副作用 発現率 | χ^2 検定 |
|-------------|----------------|-----------|--------------|------------|-------------|
| 一日平均 使用量 | 40 μ g 未満 | 49 | 6 | 12.2% | N.S. |
| | 40~60 μ g | 107 | 13 | 12.1% | |
| | 60~100 μ g | 172 | 15 | 8.7% | |
| | 100 μ g 以上 | 318 | 47 | 14.8% | |
| 薬物治療歴 | 無 | 313 | 26 | 8.3% | *** |
| | 有 | 303 | 54 | 17.8% | |
| | 不明 | 30 | 1 | 3.3% | |

N.S. : 有意差なし、*** : $p < 0.001$

・振動病、血行再建術後の血流維持

市販後の使用成績調査 1,608 例における背景別副作用発現率は次の通りである。

| | | 調査 症例数 | 副作用 発現症例数 | 副作用 発現率 | χ^2 検定 | |
|------------|---------------|-----------|--------------|------------|-------------|------|
| 総 計 | | 1608 | 127 | 7.9% | — | |
| 性 別 | 男 | 1411 | 115 | 8.2% | N.S. | |
| | 女 | 178 | 12 | 6.7% | | |
| | 不明 | 19 | 0 | 0.0% | | |
| 年 齢 | 20 歳未満 | 20 | 4 | 20.0% | ** | |
| | 20~39 歳 | 71 | 6 | 8.5% | | |
| | 40~59 歳 | 640 | 68 | 10.6% | | |
| | 60~79 歳 | 815 | 46 | 5.6% | | |
| | 80 歳以上 | 47 | 3 | 6.4% | | |
| | 不明 | 15 | 0 | 0.0% | | |
| 使用目的 | 振動病 | 537 | 65 | 12.1% | * | |
| | 血行再建術 | 1071 | 62 | 5.8% | | |
| 合併症 | 振動病 | 無 | 382 | 36 | 9.4% | N.S. |
| | | 有 | 150 | 28 | 18.7% | |
| | | 不明 | 5 | 1 | 20.0% | |
| | 血行再建術 | 無 | 630 | 33 | 5.2% | N.S. |
| | | 有 | 437 | 28 | 6.4% | |
| | | 不明 | 4 | 1 | 25.0% | |
| | 計 | 無 | 1012 | 69 | 6.8% | N.S. |
| | | 有 | 587 | 56 | 9.5% | |
| | | 不明 | 9 | 2 | 22.2% | |
| | | 調査 症例数 | 副作用 発現症例数 | 副作用 発現率 | χ^2 検定 | |
| 一 回 投与量 | 40 μ g 未満 | 219 | 21 | 9.6% | N.S. | |
| | 40~60 μ g | 1310 | 100 | 7.6% | | |
| | 61 μ g 以上 | 38 | 4 | 10.5% | | |
| | 不明 | 41 | 2 | 4.4% | | |
| 使用期間 | 2 週未満 | 706 | 70 | 9.9% | * | |
| | 2~4 週未満 | 454 | 26 | 5.7% | | |
| | 4 週以上 | 419 | 29 | 6.9% | | |
| | 不明 | 29 | 2 | 6.9% | | |

N.S. : 有意差なし、* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

(4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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、アナフィラキシー・発疹・癢痒等アレルギー様症状の副作用報告があるので、観察を十分に行い、このような症状・所見があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。十分な問診と救急処置のとれる準備を行い、本剤を投与する際、開始後少なくとも10分は異常が認められないか注意すること。また、過去に本剤に対する過敏症歴を有する患者には絶対に投与しないこと。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では、心機能等生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

(解説)

一般的に高齢者では、生理機能が低下しており副作用が発現しやすい傾向にあるが、本剤では重篤な心不全、肺水腫の副作用報告のうち、高齢者が8割以上を占めており、心機能には特に注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[アルプロスタジルには子宮収縮作用が認められている。²⁶⁾]

(解説)

妊娠ラットに³H-PGE₁・¹⁴C-CDを静脈内投与したとき胎児への移行率は低く、またラットとウサギの生殖発生毒性試験においても催奇形作用は認められなかった。しかし、ラット摘出子宮筋に対してPGE₁・CDをPGE₁として $2 \times 10^{-8} \sim 10^{-5} \text{g/mL}$ 投与により収縮作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与禁忌である。

11. 小児等への投与

動脈管依存性先天性心疾患以外の低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

(解説)

動脈管依存性先天性心疾患以外では、小児(15歳未満)への本剤投薬例は少なく、安全性が確立されていない旨を記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

- (1) 投与速度：本剤投与により、副作用があらわれた場合には、すみやかに投与速度を遅くするか又は投与を中止すること。
- (2) 調製方法：シリンジポンプ使用に際しては、シリンジ内に気泡が混入しないように注意すること。

(解説)

(2) 調製方法：

承認時は、〔用法・用量〕I. 動脈内投与及び適用上の注意とも「インフュージョンポンプ」となっていたが、2010年5月13日付で厚生労働省医薬食品局審査管理課及び安全対策課から、「インフュージョンポンプ」との表記では注入用ポンプ全般を意味し、使用する医療機器が明確ではないことから、「シリンジポンプ」その他の適切な表記にするようとの事務連絡が発出され、2010年9月に改訂した。

15. その他の注意

- (1) 本剤の投与により脳梗塞がみられたとの報告がある。
- (2) 適応外であるが、勃起障害の治療目的で PGE₁ 製剤を複数回投与した症例において、陰茎海綿体の線維化が生じたとの報告がある。
- (3) 適応外であるが、勃起障害の治療目的で PGE₁ 製剤をパパベリン等の勃起不全治療剤と併用投与した症例において、勃起の延長又は持続勃起症があらわれたとの報告がある。

(解説)

