

# 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E<sub>1</sub>製剤

日本薬局方 アルプロスタジル注射液  
 アルプロスタジル注 5 $\mu$ g 「NIG」  
 アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」  
 Alprostadil Injection

剤形	乳濁性注射剤
製剤の規制区分	劇薬，処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	注 5 $\mu$ g：1管中アルプロスタジル 5 $\mu$ g 含有 注 10 $\mu$ g：1管中アルプロスタジル 10 $\mu$ g 含有
一般名	和名：アルプロスタジル 洋名：Alprostadil
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2017年 7月 4日 薬価基準収載：2022年 12月 9日 販売年月日：2003年 7月 4日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販 売：武田薬品工業株式会社 発 売 元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2022年12月改訂（第14版，承継に伴う改訂）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は，医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## 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ホームページ（<https://www.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式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版、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、今後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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	12
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	12
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	13
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	13
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	13
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	13
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	14
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	14
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	6. 排泄 .....	14
7. CAS 登録番号 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	14
8. 透析等による除去率 .....	14		
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ....	15
1. 物理化学的性質 .....	3	1. 警告内容とその理由 .....	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .	15
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	15
4. 有効成分の定量法 .....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	15
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	5. 慎重投与内容とその理由 .....	15
1. 剤形 .....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
2. 製剤の組成 .....	4	7. 相互作用 .....	16
3. 注射剤の調製法 .....	4	8. 副作用 .....	17
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	4	9. 高齢者への投与 .....	18
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	18
6. 溶解後の安定性 .....	5	11. 小児等への投与 .....	18
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	18
8. 生物学的試験法 .....	5	13. 過量投与 .....	18
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	6	14. 適用上の注意 .....	19
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	6	15. その他の注意 .....	19
11. 力価 .....	6	16. その他 .....	19
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	20
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	6	1. 薬理試験 .....	20
14. その他 .....	7	2. 毒性試験 .....	21
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	8	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	22
1. 効能又は効果 .....	8	1. 規制区分 .....	22
2. 用法及び用量 .....	8		
3. 臨床成績 .....	8		

2.	有効期間又は使用期限	22
3.	貯法・保存条件	22
4.	薬剤取扱い上の注意点	22
5.	承認条件等	22
6.	包装	22
7.	容器の材質	22
8.	同一成分・同効薬	22
9.	国際誕生年月日	22
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	22
11.	薬価基準収載年月日	23
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	23
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	24
14.	再審査期間	24
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	24
16.	各種コード	24
17.	保険給付上の注意	24
<b>X I .</b>	<b>文献</b>	<b>25</b>
1.	引用文献	25
2.	その他の参考文献	25
<b>X II .</b>	<b>参考資料</b>	<b>25</b>
1.	主な外国での発売状況	25
2.	海外における臨床支援情報	25
<b>X III .</b>	<b>備考</b>	<b>26</b>
	その他の関連資料	26

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、アルプロスタジルを有効成分とするプロスタグランジン E<sub>1</sub> 製剤である。

「プリンク注」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験等を実施し、1998年7月2日に承認を取得した。（薬発第698号（昭和55年5月30日）に基づき承認申請）

2003年2月27日、「プリンク注」から「プリンク注 5 $\mu$ g」及び「プリンク注 10 $\mu$ g」に販売名変更の承認を取得し、2003年7月4日に販売を開始した。

2012年8月1日、「経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善」の効能・効果及び用法・用量の追加が承認された。

2017年7月4日、「プリンク注 5 $\mu$ g」及び「プリンク注 10 $\mu$ g」から「アルプロスタジル注 5 $\mu$ g「武田テバ」」及び「アルプロスタジル注 10 $\mu$ g「武田テバ」」に販売名変更の承認を取得し、2017年12月8日に販売を開始した。

2022年12月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「NIG」に変更した。

2022年12月9日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、アルプロスタジルを有効成分とするプロスタグランジン E<sub>1</sub> 製剤である。
- (2) 四肢潰瘍または安静時疼痛を有する慢性動脈閉塞症を対象に、国内13施設で実施された本剤の臨床試験において、安全性検討症例42例のうち、副作用が報告されたのは3例（7.1%）であり、その内訳は前胸部発疹、下肢の疼痛・しびれの増強及び血尿が各1例であった。<sup>1)</sup>（「V. 3. (2) 臨床効果」の項参照）
- (3) 本剤の臨床試験において、有効性評価症例33例における全般改善度は、「改善」以上が66.7%（22/33例）であった。<sup>1)</sup>（「V. 3. (2) 臨床効果」の項参照）
- (4) 重大な副作用（頻度不明）として、ショック、アナフィラキシー、意識消失、心不全、肺水腫、間質性肺炎、心筋梗塞、脳出血、消化管出血、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、肝機能障害、黄疸、無呼吸発作が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アルプロスタジル注 5 $\mu$ g 「NIG」

アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」

#### (2) 洋名

Alprostadil Injection

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

アルプロスタジル (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

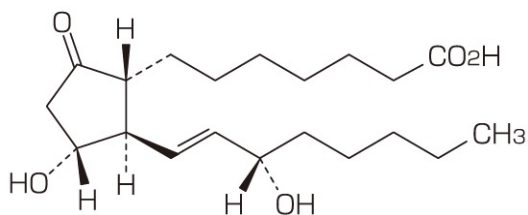
Alprostadil (JAN)

#### (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<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>

分子量 : 354.48

### 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 (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : プロスタグランジン E<sub>1</sub>