- (1) 本剤との因果関係は明確でないが脳梗塞の報告が 5 例あり、重要な事象であることから注意を喚起するため記載した。
- (2) 本剤の適応外ではあるが、勃起障害の治療目的で PGE₁ 製剤を複数回投与した症例において、陰茎海綿体の線維化が生じることが文献等で報告されていることから、注意を喚起するため記載した。
- (3) 本剤の適応外ではあるが、勃起障害の治療目的で PGE₁ 製剤をパパベリン等の勃起不全治療剤と併用投与した症例において、勃起の延長又は持続勃起症があらわれることが報告されていることから、注意を喚起するため記載した。

16. その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

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

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験（LD₅₀、mg/kg）⁵⁴⁾

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

() 内は PGE₁ 量

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

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

- ① ラットに PGE₁・CD を PGE₁ として 1 μ g、10 μ g、100 μ g、1mg 及び 10mg/kg を 30 日間静脈内及び腹腔内投与した試験で、10mg/kg 投与群で心筋の壊死及び細胞浸潤、肺臓の肺胞上皮の剥離及び肺胞内の大型泡沫細胞の出現、腎臓のネフローゼ様変化、雄性生殖器の退行性変化等が認められたが、1mg/kg 以下の投与群では著変は認められなかった。これらの変化のうち、腎臓のネフローゼ様変化は大量の α -シクロデキストリンに起因するものと考えられた。⁵⁵⁾

- ② 雌雄ビーグル犬に PGE₁・CD を PGE₁ として 1ng、10 ng、100 ng、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く、投与局所における腫張を伴った筋肉の炎症性反応以外に著明な異常所見は得られなかった。投与側後肢では 100ng 及び 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。⁵⁶⁾
- 2) 慢性毒性試験
ラットに PGE₁・CD を PGE₁ 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は認められているが、他に著変は認められなかった。⁵⁷⁾
- (3) 生殖発生毒性試験
- 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験
交配前、交配期間中の雌雄ラット及び妊娠初期の母体に PGE₁・CD を PGE₁ として 0.002、0.02、0.2mg/kg 腹腔内投与した試験で、雌ラットでは 0.02mg/kg 以下の投与群では何ら影響は認められなかったが、0.2mg/kg 群では着床数(率)の軽度の減少とそれに伴った生胎児数の軽度の減少が認められた。雄ラットでは 0.2mg/kg 群において、摂餌量の減少及び体重増加の抑制が認められたが、精巣及び精巣上体の組織学的所見では異常が認められず、交尾能力及び授胎能力にも何等影響は認められなかった。⁵⁸⁾
- 2) 器官形成期投与試験
- ① 妊娠ラットの器官形成期に PGE₁・CD を PGE₁ として 0.02、0.2、2、5mg/kg を静脈内投与した試験で、母体では 5mg/kg 群において投与開始時(妊娠 7 日目)より開腹時(妊娠 20 日目)まで体重増加の抑制が認められた。妊娠期間中の摂餌量の減少は、2 及び 5mg/kg 群で認められたが、妊娠期間中を通じての総摂餌量の減少は 5mg/kg 群でのみ認められた。胎児に対しては 5mg/kg 群で軽度の発育抑制が認められたのみであり、出生児(F₁)の発育や機能、情動性、学習能、生殖能力等には影響が認められなかった。⁵⁹⁾
- ② 妊娠ウサギに PGE₁・CD を PGE₁ として 0.02、0.2、2、5mg/kg を妊娠 6 日目から 18 日目まで静脈内投与し、妊娠 29 日目に母体を剖検し、胎児について検査を行った試験で、一般症状としては 2mg/kg 以上投与群で投与直後に呼吸数の増加が認められ、数分後より自発運動が低下して鎮静状態を示し、ついで腹臥状態となった。妊娠期間中の母体の死亡例は認められず、剖検所見でも PGE₁・CD 投与の影響は認められなかった。胎児の観察所見において、5mg/kg 投与群で胎児死亡率の軽度の増加が認められたが、2mg/kg 以下では異常所見は認められなかった。⁶⁰⁾
- 3) 周産期及び授乳期投与試験
妊娠ラットに PGE₁・CD を PGE₁ として 0.02、0.2、2、5mg/kg を妊娠 17 日目から分娩後 20 日目まで約 26 日間静脈内投与し、母体を自然分娩させ、母体と次世代について観察した試験において、母体では 0.2 及び 5 mg/kg 群で体重増加の抑制が認められた。母体の分娩所見では 5mg/kg 群でのみ生産児率と分娩率の軽度の低下が認められたが、他に影響は認められず、出生児の外表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。⁶¹⁾
- (4) その他の特殊毒性
- 1) 依存性試験
ラット亜急性毒性試験(静脈内及び腹腔内投与、30 日間)、イヌ亜急性毒性試験(動脈内持続投与 6 時間/日、30 日間)及びラット慢性毒性試験(腹腔内投与、180 日間)の休薬試験において、体重減少をはじめモルヒネ型ならびにバルビタール型禁断症状は全く認められなかったこと、本剤の血中半減期(動脈内投与 0.39 分、静脈内投与 0.33 分)が非常に短く血中からの消失が速やかであること等より、本剤が薬物依存性を有する可能性は極めて少ないものと推察されたので実施しなかった。
- 2) 抗原性試験
マウス、モルモットに PGE₁・CD を静脈内、腹腔内、皮下投与で感作し、誘発試験を行ったが、アナフィラキシー症状はみられず、また、感作ウサギの血清での沈降反応及び PCA 反応はいずれも陰性で、抗原性は認められなかった。⁵⁴⁾
- 3) 遺伝毒性試験
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においても変異原性は認められなかった。⁶²⁾
- 4) がん原性試験

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

5) **局所刺激性試験**

ウサギ仙棘筋に PGE₁・CD を PGE₁ として 0.625、1.25、2.5 及び 5mg/mL 生理食塩液を筋注した試験で、1.25mg 以下投与群では投与後 2 日目に軽度の炎症反応が認められているが、7 日目には消失した。2.5mg 以上の高用量群では、陽性対照の 1.5、3、6%酢酸溶液と同様に筋線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。⁵⁴⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：プロスタンディン注射用 20 μ g 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. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について
該当しない
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）
くすりのしおり：有り
- (3) 調剤時の留意点について
該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