### 7. CAS 登録番号

745-65-3

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

エタノール (99.5) 又はテトラヒドロフランに溶けやすく, アセトニトリルに溶けにくく, 水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 114~118°C

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-53 \sim -61^\circ$  (乾燥後, 25mg, テトラヒドロフラン, 5mL, 100mm)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

##### (1) 紫外可視吸光度測定法

本品のエタノール溶液につき, 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又はアルプロスタジル標準品の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。

##### (2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い, 本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアルプロスタジル標準品のスペクトルを比較するとき, 両者のスペクトルは同一波数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

液体クロマトグラフィー

検出器: 紫外吸光光度計

移動相: リン酸二水素カリウム, 水, 無水リン酸一水素ナトリウム, アセトニトリル, メタノール混液



#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形：乳濁性注射剤

性状：白色の乳濁液で、僅かに粘性があり、特異なおいがある注射液。

###### (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	4.5～6.0
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

###### (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

販売名		アルプロスタジル注 5 $\mu$ g「NIG」 (1mL/1管)	アルプロスタジル注 10 $\mu$ g「NIG」 (2mL/1管)
有効成分 (1管中)	アルプロスタジル	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g
添加物 (1管中)	高度精製卵黄レシチン	18mg	36mg
	オレイン酸	2.4mg	4.8mg
	精製オリーブ油	100mg	200mg
	濃グリセリン	22.1mg	44.2mg
	pH 調節剤		

###### (2) 添加物

（「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照）

###### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

###### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

###### (5) その他

該当資料なし

##### 3. 注射剤の調製法

（「V. 2. 用法・用量〈用法・用量に関連する使用上の注意〉」, 「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照）

##### 4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

###### 【適用上の注意（抜粋）】

###### (2) 調製時

1) 凍結したものは使用しないこと。（「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照）

## 5. 製剤の各種条件下における安定性<sup>2)</sup>

### (1) 長期保存試験

長期保存試験 (5°C, 1年1ヵ月) の結果, アルプロスタジル注 5 $\mu$ g「NIG」及びアルプロスタジル注 10 $\mu$ g「NIG」は通常の市場流通下において1年間安定であることが確認された。

◇アルプロスタジル注 10 $\mu$ g「NIG」 長期保存試験 5°C [無色ガラスアンプル]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	6ヵ月	12ヵ月	13ヵ月
性状 <白色の乳濁液で、わずかに粘性 があり、特異なおいがある>	A B C	適合	同左	同左	同左
浸透圧比 <0.9~1.1>	A B C	1.0	1.0	1.0	1.0
pH <4.5~6.0>	A B C	5.3	5.3	5.3	5.3
純度試験 <PGA <sub>1</sub> , 60%以下>	A B C	適合	適合	適合	適合
定量 (%) * <85~125%>	A B C	118 119 118	103 101 103	95 93 93	91 92 92

※: 表示量に対する含有率 (%)

### (2) 光安定性試験

試験報告日: 2003年8月

◇アルプロスタジル注 10 $\mu$ g「NIG」 曝光 25°C・室内散乱光下

[1000Lx, 無色ガラスアンプル]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1日後	3日後
性状 <白色の乳濁液で、わずかに粘性 があり、特異なおいがある>	161404	白色の乳濁液で、わずかに粘性があり、特異なおいがした。	白色の乳濁液で、わずかに粘性があり、特異なおいがした。	白色の乳濁液で、わずかに粘性があり、特異なおいがした。
pH <4.5~6.0>	161404	5.68	5.64	5.61
残存率 (%) * <85~125%>	161404	100	98.6	99.2

※: 開始時の含量を100としたときの残存率 (%)

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

(「XIII. 備考」の項参照)

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

展開溶媒：酢酸エチル，エタノール（99.5），酢酸（100）混液

判定：標準溶液から得たスポット及びそれに対応する位置の試料溶液から得たスポットは暗青色を呈する。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

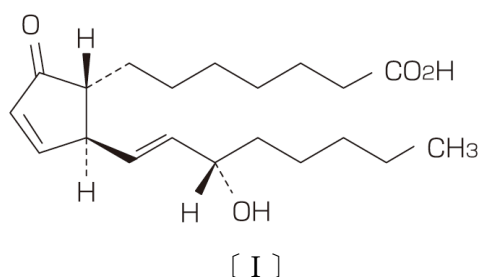
移動相：リン酸二水素カリウム，水，無水リン酸水素二ナトリウム，アセトニトリル混液

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

プロスタグランジン A<sub>1</sub> [ I ] <sup>3)</sup>



## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

### 【適用上の注意（抜粋）】

(4) その他

- 1) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合，可塑剤である DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate ; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] が製剤中に溶出することが報告されている。

特に動脈管依存性先天性心疾患の新生児への投与に際しては，持続静注により DEHP の総溶出量が増加するので，ポリ塩化ビニル製の輸液セット等の使用を避けることが望ましい。

- 2) 本剤は脂肪乳剤を含有しているため，ポリカーボネート製の延長チューブ等を使用した場合，そのコネクター部分にひび割れが発生し，血液及び薬液漏れ，空気混入等の可能性があるので注意すること。ただし，本剤を生理食塩液等の輸液で 50 倍以上希釈した場合，ひび割れは認められなかった。<sup>4)</sup>