プロスタンディン注射用 20 μ g：10バイアル

7. 容器の材質

無色透明のガラスバイアル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プロスタンディン点滴静注用 500 μ g、プロスタンディン軟膏 0.003%
同効薬：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

9. 国際誕生年月日

1979年8月27日「国内開発」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- (旧販売名) 注射用プロスタンディン
製造承認年月日：1979年8月27日（販売名変更に伴い2006年4月承認を整理）
承認番号：15400AMZ01236
- (旧販売名) 注射用プロスタンディン 20
製造承認年月日：2005年2月24日（販売名変更による）
承認番号：21700AMZ00211（販売名変更に伴い2013年4月承認を整理）
- プロスタンディン注射用 20 μ g
製造承認年月日：2012年2月2日（販売名変更による）
承認番号：22400AMX00134

11. 薬価基準収載年月日

プロスタンディン注射用 20 μ g：2012年6月22日（販売名変更の薬価基準収載）
(旧販売名) 注射用プロスタンディン 20（バイアル品）：2006年7月7日
（包装変更の薬価基準収載：2013年3月31日経過措置期間終了）
(旧販売名) 注射用プロスタンディン 20（アンプル品）：2005年6月10日
（販売名変更の薬価基準収載：2007年3月31日経過措置期間終了）
(旧販売名) 注射用プロスタンディン：1979年9月27日（2006年3月31日経過措置期間終了）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

(1) 追加年月日：1982年12月15日

〔効能・効果〕：静脈内投与

1. 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
2. 血行再建術後の血流維持

〔用法・用量〕：静脈内投与

- (1) 通常成人1回量本品2～3管（アルプロスタジル40～60 μ g）を輸液500mLに溶解し、2時間かけて点滴静注する（5～10ng/kg/分）。
なお、投与速度は体重1kg2時間あたり1.2 μ gをこえないこと。
- (2) 投与回数は1日1～2回。
- (3) 症状により適宜増減する。

(2) 追加年月日：1987年5月29日

〔効能・効果〕：静脈内投与

3. 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症（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

〔用法・用量〕：静脈内投与

同上

(3) 追加年月日：2003年10月17日

〔効能・効果〕：静脈内投与

4. 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

〔用法・用量〕：静脈内投与

通常、アルプロスタジルとして50～100ng/kg/分の速度で静脈内投与を開始し、症状に応じて適宜増減し、有効最小量で持続投与する。

(4) 追加年月日：2011年2月23日

〔効能・効果〕：陰茎海綿体内投与

勃起障害の診断

〔用法・用量〕：陰茎海綿体内投与

本品1バイアル（アルプロスタジル20 μ g）を生理食塩液1mLに溶かし、通常、成人1回量アルプロスタジルとして20 μ gを陰茎海綿体へ注射する。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈動脈内投与〉

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

該当しない

〈静脈内投与〉

(1) 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

再審査結果通知年月日：1988年1月4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。

(2) 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症（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

該当しない

(3) 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

該当しない

〈陰茎海綿体内投与〉

勃起障害の診断

該当しない

14. 再審査期間

〈動脈内投与〉

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

該当しない

〈静脈内投与〉

- (1) 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
4年：1982年12月15日～1986年12月14日（再審査終了）
- (2) 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症（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
該当しない
- (3) 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存
該当しない

〈陰茎海綿体内投与〉

勃起障害の診断

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

| 販売名 | HOT (9桁) 番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|-----------------------|-------------|-----------------------|-----------|
| プロスタンディン注射用20 μ g | 117577602 | 2190402D3064 | 621757701 |

(参考：旧販売名 2013年3月31日経過措置期間終了)

| 販売名 | HOT (9桁) 番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|----------------|-------------|-----------------------|-----------|
| 注射用プロスタンディン 20 | 117577601 | 2190402D3030 | 620004157 |

17. 保険給付上の注意

プロスタンディン注射用20 μ gの勃起障害の診断への使用について

- (1) 今般追加された本製剤の効能及び効果は「勃起障害の診断」である。
- (2) 本製剤の警告において「本剤投与により勃起の延長又は持続勃起症、不整脈、一過性の低血圧等が発現することがあるので、本剤を用いた勃起障害の診断は、勃起障害の診断及び治療に精通し、本剤投与時の副作用への対処が可能な医師が、緊急時の対応が可能な状況で行うこと。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。
- (3) なお、本製剤を勃起障害の診断に用いる場合の手技料は、G000 皮内、皮下及び筋肉内注射にて算定する。

平成23年2月23日付 保医発0223第3号 厚生労働省保険局医療課長通知

X I . 文献

1. 引用文献

1. 引用文献

- 1) 阪口 周吉ほか : VASA, 7 : 263, 1978[PGE05A0004B]
- 2) 大内 博 ほか : 循環器科, 3 (3) : 225, 1978[PGE05A0008A]
- 3) 塩野谷恵彦ほか : 現代医療, 10 (5) : 583, 1978[PGE05A0001A]
- 4) 草場 昭 : 手術, 28 (8) : 837, 1974[PGE05A0677A]
- 5) 川島 正好ほか : 現代医療, 10 (2) : 237, 1978 [PGE05A0002A]
- 6) 阪口 周吉ほか : 現代医療, 10 (4) : 477, 1978 [PGE05A0003A]
- 7) 古川 欽一 : 現代医療, 10 (4) : 475, 1978 [PGE05A0006A]
- 8) 西村 昭男ほか : 現代医療, 11 (11) : 1491, 1979 [PGE05A0018A]
- 9) 塩野谷恵彦ほか : 現代医療, 11 (12) : 1631, 1979 [PGE05A0013A]
- 10) 古川 欽一ほか : 現代医療, 13 (9) : 1587, 1981 [PGE05A0034A]
- 11) 塩野谷恵彦ほか : 外科治療, 47 (3) : 259, 1982 [PGE05A0069A]
- 12) 塩野谷恵彦ほか : 現代医療, 17 (12) : 2354, 1985 [PGE05A0266A]
- 13) 阿岸 祐幸ほか : 現代医療, 13 (5) : 839, 1981 [PGE05B0008A]
- 14) 西村 昭男ほか : 現代医療, 13 (5) : 817, 1981 [PGE05B0005A]
- 15) 岩川 幸昌 : 現代医療, 13 (5) : 809, 1981 [PGE05B0003A]
- 16) 那須 吉郎 : 現代医療, 13 (5) : 811, 1981 [PGE05B0004A]
- 17) 的場 恒孝ほか : 現代医療, 13 (5) : 828, 1981 [PGE05B0006A]
- 18) 飯田 泰人ほか : 現代医療, 13 (5) : 835, 1981 [PGE05B0007A]
- 19) 田辺 達三ほか : 外科, 42 (2) : 152, 1980 [PGE05A0023A]
- 20) 佐地 勉ほか : 日本小児循環器学会雑誌, 20 (6) : 663, 2004 [PGE05R0906A]
- 21) 小川 潔ほか : 日本小児科学会雑誌, 109 (8) : 990, 2005 [PGE05R0914A]
- 22) Linet O.I. et al. : Clin. Investig., 72 : 139, 1994 [PGE09Z0058B]
- 23) 丸石製薬社内資料 (慢性動脈閉塞症: 静脈内投与と動脈内投与の臨床成績の比較) [PGE05A0683A]
- 24) 丸石製薬 : 新薬と臨床, 58 (5) : 878, 2009 [PGE05I0002A]
- 25) 渡辺 健 ほか : 日本小児科学会雑誌, 115 (9) : 1432, 2011
- 26) 川崎 晃義ほか : 応用薬理, 17 (5) : 859, 1979 [PGE03Z0007A]
- 27) 三島 好雄 : 代謝, 12 (11) : 1727, 1975 [PGE03A0008A]
- 28) 川崎 晃義ほか : 応用薬理, 17 (6) : 1043, 1979 [PGE03A0004A]
- 29) 塩野谷恵彦ほか : 外科治療, 34 (2) : 213, 1976 [PGE05A0007A]
- 30) 桶川 忠夫ほか : 現代医療, 13 (12) : 2132, 1981 [PGE03A0001A]
- 31) 本間 浩樹ほか : 現代医療, 13 (3) : 445, 1981 [PGE05A0031A]
- 32) Scheffer P. et al. : VASA-Suppl., 28 : 19, 1989 [PGE05A0278B]
- 33) 西島 早見 : 現代医療, 9 (2) : 195, 1977 [PGE05A0089A]
- 34) 原田 英之ほか : 外科, 44 (10) : 1069, 1982 [PGE05A0075A]
- 35) 室井 秀一ほか : 現代医療, 23 (増II) : 1090, 1991 [PGE05A0298A]
- 36) Sharpe G.L. et al. : Prostaglandins, 9 (5) : 703, 1975 [PGE03C0009B]
- 37) 門間 和夫ほか : 日本新生児学会雑誌, 21 (2) : 396, 1985 [PGE03R0830A]
- 38) Hedlund H. et al. : J.Urol., 134 : 1245, 1985 [PGE05R0474B]
- 39) Tamura M. et al. : Int.J.Impoten.Res., 2 (Suppl.1) : 141, 1990 [PGE05I0102B]
- 40) 山口 寛ほか : 現代医療, 17 (2) : 447, 1985 [PGE05A0123A]
- 41) Hecker G. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol., 341 (4) : 308, 1990 [PGE03Z0317B]
- 42) Cawello W. et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol., 46 (3) : 275, 1994 [PGE04Z0066B]
- 43) Ahlen H. et al. : J.Urol., 151 : 1227, 1994 [PGE04Z0067B]
- 44) Cawello W. et al. : J.Urol., 158 : 1403, 1997 [PGE05I0101B]
- 45) 宮本 積ほか : 現代医療, 10 (5) : 589, 1978 [PGE04Z0022A]
- 46) Golub M. et al. : J.Clin. Invest., 56 : 1404, 1975 [PGE04Z0011B]
- 47) 荒井 賢一 : 麻酔, 44 (4) : 536, 1995 [PGE05N0125A]
- 48) Judis J. : J.Pharm.Sci., 70 (8) : 945, 1981 [PGE04Z0004B]
- 49) 藤本 啓明ほか : 丸石製薬社内資料 (蛋白結合率、乳汁移行率、代謝酵素への作用)
- 50) Roy AC. et al. : Br.J.Urol., 64 : 180, 1989 [PGE03I0021B]
- 51) 石井 権二ほか : 丸石製薬社内資料 (代謝物の薬理活性) [PGE04Z0085A]
- 52) Cawello W. et al. : VASA, 28 (Suppl.54) : 17, 1999 [PGE05D0071B]
- 53) Chiang T.S. et al. : Arch.Ophthalmol., 88 : 418, 1972 [PGE03Z0077B]

- 54) 松岡 康夫ほか：現代医療, 10 (6) : 705, 1978 [PGE02A0001A]
- 55) 松岡 康夫ほか：現代医療, 10 (7) : 869, 1978 [PGE02B0002A]
- 56) 松岡 康夫ほか：現代医療, 10 (9) : 1217, 1978 [PGE02B0003A]
- 57) 松岡 康夫ほか：現代医療, 10 (8) : 1091, 1978 [PGE02C0001A]
- 58) 市川 祐三ほか：現代医療, 10 (6) : 719, 1978 [PGE02D0001A]
- 59) 市川 祐三ほか：現代医療, 10 (7) : 909, 1978 [PGE02D0002A]
- 60) 市川 祐三ほか：現代医療, 10 (8) : 1083, 1978 [PGE02D0004A]
- 61) 市川 祐三ほか：現代医療, 10 (7) : 928, 1978 [PGE02D0003A]
- 62) Leuschner J. : UCB 社 社内資料 (変異原性試験) [PGE02D0020A]