## 14. その他

### ポリカーボネート製医療機器との併用試験<sup>4)</sup>

#### 1) 試験方法

検体	アルプロスタジル注10 $\mu$ g「NIG」 (Lot.180605, 263503)
輸液	生理食塩液「マイラン」 Lot.058H6 (マイラン製薬株式会社) ソリタ-T3号輸液 Lot.20692 (エイワイファーマ株式会社) ブドウ糖注射液5%「マイラン」 Lot.131H7 (マイラン製薬株式会社)
ポリカーボネート製医療機器	テルフュージョン三方活栓TS-TR2K Lot. 030814 (テルモ株式会社)
方法	<p>『医薬品とポリカーボネート製の医療用具の併用に関する自主点検について』(医薬安発第0526001号通知 平成15年5月26日)に基づき、アルプロスタジル注10<math>\mu</math>g「NIG」を各種の輸液に希釈した溶液及び原液を試料として、試験を実施した。</p> <p>①ポリカーボネート製三方活栓のメスコネクター部に試料を滴下した。 ②メスコネクター部に別の三方活栓のオスコネクター部を接合し、ロックナット部分を男性の力で捻り強く締め付けた。 ③締め付け後、1日室温で静置し、ロックナット部を緩めメスコネクター部とオスコネクター部を一旦外した。 ④一旦外した三方活栓を再度①と同様にメスコネクター部に試料を滴下し、②と同様に再度、オスコネクター部を締め付けた。 ⑤締め付け開始後、2日、3日、4日ごとに③と④を繰り返し、7日まで静置した。 ⑥7日後に接合した状態で三方活栓を水没し、エアを三方活栓内に通じ、接合部からのエア漏れを確認した。エア漏れが生じた場合を、ひび割れと判定した。</p>

#### 2) 試験結果

試験製剤	輸液	希釈倍数	ひび割れ数 (検体)
アルプロスタジル注 10 $\mu$ g「NIG」	ソリタ-T3号輸液	50	0/20
	ブドウ糖注射液5% 「マイラン」	50	0/20
	生理食塩液「マイラン」	100	0/20
		50	0/20
		10	4/20
		原液	

#### 【適用上の注意 (抜粋)】

##### (4) その他

- 2) 本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるため注意すること。ただし、本剤を生理食塩液等の輸液で50倍以上希釈した場合、ひび割れは認められなかった。<sup>4)</sup>

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 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
- 下記疾患における皮膚潰瘍の改善
  - 進行性全身性硬化症
  - 全身性エリテマトーデス
- 糖尿病における皮膚潰瘍の改善
- 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
- 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存
- 経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善

### 2. 用法及び用量

- 慢性動脈閉塞症（バージャー病，閉塞性動脈硬化症），進行性全身性硬化症，全身性エリテマトーデス，糖尿病，振動病の場合  
通常，成人 1 日 1 回 1～2mL（アルプロスタジルとして 5～10  $\mu$ g）をそのまま又は輸液に混和して緩徐に静注，又は点滴静注する。  
なお，症状により適宜増減する。
- 動脈管依存性先天性心疾患の場合  
輸液に混和し，開始時アルプロスタジル 5ng/kg/min として持続静注し，その後は症状に応じて適宜増減して有効最小量とする。
- 経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善の場合  
通常，成人には 1 回 1mL（アルプロスタジルとして 5  $\mu$ g）を生理食塩液で 10mL に希釈し，造影剤注入 30 秒前に 3～5 秒間で経カテーテル的に上腸間膜動脈内に投与する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤を輸液以外の他の薬剤と混和使用しないこと。ただし血漿増量剤（デキストラン，ゼラチン製剤等）との混和は避けること。なお，持続投与を行う場合には，ライン内での凝集を防ぐため，必ず単独ラインで投与すること。
- (2) 経上腸間膜動脈性門脈造影に用いる場合には，凝集・クリーミングを起こす可能性があるため，造影剤と直接混和しないこと。また，本剤を投与した後，カテーテル内を生理食塩液で洗浄してから造影剤を投与すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果<sup>1)</sup>

- 1) 四肢潰瘍または安静時疼痛を有する慢性動脈閉塞症を対象に国内 13 施設でアルプロスタジル注 10  $\mu$ g 「NIG」の臨床試験を実施した。その結果，有効性評価症例 33 例における全般改善度は「改善」以上 66.7% (22/33 例)，「やや改善」以上 97.0% (32/33 例) であった。

①症状別改善度

i) 潰瘍の大きさ

評価対象 38 例のうち四肢潰瘍を有する患者は 12 例であった。試験終了時の潰瘍の大きさを試験開始前と比較して潰瘍の大きさの改善度を判定した。

投与量	潰瘍の大きさの改善度					計
	治癒	縮小	やや縮小	不変	悪化	
10 $\mu$ g	0 例	4 例 (50.0%)	3 例 (37.5%)	1 例 (12.5%)	0 例	8 例
20 $\mu$ g	0 例	0 例	0 例	4 例 (100.0%)	0 例	4 例
計	0 例	4 例 (33.3%)	3 例 (25.0%)	5 例 (41.7%)	0 例	12 例

ii) 肉芽の性状

肉芽の性状として「色調」, 「分界の状態」, 「湿潤性」の 3 つに分け, その推移より肉芽の性状の改善度を総合的に判断した。

投与量	肉芽の性状の改善度					計
	治癒	改善	やや改善	不変	悪化	
10 $\mu$ g	0 例	5 例 (62.5%)	1 例 (12.5%)	2 例 (25.0%)	0 例	8 例
20 $\mu$ g	0 例	0 例	2 例 (50.0)	2 例 (50.0%)	0 例	4 例
計	0 例	5 例 (41.7%)	3 例 (25.0%)	4 例 (33.3%)	0 例	12 例

iii) 自覚症状

自覚症状として「安静時疼痛」, 「冷感」, 「しびれ感」の 3 つに分け, その推移より自覚症状の改善度を総合的に判断した。

投与量	自覚症状改善度					計
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	
10 $\mu$ g	6 例 (18.2%)	16 例 (66.7%)	10 例 (97.0%)	1 例 (100.0%)	0 例	33 例
20 $\mu$ g	0 例	1 例 (20.0%)	3 例 (80.0)	1 例 (100.0%)	0 例	5 例
計	6 例 (15.8%)	17 例 (60.5%)	13 例 (94.7%)	2 例 (100.0%)	0 例	12 例