2. その他の参考文献

動脈管依存性先天性心疾患患者での有効性 (引用文献 20 に掲載された 14 論文)

- 1) 横地 一興ほか：医学のあゆみ, 101 (9) : 650, 1977 [PGE05C0001A]
- 2) 上村 茂ほか：心臓, 9 (1) : 36, 1977 [PGE05C0021A]
- 3) 高松 哲郎ほか：心臓, 9 (9) : 826, 1977 [PGE05C0013A]
- 4) 本田 恵ほか：現代医療, 11 : 827, 1979 [PGE05C0005A]
- 5) 全 勇ほか：日本小児科学会雑誌, 83 (11) : 1540, 1979 [PGE05C0008A]
- 6) 郡 建男ほか：心臓, 11 (5) : 507, 1979 [PGE05C0009A]
- 7) 横地 一興ほか：小児科臨床, 33 (9) : 1913, 1980 [PGE05C0016A]
- 8) 小野 安生ほか：小児科紀要, 26 (4) : 135, 1980 [PGE05C0031A]
- 9) 友政 剛ほか：心臓, 13 (3) : 315, 1981 [PGE05C0029A]
- 10) 曾根 克彦ほか：日本新生児学会雑誌, 17 (1) : 163, 1981 [PGE05C0032A]
- 11) 山田 雅明ほか：日本新生児学会雑誌, 18 (1) : 139, 1982 [PGE05C0138A]
- 12) 沖島 寶洋ほか：宮崎県医師会医学会誌, 6 (2) : 9, 1983 [PGE05C0097A]
- 13) 上田 憲ほか：心臓, 16 (9) : 921, 1984 [PGE05C0124A]
- 14) 田代 忠ほか：胸部外科, 40 (4) : 271, 1987 [PGE05C0148A]

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 〈動脈内投与・静脈内投与〉の効能・効果での発売状況（2012年7月現在）

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

| 国名 | 販売名 | 適応 | 承認年月 | 発売年月 | 含量 |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------|
| 参考 日本 | 注射用 プロスタンディン | PAOD（動注） | 1979年8月 | 1979年10月 | 20µg/A |
| | | VD、VR（静注） | 1982年12月 | — | |
| | | PAOD（静注） | 1987年5月 | — | |
| | | PDA（静注） | 2003年10月 | — | |
| | 注射用 プロスタンディン 20 | （販売名変更） （包装変更） | 2005年2月 2006年3月 | 2005年7月 2006年8月 | 20µg/Vial |
| | 注射用 プロスタンディン 20µg | （販売名変更） | 2012年2月 | 2012年7月 | |
| | 注射用 プロスタンディン 500 | PBP | 1987年3月 | 1987年9月 | 500µg/Vial |
| | 注射用 プロスタンディン 点滴静注用 500µg | （販売名変更） | 2012年2月 | 2012年7月 | |
| 台湾 | Promostan | PAOD VR | 1982年4月 1985年2月 | 1985年5月 | 20µg/Vial |
| 韓国 | 東亜 Prostandin | PAOD VD、VR | 1985年1月 1996年5月 | 1986年1月 — | 20µg/A |
| ドイツ | Prostavasin | PAOD（動注） PAOD（静注） （用量追加） | 1984年11月 1986年7月 1993年8月 | 1985年4月 — 1996年 | 20µg/A 40µg/Vial |
| ルクセンブルク | Prostavasin | PAOD | 1987年1月 | 1987年3月 | 20µg/A |
| ブルガリア | Prostavasin | PAOD | 1991年1月 | 1991年3月 | 20µg/A |
| チェコ共和国 | Prostavasin | PAOD | 1990年2月 | 1990年2月 | 20µg/A |
| パキスタン | Prostavasin | PAOD | 1990年5月 | 1991年3月 | 20µg/A |
| ロシア共和国 | Vasaprostan | PAOD （用量追加） | 1990年10月 2008年2月 | 1990年12月 2008年 | 20µg/A 60µg/A |
| ウクライナ | Vasaprostan | PAOD | 1990年10月 | 1990年12月 | 20µg/A |
| オーストリア | Prostavasin | PAOD | 1991年3月 | 1991年3月 | 20µg/A |
| ポーランド | Prostavasin | PAOD （用量追加） | 1992年7月 1999年7月 | 1992年9月 2000年 | 20µg/A 60µg/Vial |
| アルゼンチン | Prostavasin | PAOD | 1992年9月 | 1995年9月 | 20µg/A |
| イタリア | Prostavasin | TAO （用量追加） PAOD | 1993年2月 1999年9月 2001年6月 | 1993年5月 1999年 — | 20µg/A 60µg/Vial |
| | Alprostar | TAO PAOD （用量追加） | 1993年3月 2002年8月 2004年12月 | 1993年6月 — 2005年1月 | 20µg/Vial 60µg/Vial |
| ヨルダン | Prostavasin | PAOD | 1993年4月 | 1994年4月 | 20µg/A |
| スロバキア 共和国 | Prostavasin | PAOD | 1993年7月 | 1993年7月 | 20µg/A |
| エジプト | Prostavasin | PAOD | 1993年7月 | 1993年10月 | 20µg/A |
| ハンガリー | Prostavasin | PAOD | 1993年9月 | 2008年 | 20µg/A |
| 中国 | Prostavasin | PAOD | 1994年1月 | 1994年 | 20µg/A |
| フィリピン | Prostavasin | PAOD | 1995年12月 | 1996年 | 20µg/A |
| スペイン | Sugiran | PAOD | 1996年9月 | 1997年1月 | 20µg/Vial |
| ウズベキスタン | Vasaprostan | PAOD | 1996年7月 | 1996年9月 | 20µg/A |
| ポルトガル | Vasoprost | PAOD | 1998年1月 | 1998年 | 20µg/Vial |
| レバノン | Prostavasin | PAOD | 1997年12月 | 1999年 | 20µg/A |
| ブラジル | Prostavasin | PAOD | 1999年3月 | 2000年 | 20µg/A |

| 国名 | 販売名 | 適応 | 承認年月 | 発売年月 | 含量 |
|---------|-------------|------|----------|-------|--------|
| リトアニア | Vasaprostan | PAOD | 1999年9月 | 2000年 | 20µg/A |
| モルドバ | Vasaprostan | PAOD | 1999年11月 | 2000年 | 20µg/A |
| ラトビア | Vasaprostan | PAOD | 1999年12月 | 2000年 | 20µg/A |
| アルメニア | Vasaprostan | PAOD | 2001年11月 | 2001年 | 20µg/A |
| シリア | Prostvasin | PAOD | 2003年4月 | 2004年 | 20µg/A |
| キルギスタン | Vasaprostan | PAOD | 2003年7月 | 2003年 | 20µg/A |
| イエメン | Prostvasin | PAOD | 2005年3月 | 2007年 | 20µg/A |
| リビア | Prostvasin | PAOD | 2005年8月 | 2004年 | 20µg/A |
| サウジアラビア | Prostvasin | PAOD | 2006年5月 | 2007年 | 20µg/A |
| ルーマニア | Vasaprostan | PAOD | 2006年6月 | 2007年 | 20µg/A |

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

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

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

Cart：カートリッジ

販売会社：Edex・Viridal・Viridal Duo〔UCB〕

2. 海外における臨床支援情報
該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

「プロスタンディン注射用 20 μ g 配合変化表」

注) ①本データは本剤と他剤を配合した時の外観変化及び PGE1 の定量値を示したもので、他剤の定量は行っていない。

②この資料は各輸液・他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・効果、用法・用量及び使用上の注意を十分確認すること。

1. 輸液との配合試験

(1) 各輸液での溶解性と安定性

本剤 5 バイアル (100 μ g) を各輸液で溶解し、室温・室内光下で外観変化、pH 測定及び定量を行った。

| 輸液 | 輸液量 | 試験項目 | 開始時 | 4 時間 | 24 時間 |
|-------------------|-------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| ●糖類剤 | | | | | |
| ハイカリック液-2号 | 700mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 4.33 100 | 変化なし 4.34 97 | 変化なし 4.41 89 |
| 5%ブドウ糖液 | 500mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 5.71 100 | 変化なし 5.47 95 | 変化なし 5.40 92 |
| ●血液代用剤 | | | | | |
| ヴィーンD注 | 500mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 5.34 100 | 変化なし 5.32 94 | 変化なし 5.38 93 |
| 生理食塩液 | 500mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.38 100 | 変化なし 6.49 99 | 変化なし 6.44 98 |
| ソリタ-T3号輸液 | 500mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 5.07 100 | 変化なし 5.05 104 | 変化なし 5.05 102 |
| 低分子デキストランL注 | 500mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 5.46 100 | 変化なし 5.47 98 | 変化なし 5.51 92 |
| ハルトマン輸液 pH8 | 500mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.35 100 | 変化なし 8.16 102 | 変化なし 8.24 96 |
| フィジオ 35 輸液 | 500mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 4.99 100 | 変化なし 4.98 94 | 変化なし 5.02 94 |
| フィジオゾール3号輸液 | 500mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 4.61 100 | 変化なし 4.60 99 | 変化なし 4.57 97 |
| ポタコールR輸液 | 500mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 4.98 100 | 変化なし 5.03 101 | 変化なし 4.93 94 |
| ラクテック G 輸液 | 500mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.58 100 | 変化なし 6.58 95 | 変化なし 6.58 91 |
| ●たん白アミノ酸製剤 | | | | | |
| アミゼット B 輸液 | 400mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.56 100 | 変化なし 6.48 90 | 変化なし 6.50 69 |

| 輸液 | 輸液量 | 試験項目 | 開始時 | 4時間 | 24時間 |
|-------------------|--------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| ●たん白アミノ酸製剤 | | | | | |
| アミノトリパ2号輸液 | 900mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 5.56 100 | 変化なし 5.55 96 | 変化なし 5.57 83 |
| アミノフリード輸液 | 500mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.78 100 | 変化なし 6.65 101 | 変化なし 6.63 87 |
| アミノレバン点滴静注 | 500mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 5.99 100 | 変化なし 5.91 83 | 変化なし 5.90 47 |
| ピーエヌツイン-2号輸液 | 1100mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 5.09 100 | 変化なし 5.06 94 | 変化なし 5.04 86 |
| フルカリック2号輸液 | 1003mL | 外観 pH 定量 (%) | 黄色澄明 5.27 100 | 変化なし 5.24 96 | 変化なし 5.20 86 |
| プレアミン-P注射液 | 200 mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.94 100 | 変化なし 6.91 98 | 変化なし 6.94 70 |
| モリプロンF輸液 | 300mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 5.95 100 | 変化なし 5.93 77 | 変化なし 6.00 47 |

定量値は開始時の量を100%として表した。

- ・アミノ酸輸液と混合した場合、長時間保存により含量低下が認められる。
- ・ : 定量値が90%未満のもの

(2) pH調整時の輸液での安定性

本剤3バイアル(60μg)を各輸液で溶解し、メイロン静注7%を5、10、20mL添加して室温・室内光下で外観変化、pH測定及び定量を行った。

| 輸液 | 輸液量 | メイロン量 | 試験項目 | 開始時 | 4時間 | 24時間 |
|---------------|-------|-------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| ●糖類剤 | | | | | | |
| 5%ブドウ糖液 | 500mL | 5mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.29 100 | 変化なし 8.28 95 | 変化なし 8.44 100 |
| | | 10mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.36 100 | 変化なし 8.41 96 | 変化なし 8.48 95 |
| | | 20mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.48 100 | 変化なし 8.44 98 | 変化なし 8.48 100 |
| ●血液代用剤 | | | | | | |
| 生理食塩液 | 500mL | 5mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.44 100 | 変化なし 8.38 98 | 変化なし 8.39 100 |
| | | 10mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.46 100 | 変化なし 8.47 95 | 変化なし 8.49 97 |
| | | 20mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.50 100 | 変化なし 8.49 96 | 変化なし 8.50 95 |

| 輸液 | 輸液量 | メロン量 | 試験項目 | 開始時 | 4時間 | 24時間 |
|-----------|-------|------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| ソリタ・T3号輸液 | 500mL | 5mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 7.76 100 | 変化なし 7.74 96 | 変化なし 7.77 99 |
| | | 10mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.12 100 | 変化なし 8.06 98 | 変化なし 8.02 95 |
| | | 20mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.28 100 | 変化なし 8.22 93 | 変化なし 8.31 96 |