(累積%)

注) 慢性動脈閉塞症 (バージャー病, 閉塞性動脈硬化症) に対して, 本剤の承認された用法・用量は「通常, 成人 1 日 1 回 1~2mL (アルプロスタジルとして 5~10 $\mu$ g) をそのまま又は輸液に混和して緩徐に静注, 又は点滴静注する。なお, 症状により適宜増減する。」である。

## ②全般改善度

試験終了時に潰瘍の大きさ・肉芽の性状の経過および安静時疼痛・その他の自覚症状の改善度を参考とし、7段階で評価した。

投与量	全般改善度							計
	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	
10 $\mu$ g	4例 (12.1%)	18例 (66.7%)	10例 (97.0%)	1例 (100%)	0例	0例	0例	33例
20 $\mu$ g	0例	1例 (20.0%)	3例 (80.0%)	1例 (100%)	0例	0例	0例	5例
計	4例 (10.5%)	19例 (60.5%)	13例 (94.7%)	2例 (100.0%)	0例	0例	0例	38例

(累積%)

注) 慢性動脈閉塞症(バージャー病, 閉塞性動脈硬化症)に対して, 本剤の承認された用法・用量は「通常, 成人1日1回1~2mL(アルプロスタジルとして5~10 $\mu$ g)をそのまま又は輸液に混和して緩徐に静注, 又は点滴静注する。なお, 症状により適宜増減する。」である。

## 2) 副作用及び臨床検査値の変動

安全性検討症例42例のうち, 副作用が報告されたのは3例(7.1%)であり, その内訳は前胸部発疹, 下肢の疼痛・しびれの増強及び血尿が各1例であった。

また, 38例に実施した臨床検査では, 1例(2.6%)に本剤との関連性が疑われるALT(GPT)上昇が認められた。

### ①有害事象(副作用, 臨床検査値異常)

	副作用	臨床検査値異常
対象例数	42	38
発現例数(%)	3(7.1)	1(2.6)
前胸部発疹	1(2.4)	
下肢疼痛・しびれの増強	1(2.4)	
血尿	1(2.4)	
ALT(GPT)上昇		1(2.6)

### ②概括安全度

投与中に発現した副作用, 臨床検査成績を総合して4段階で判定した。

概括安全度				計
安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	
38例 (90.5%)	2例 (95.2%)	2例 (100.0%)	0例	42例

(累積%)

### 3) 有用度

全般改善度，概括安全度などを総合的に判断し，試験期間を通じての有効性を7段階で判定した。

投与量	有用度							計
	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	
10 $\mu$ g	4例 (12.1%)	20例 (72.7%)	8例 (97.0%)	1例 (100%)	0例	0例	0例	33例
20 $\mu$ g	0例	1例 (20.0%)	3例 (80.0)	1例 (100%)	0例	0例	0例	5例
計	4例 (10.5%)	21例 (65.8%)	11例 (94.7%)	2例 (100%)	0例	0例	0例	38例

(累積%)

注) 慢性動脈閉塞症 (バージャー病, 閉塞性動脈硬化症) に対して, 本剤の承認された用法・用量は「通常, 成人1日1回1~2mL (アルプロスタジルとして5~10 $\mu$ g) をそのまま又は輸液に混和して緩徐に静注, 又は点滴静注する。なお, 症状により適宜増減する。」である。

### (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

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)

該当資料なし

#### 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 アルファデクス, リマプロスト アルファデクス

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は cAMP を増加させることにより, 血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を示すと考えられている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>5)</sup>

試験実施期間 : 1996/4/16~1996/6/14

##### 1) 血小板凝集抑制作用

アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」 (10mL/kg, i.v. : アルプロスタジルとして 50 $\mu$ g/kg) は, ラット *ex vivo* 系における ADP 惹起血小板凝集に対し, 35.0%の抑制率を示した。

薬物	用量 (mL/kg)	例数	凝集率 (%) <sup>\$</sup>	抑制率 (%)
コントロール (生理食塩液)	—	10	40.8 $\pm$ 1.3	—
アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」	10.0	10	26.5 $\pm$ 1.4**	35.0

\*\* : p<0.01 vs コントロール (Student-t 検定)

\$ : mean $\pm$ S.E.