定量値は開始時の量を100%として表した。

2. 他剤との配合試験

- 本剤5バイアル(100 μ g)を注射用水5mLで溶解し、各薬剤(用時溶解注射剤は注射用水・生理食塩液・添付溶解液で溶解、液剤はそのまま)と配合して室温・室内光下で外観変化、pH測定及び定量を行った。
- また、上記試験において、24時間以内に結晶析出又は定量値が90%未満となった薬剤では、追加試験として本剤5バイアル(100 μ g)を生理食塩液100mLで溶解し、各薬剤(用時溶解注射剤は注射用水・生理食塩液・添付溶解液で溶解、液剤はそのまま)と配合して室温・室内光下で外観変化、pH測定及び定量を行った。

| 配合薬剤・配合量 | 輸液量 | 試験項目 | 開始時 | 4時間 | 24時間 |
|--------------------------------------|----------------|--------------------|----------------------|---------------------|--------------------|
| ●全身麻酔剤 | | | | | |
| 1%ディプリバン注 1000mg/100mL | 注射用水 5mL | 外観 pH 定量 (%) | 白色乳濁液 7.87 100 | 変化なし 7.66 100 | 変化なし 7.47 90 |
| ●抗てんかん剤 | | | | | |
| アレビアチン注 250mg 250mg/5mL | 注射用水 5mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 10.81 100 | 30分以内 結晶析出 | |
| | 生理食塩液 100mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 9.92 100 | 1時間以内 結晶析出 | |
| ●解熱鎮痛消炎剤 | | | | | |
| ノイロトロピン注射液 1.2単位 7.2ノイロトロピン単位/6mL | 注射用水 5mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 7.45 100 | 変化なし 7.32 99 | 変化なし 7.30 93 |
| ●強心剤 | | | | | |
| イノバン注 200mg 200mg/10mL | 注射用水 5mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 4.70 100 | 変化なし 4.54 99 | 変化なし 3.85 99 |
| ドブトレックス注射液 100mg 200mg/10mL | 注射用水 5mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 3.44 100 | 変化なし 3.31 97 | 変化なし 3.33 99 |
| ネオフィリン注 250mg 250mg/10mL | 注射用水 5mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 9.08 100 | 変化なし 9.10 86 | 変化なし 9.03 52 |
| | 生理食塩液 100mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.87 100 | 変化なし 8.74 97 | 変化なし 8.66 83 |
| ●利尿剤 | | | | | |
| ラシックス注 100mg 500mg/50mL | 注射用水 5mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 9.37 100 | 変化なし 9.35 98 | 変化なし 9.23 89 |
| | 生理食塩液 100mL | 外観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.88 100 | 変化なし 8.75 97 | 変化なし 8.59 91 |

| 配合薬剤・配合量 | 輸液量 | 試験項目 | 開始時 | 4時間 | 24時間 |
|---|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| ●その他の循環器官用薬 | | | | | |
| スロンノン HI 注 10mg/2mL 10mg/2mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 7.01 100 | 変化なし 6.52 100 | 変化なし 6.19 102 |
| 配合薬剤・配合量 | 輸液量 | 試験項目 | 開始時 | 4時間 | 24時間 |
| ●その他のホルモン剤（抗ホルモン剤を含む。） | | | | | |
| ヒューマリン R 注 100 単位/mL 100 単位/1mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 7.07 100 | 変化なし 6.90 99 | 変化なし 6.81 91 |
| ●混合ビタミン剤（ビタミンA・D 混合製剤を除く。） | | | | | |
| ネオラミン・マルチV注射用 1 パイアル/注射用水 7mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 黄色澄明 5.00 100 | 変化なし 5.06 97 | 変化なし 5.14 93 |
| ●血液凝固阻止剤 | | | | | |
| ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL「フソー」 15000 単位/15mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.46 100 | 変化なし 6.46 100 | 変化なし 6.44 101 |
| ●その他の血液・体液用薬 | | | | | |
| グラン注射液 M300 300µg/0.7mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 4.30 100 | 変化なし 4.49 101 | 変化なし 4.36 102 |
| ●肝臓疾患用剤 | | | | | |
| 強力ネオミノ ファーゲンシー静注 20mL 60mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.43 100 | 変化なし 6.43 94 | 変化なし 6.31 65 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.50 100 | 変化なし 6.47 97 | 変化なし 6.29 82 |
| ●解毒剤 | | | | | |
| メイロン静注 8.4% 5g/60mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.35 100 | 変化なし 8.50 99 | 変化なし 8.90 78 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.06 100 | 変化なし 8.47 96 | 変化なし 8.62 90 |
| ●酵素製剤 | | | | | |
| ウロキナーゼ静注用 6 万単位「ベネシス」 12 万単位/生理食塩液 20mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 7.02 100 | 変化なし 7.02 92 | 変化なし 7.00 93 |
| グルトパ注 2400 万 2400 万国際単位 /添付溶解液 40mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 7.36 100 | 変化なし 7.31 89 | 変化なし 7.32 80 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 7.33 100 | 変化なし 7.35 99 | 変化なし 7.34 99 |
| ●他に分類されない代謝性医薬品 | | | | | |
| 注射用エフォーワイ 500 1000mg/注射用水 20mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 5.62 100 | 変化なし 5.21 96 | 変化なし 4.28 97 |
| エポジン注アンプル 3000 6000 国際単位/1mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.02 100 | 変化なし 6.05 99 | 変化なし 6.08 96 |

| 配合薬剤・配合量 | 輸液量 | 試験項目 | 開始時 | 4時間 | 24時間 |
|--|--------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|
| ●他に分類されない代謝性医薬品 | | | | | |
| エルシトニン注 40 単位 40 エルカトニン単位/1mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.25 100 | 変化なし 5.94 98 | 変化なし 6.05 91 |
| カタクロット注射液 40mg 80mg/10mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 8.18 100 | 変化なし 8.12 99 | 変化なし 8.12 94 |
| ●抗腫瘍性抗生物質製剤 | | | | | |
| イダマイシン静注用 5mg 20mg/注射用水 20mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 橙色澄明 5.92 100 | 変化なし 6.22 99 | 変化なし 6.48 88 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 橙色澄明 6.51 100 | 変化なし 6.46 102 | 変化なし 6.10 100 |
| ●主としてグラム陽性菌に作用するもの | | | | | |
| ダラシンS注射液 600mg 1200mg/8mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.85 100 | 変化なし 6.86 98 | 変化なし 6.85 92 |
| ハベカシン注射液 100mg 100mg/2mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.91 100 | 変化なし 6.83 99 | 変化なし 6.88 88 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.54 100 | 変化なし 6.51 99 | 変化なし 6.49 98 |
| ●主としてグラム陰性菌に作用するもの | | | | | |
| アミカシン硫酸塩注射液 200mg「日医工」 200mg/2mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.79 100 | 変化なし 6.62 98 | 変化なし 6.69 86 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.42 100 | 変化なし 6.45 99 | 変化なし 6.45 94 |
| エクサシン注射液 400 400mg/2mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.93 100 | 変化なし 6.71 97 | 変化なし 6.66 77 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.38 100 | 変化なし 6.36 96 | 変化なし 6.34 92 |
| ●主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの | | | | | |
| カルベニン点滴用 0.5g 1g/生理食塩液 20mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 黄色澄明 6.90 100 | 増色 6.62 98 | 増色 6.02 83 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 黄色澄明 6.72 100 | 変化なし 6.43 100 | 増色 5.90 91 |
| スルペラゾン静注用 1g 2g/注射用水 10mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 淡黄色澄 明 5.36 100 | 変化なし 5.23 100 | 増色 4.99 99 |
| ●主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの | | | | | |
| セファメジンα 注射用 2g 2.5g/注射用水 10mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 淡黄色澄 明 5.42 100 | 変化なし 5.55 98 | 変化なし 5.91 96 |

| 配合薬剤・配合量 | 輸液量 | 試験項目 | 開始時 | 4時間 | 24時間 |
|--|--------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------|
| セフメタゾン静注用 2g 2g/注射用水 10mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 淡黄色澄 明 5.23 100 | 変化なし 4.93 95 | 増色 4.70 92 |
| チエナム点滴静注用 0.5g 1g/生理食塩液 200mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 微黄色澄 明 7.28 100 | 変化なし 6.99 96 | 増色 6.43 93 |
| パニマイシン注射液 50mg 50mg/1mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.95 100 | 変化なし 6.96 97 | 変化なし 7.06 84 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 6.66 100 | 変化なし 6.64 97 | 変化なし 6.62 95 |
| ファーストシン静注用 1g 2g/注射用水 20mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 黄色澄明 8.27 100 | 変化なし 7.77 98 | 減色 7.36 95 |
| フルマリン静注用 1g 2g/注射用水 20mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 淡黄色澄 明 4.81 100 | 変化なし 5.28 101 | 増色 5.58 96 |
| ペントシリン注射用 2g 4g/注射用水 20mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 5.56 100 | 変化なし 5.45 98 | 変化なし 5.14 95 |
| ホスミシン S 静注用 2g 2g/注射用水 20mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 7.33 100 | 変化なし 7.35 95 | 変化なし 7.32 76 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 7.45 100 | 変化なし 7.45 99 | 変化なし 7.44 94 |
| 注射用マキシピーム 1g 2g/注射用水 20mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 黄色澄明 4.86 100 | 変化なし 4.82 94 | 増色 4.85 87 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 淡黄色澄 明 4.92 100 | 変化なし 4.95 103 | 変化なし 5.14 102 |
| メロペン点滴用バイアル 0.5g 1g/生理食塩液 20mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 微黄色澄 明 7.86 100 | 変化なし 7.75 99 | 増色 7.56 85 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 7.86 100 | 変化なし 7.88 99 | 微黄色澄 明 7.93 95 |
| ●血液製剤類 | | | | | |
| 献血アルブミン 25%静注 12.5g/50mL 「ベネシス」 12.5g/50mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 黄色澄明 6.69 100 | 変化なし 6.70 83 | 変化なし 6.70 57 |
| | 生理食塩 液 100mL | 外 観 pH 定量 (%) | 黄色澄明 6.75 100 | 変化なし 6.72 98 | 変化なし 6.73 76 |
| 献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 2.5g/50mL 20000mg/400mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 5.28 100 | 変化なし 5.26 97 | 変化なし 5.20 91 |

| 配合薬剤・配合量 | 輸液量 | 試験項目 | 開始時 | 4時間 | 24時間 |
|------------------------------------|-------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| ●X線造影剤 | | | | | |
| プロスコープ 300 注 50mL 15000mg/50mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 7.35 100 | 変化なし 7.31 99 | 変化なし 7.29 100 |
| ●機能検査用試薬 | | | | | |
| グルカゴン G ノボ注射用 1mg 1mg/添付溶解液 1mL | 注射用水 5mL | 外 観 pH 定量 (%) | 無色澄明 3.55 100 | 変化なし 3.64 99 | 変化なし 4.12 95 |

定量値は開始時の量を 100%として表した。

- : 定量値が 90%未満のもの