##### 2) 高血圧自然発症ラットにおける血圧低下作用

アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」 (0.4mL/kg, i.v. : アルプロスタジルとして 2 $\mu$ g/kg) は, 高血圧自然発症ラットに対して, コントロール群と比較して有意な血圧低下作用を示した。

薬物	用量 (mL/kg)	例数	$\Delta$ MAP** (mmHg)
コントロール (生理食塩液)	—	10	3.8
アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」	0.4	10	29.4**

\*\* : p<0.01 vs コントロール (Paired t-test)

※ : 薬剤投与後の最大血圧低下

##### 3) イヌの循環動態に対する作用

アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」 (0.06mL/kg, i.v. : アルプロスタジルとして 0.3 $\mu$ g/kg) は, イヌの循環動態に対して, コントロール群と比較して有意な血流増加, 血圧低下及び心拍数増加作用を示した。

薬物	用量 (mL/kg)	例数	$\Delta$ CBF** <sup>1</sup> (%) <sup>\$</sup>	$\Delta$ MAP** <sup>2</sup> (%) <sup>\$</sup>	$\Delta$ HR** <sup>3</sup> (%) <sup>\$</sup>
コントロール (生理食塩液)	—	4	4.5 $\pm$ 1.4	4.0 $\pm$ 0.9	1.5 $\pm$ 0.6
アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」	0.06	4	26.4 $\pm$ 3.8*	14.6 $\pm$ 1.7**	17.6 $\pm$ 5.1*

\*, \*\* : p<0.05, 0.01 vs コントロール (Paired t-test)

\$ : mean $\pm$ S.E.

※1 : 最大血流増加率, ※2 : 最大血圧低下率, ※3 : 最大心拍数増加率

#### (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**

該当資料なし

<参考><sup>3)</sup>

2.5分 [点滴静注時 (0.116  $\mu$ g/kg/min) ]

#### **(3) 臨床試験で確認された血中濃度**

該当資料なし

<参考><sup>3)</sup>

408pg/mL [点滴静注時 (0.116  $\mu$ g/kg/min) ]

#### **(4) 中毒域**

該当資料なし

#### **(5) 食事・併用薬の影響**

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

#### **(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**

該当資料なし

#### **(5) クリアランス**

該当資料なし

#### **(6) 分布容積**

該当資料なし

#### **(7) 血漿蛋白結合率**

該当資料なし

### **3. 吸収**

該当資料なし

#### 4. 分布

##### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液-胎盤関門通過性

(「Ⅷ. 10. 妊婦,産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### 5. 代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

##### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

##### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

##### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

##### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

#### 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

#### 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

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

#### 【警告】

動脈管依存性先天性心疾患（新生児）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. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 重篤な心不全の患者 [心不全の増強があらわれるとの報告がある。]
- (2) 出血（頭蓋内出血，消化管出血，咯血等）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

### 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

（「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照）

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- (1) 心不全の患者 [心不全の増強傾向があらわれることがある。]
- (2) 緑内障，眼圧亢進のある患者 [眼圧を亢進させるおそれがある。]
- (3) 胃潰瘍の合併症及び既往歴のある患者 [既往のある患者に胃出血を起こすおそれがある。]
- (4) 間質性肺炎の患者 [間質性肺炎を増悪することがある。]
- (5) 腎不全の患者 [腎不全を増悪することがある。]
- (6) 出血傾向のある患者 [出血を助長するおそれがある。]
- (7) 抗凝血剤（ワルファリンカリウム等）あるいは血小板機能を抑制する薬剤（アスピリン，チクロピジン塩酸塩，シロスタゾール等），血栓溶解剤（ウロキナーゼ等）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (8) 経上腸間膜動脈性門脈造影に用いる場合，重度の食道静脈瘤が認められている患者 [門脈圧を上昇させるおそれがある。]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) **慢性動脈閉塞症（パージャー病，閉塞性動脈硬化症），進行性全身性硬化症，全身性エリテマトーデス，振動病，糖尿病における皮膚潰瘍の患者に適用する場合には，次の事項を考慮すること。**
- 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，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。特に高齢者は心機能等生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) **糖尿病における皮膚潰瘍の患者に適用する場合には，次の事項を考慮すること。**
- 1) 糖尿病治療の基本である食事療法，運動療法，経口血糖降下剤，インスリン等の治療を行った上での適用を考慮すること。
  - 2) 外用の糖尿病性潰瘍治療剤では十分な効果が期待されない患者に対して適用を考慮すること。
  - 3) 投与中は経過を十分に観察し，4週間連日投与して効果が認められない場合には，他の適切な治療に切り替えること。
- (3) **経上腸間膜動脈性門脈造影に適用する場合には，次の事項を考慮すること。**  
肝硬変がある場合には，十分な造影能が得られない可能性がある。
- (4) **動脈管依存性先天性心疾患の新生児に適用する場合には，次の事項を考慮すること。**
- 1) 重篤な疾患を有する新生児への投与なので，観察を十分に行い慎重に投与すること。なお，副作用が発現した場合は，投与中止，注入速度の減速など適切な処置を講ずること。
  - 2) 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，有効最小量で維持すること。
  - 3) 長期投与により長管骨膜に肥厚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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

### (2) 併用注意とその理由

#### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリンカリウム等	出血傾向の増強を来すおそれがある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため，これらの薬剤との併用によりその作用を増強するおそれがある。
血小板機能を抑制する薬剤 アスピリン チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール 等		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ 等		

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

- 1) **ショック，アナフィラキシー**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，蕁麻疹，喉頭浮腫，呼吸困難，チアノーゼ，血圧低下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。
- 2) **意識消失**：血圧低下に伴い一過性の意識消失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。
- 3) **心不全，肺水腫**：心不全（増強を含む），肺水腫，胸水があらわれることがあるので，動悸，胸苦しさ，呼吸困難，浮腫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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 4) **間質性肺炎**：間質性肺炎（増悪を含む）があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常等が認めら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。
- 5) **心筋梗塞**：心筋梗塞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。
- 6) **脳出血，消化管出血**：脳出血，消化管出血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。
- 7) **無顆粒球症，白血球減少，血小板減少**：無顆粒球症，白血球減少，血小板減少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。
- 8) **肝機能障害，黄疸**：AST（GOT），ALT（GPT），Al-P， $\gamma$ -GTP 等の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。
- 9) **無呼吸発作**：新生児に投与した場合，無呼吸発作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，減量，注入速度の減速，投与中止など適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

- 1) 下記のような症状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，減量，投与中止など適切な処置を行うこと。

	頻度不明
消化器	嘔気，腹痛，嘔吐，下痢，腹部膨満感・不快感，食欲不振，便秘，口腔腫脹感，口内炎（アフタを含む）
循環器	血圧降下 <sup>注)</sup> ，血管炎，顔面潮紅，胸部絞扼感 <sup>注)</sup> ，発赤，胸痛 <sup>注)</sup> ，動悸，頻脈，血圧上昇 <sup>注)</sup>
呼吸器	咳嗽，呼吸困難，喘息 <sup>注)</sup>
血液	好酸球増多
中枢神経系	発熱，頭痛，めまい，倦怠感，しびれ（感），悪寒，振戦，痙攣
皮膚	発疹，そう痒感，蕁麻疹，発汗

(続き)

	頻度不明
腎臓 <sup>注)</sup>	腎不全の増悪
注射部位	血管痛, 発赤, こわばり, そう痒感
出血傾向 <sup>注)</sup>	出血 (鼻出血, 眼底出血, 結膜出血, 皮下出血, 血尿等)
その他	熱感, 四肢疼痛 (増強を含む), 気分不良, 浮腫, 視力低下, 脱毛, 低ナトリウム血症, 四肢腫脹

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

- 2) 新生児への投与にあたっては, 1) に記載した副作用のほか, **低クロール血症, 低カルシウム血症, 高脂血症**があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**: 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **重大な副作用**: ショック, アナフィラキシーがあらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 蕁麻疹, 喉頭浮腫, 呼吸困難, チアノーゼ, 血圧低下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。
- 3) **その他の副作用**: 皮膚症状 (発疹, そう痒感, 蕁麻疹, 発汗) があらわれた場合には, 投与を中止する。

### 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では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。

### 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。[動物実験 (ラット, *in vitro*) で子宮収縮作用が報告されており, また, ヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]

### 11. 小児等への投与

動脈管依存性先天性心疾患以外の小児に対する安全性は確立していない。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

### 13. 過量投与

該当記載事項なし

## 14. 適用上の注意

### (1) 投与時：

- 1) 本剤投与により副作用があらわれた場合には、投与の中止、投与速度の変更など適切な処置を講ずること。
- 2) イヌに PGE<sub>1</sub> として 0.1~1.0  $\mu$ g/kg を前腸間膜動脈内に投与したところ、投与 1 分以後に腸管運動が促進された。この腸管運動の促進が血管造影に影響を与える可能性が否定できないため、経上腸間膜動脈性門脈造影に適用する場合、本剤を造影剤注入 30 秒前に投与すること。

### (2) 調製時：

- 1) 凍結したものは使用しないこと。
- 2) 本剤を輸液に混和し使用する場合は混和後 24 時間以内に使用し残液は廃棄すること。

### (3) アンプルカット時：アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してから、ヤスリを用いないで、アンプル頭部のマークの反対方向に折ること。

### (4) その他：

- 1) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、可塑剤である DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate ; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] が製剤中に溶出することが報告されている。

特に動脈管依存性先天性心疾患の新生児への投与に際しては、持続静注により DEHP の総溶出量が増加するので、ポリ塩化ビニル製の輸液セット等の使用を避けることが望ましい。

- 2) 本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。ただし、本剤を生理食塩液等の輸液で 50 倍以上希釈した場合、ひび割れは認められなかった。<sup>4)</sup>

## 15. その他の注意

アルプロスタジル製剤の投与により脳梗塞がみられたとの報告がある。

## 16. その他

該当記載事項なし



## 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<sup>6)</sup>

##### 1) 組織障害性試験

###### [試験方法]

ウサギ背部仙棘筋部位に検体を注入し、投与 2 日後(48 時間後)及び 7 日後に肉眼的に観察して下記のスコア判定及び組織障害性判定基準に従って評価した。

アルプロスタジル注「NIG」（試験製剤）は  $5\mu\text{g}/1\text{mL}/\text{site}$  を、陰性コントロールとして生理食塩液、陽性コントロールとして 0.75%酢酸（組織障害性軽度）及び 6%酢酸（組織障害性重度）はいずれも  $1\text{mL}/\text{site}$  を投与し、試験例数は全て 3 例とした。

###### <判定基準>

###### ①肉眼的スコア

0：局所作用全く認められない

1：軽度の充血及び投与部位の判別困難な程度出血斑、僅かな腫脹

2：中程度の充血、小出血斑、わずかな白色変性、軽度の腫脹

3：強度の充血、出血斑、顕著な白色変性、腫脹

4：壊死を伴う褐色変性

###### ②組織障害性判定基準（グレード）

I：注射 2 及び 7 日後のいずれの結果においても、生理食塩液に比しその局所障害性が同等若しくは弱い

II：注射 2 及び 7 日後のいずれの結果においても、0.75%酢酸に比しその局所障害性が弱い、いずれかの結果が生理食塩液に比しその局所障害性が強い

III：注射 2 及び 7 日後のいずれの結果においても、6%酢酸に比しその局所障害性が弱い、いずれかの結果が 0.75%酢酸に比しその局所障害性が同等若しくは強い

IV：注射 2 及び 7 日後のいずれの結果においても、6%酢酸に比しその局所障害性が同等若しくは強い

###### [試験結果]

薬剤	肉眼的スコア								グレード
	投与 2 日後（動物 No.）				投与 7 日後（動物 No.）				
	1	2	3	平均	1	2	3	平均	
生理食塩液	2	0	1	1.0	1	0	1	0.7	—
0.75%酢酸	3	2	3	2.7	2	3	2	2.3	—
6%酢酸	4	4	3	3.7	4	4	4	4.0	—
アルプロスタジル注「NIG」	1	2	1	1.3	0	1	1	0.7	II

## 2) 溶血性試験

内田らの方法により、生理食塩液で調製した 2%血球浮遊液 1mL に生理食塩液で 4 倍及び 2 倍希釈したアルプロスタジル注「NIG」（最終濃度 0.625 及び 1.25  $\mu$ g/mL）1mL を加えて混和して溶血標準液と色調を肉眼的に比較した結果、いずれの終濃度においてもヒト赤血球に対し溶血性を示さなかった。

### (4) その他の薬理試験<sup>6)</sup>

＜アルプロスタジル注「NIG」の持続注入によるラット後肢部位の皮膚血流量の推移＞

ラットの総頸静脈に薬物注入用のカテーテルを留置し、薬剤 1  $\mu$ g/kg/min を 10 分間持続注入し、薬物持続注入前 10 分間、注入時 10 分間、注入終了後 20 分間及び空気塞栓（エアレーション）致死後 4 分間、血流の測定・画像解析を行った。その結果、持続注入開始直後から血流の増加がみられ、その作用は持続注入の間漸次増強され、注入終了時で最大血流量を示した。注入終了後では、6 分後まで血流量の明らかな増加作用がみられたが、それ以降は経時的に減少し、注入終了 20 分後の血流量は注入開始直後のそれとほぼ同レベルにまで戻った。エアレーション致死により、直ちに血流量 3.1RU 以下となった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	アルプロスタジル注 5 $\mu$ g 「NIG」 アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」	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)
有効成分	アルプロスタジル	劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

1年 (アンプル及び外装に表示の使用期限内に使用すること) (安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

しゃ光, 凍結を避け 5 $^{\circ}$ C以下保存

### 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

(「X. 1. 規制区分」, 「X. 2. 有効期間又は使用期限」及び「X. 3. 貯法・保存条件」の項参照)

#### (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

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」を参照)

#### (3) 調剤時の留意点について

(「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照)

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

販売名	包装
アルプロスタジル注 5 $\mu$ g 「NIG」	10管 (1管 1mL 中 5 $\mu$ g)
アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」	10管 (1管 2mL 中 10 $\mu$ g)

### 7. 容器の材質

アンプル: 無色透明ガラス

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分: パルクス注 5 $\mu$ g/10 $\mu$ g/デイスポ 10 $\mu$ g,

リプル注 5 $\mu$ g/10 $\mu$ g/キット 10 $\mu$ g

### 9. 国際誕生年月日

不明

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
アルプロスタジル注 5 $\mu$ g 「NIG」	2017年 7月 4日	22900AMX00622000
アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」	2017年 7月 4日	22900AMX00623000

旧販売名	承認年月日	承認番号
アルプロスタジル注 5 $\mu$ g 「武田テバ」	2017年 7月 4日	22900AMX00622000
アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「武田テバ」	2017年 7月 4日	22900AMX00623000

旧販売名	承認年月日	承認番号
プリンク注 5 $\mu$ g	2003年 2月 27日	21500AMZ00076000
プリンク注 10 $\mu$ g	2003年 2月 27日	21500AMZ00077000

## 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
アルプロスタジル注 5 $\mu$ g 「NIG」	2022年12月9日
アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」	2022年12月9日

旧販売名	薬価基準収載年月日
アルプロスタジル注 5 $\mu$ g 「武田テバ」	2017年12月8日
アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「武田テバ」	2017年12月8日

旧販売名	薬価基準収載年月日
プリンク注 5 $\mu$ g	2003年7月4日
プリンク注 10 $\mu$ g	2003年7月4日

## 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

<効能又は効果，用法及び用量追加>

追加年月日：2012年8月1日

販売名：プリンク注 5 $\mu$ g，プリンク注 10 $\mu$ g

内容：

	効能・効果追加後	効能・効果追加前
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>○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</li> <li>○下記疾患における皮膚潰瘍の改善 進行性全身性硬化症 全身性エリテマトーデス</li> <li>○糖尿病における皮膚潰瘍の改善</li> <li>○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</li> <li>○動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存</li> <li>○経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○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</li> <li>○下記疾患における皮膚潰瘍の改善 進行性全身性硬化症 全身性エリテマトーデス</li> <li>○糖尿病における皮膚潰瘍の改善</li> <li>○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</li> <li>○動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存</li> </ul>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>○慢性動脈閉塞症（バージャー病，閉塞性動脈硬化症），進行性全身性硬化症，全身性エリテマトーデス，糖尿病，振動病の場合 通常，成人1日1回1～2mL（アルプロスタジルとして5～10<math>\mu</math>g）をそのまま又は輸液に混和して緩徐に静注，又は点滴静注する。 なお，症状により適宜増減する。</li> <li>○動脈管依存性先天性心疾患の場合 輸液に混和し，開始時アルプロスタジル5ng/kg/minとして持続静注し，その後は症状に応じて適宜増減して有効最小量とする。</li> <li>○経上腸間膜動脈性門脈造影の場合 通常，成人には1回1mL（アルプロスタジルとして5<math>\mu</math>g）を生理食塩液で10mLに希釈し，造影剤注入30秒前に3～5秒間で経カテーテル的に上腸間膜動脈内に投与する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○慢性動脈閉塞症（バージャー病，閉塞性動脈硬化症），進行性全身性硬化症，全身性エリテマトーデス，糖尿病，振動病の場合 通常，成人1日1回1～2mL（アルプロスタジルとして5～10<math>\mu</math>g）をそのまま又は輸液に混和して緩徐に静注，又は点滴静注する。 なお，症状により適宜増減する。</li> <li>○動脈管依存性先天性心疾患の場合 輸液に混和し，開始時アルプロスタジル5ng/kg/minとして持続静注し，その後は症状に応じて適宜増減して有効最小量とする。</li> </ul>

（ \_\_\_\_：効能・効果追加に伴う追加箇所）

**13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

**16. 各種コード**

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
アルプロスタジル注 5 $\mu$ g 「NIG」	2190406A1012 (統一収載コード)	620365706	103657206
アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」	2190406A2019 (統一収載コード)	620366007	103660207

旧販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
アルプロスタジル注 5 $\mu$ g 「武田テバ」	2190406A1012 (統一収載コード)	620365705	103657205
アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「武田テバ」	2190406A2019 (統一収載コード)	620366006	103660206

**17. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## **X I. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料（臨床試験）
- 2) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料（安定性試験）
- 3) 第十八改正日本薬局方解説書 C-388, 廣川書店, 東京（2021）
- 4) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料（ポリカーボネート製医療機器の併用試験）
- 5) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料（生物学的同等性試験）
- 6) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料（非臨床試験）
- 7) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料（配合変化試験）

### **2. その他の参考文献**

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

なし

### XIII. 備考

#### その他の関連資料

##### 本項の情報に関する注意：

本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

#### (1) pH 変動試験<sup>7)</sup>

試料	規格 pH	試料 pH	0.1mol/L HCl (A) mL	最終 pH	移動 指数	変化 所見
			0.1mol/L NaOH (B) mL			
アルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」	4.5~6.0	5.67	(A) 10mL	1.20	4.47	なし
			(B) 10mL	12.65	6.98	なし

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
	←0.1mol/L HCl 消費量 10mL						0.1mol/L NaOH→ 消費量 10mL								
	1.20					5.67					12.65				

#### (2) 配合変化試験<sup>7)</sup>

試験薬剤：アルプロスタジル注 5 $\mu$ g 「NIG」 (1mL/1 管) 又はアルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」 (2mL/1 管)

保存条件：室温，遮光下（ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL 「モチダ」を含む配合のみ 1000Lx の室内散乱光下）

保存時間：24 時間

試験項目：性状（外観），pH，平均粒子径，アルプロスタジル含量

配合方法：アルプロスタジル注 5 $\mu$ g 「NIG」 (1mL/1 管) 又はアルプロスタジル注 10 $\mu$ g 「NIG」 1 アンプルを配合薬剤（特に記載のないものは 1 製剤）に配合した。

分類	配合薬剤 [成分名]	本剤 配合量	試験項目	配合後の経過時間				
				直後	3 時間	6 時間	24 時間	
糖類剤	ブドウ糖注射液 5% 「マイラン」 [ブドウ糖]	500mL	1mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	5.09	5.17	5.27	5.14
				粒子径 (nm)	223	233	224	225
				残存率 (%) <sup>*1</sup>	100	104.3	101.1	97.2
糖類剤	ハイカリック液-1 号 [高カロリー輸液用基本液 (5-1)]	700mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	4.45	4.44	4.44	4.47
				粒子径 (nm)	328	327	334	335
				残存率 (%) <sup>*1</sup>	100	105.5	97.3	94.1

分類	配合薬剤 [成分名]		本剤 配合量	試験項目	配合後の経過時間			
					直後	3時間	6時間	24時間
蛋白アミノ酸製剤	アミカリック輸液 [アミノ酸・糖・電解質]	500mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	5.02	4.98	4.94	5.10
				粒子径 (nm)	304	313	305	313
				残存率 (%) <sup>※1</sup>	100	100.0	99.4	95.1
蛋白アミノ酸製剤	アミノトリパ1号輸液 [アミノ酸・糖・電解質(2-1)]	850mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	5.59	5.56	5.55	5.54
				粒子径 (nm)	369	367	370	392
				残存率 (%) <sup>※1</sup>	100	99.9	96.7	93.3
蛋白アミノ酸製剤	ツインパル輸液 [アミノ酸・糖・電解質(2-3)]	500mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	6.68	6.64	6.62	6.56
				粒子径 (nm)	256	254	254	256
				残存率 (%) <sup>※1</sup>	100	100.5	100.6	96.2
血液代用剤	ソルデム1輸液 [開始液]	500mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	6.06	6.12	6.19	6.08
				粒子径 (nm)	206	202	209	193
				残存率 (%) <sup>※1</sup>	100	100.0	98.5	100.0
血液代用剤	ソルデム3A輸液 [維持液(3)/乳酸Na・無機塩類・糖類剤]	500mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	5.97	5.96	6.02	6.01
				粒子径 (nm)	218	213	215	214
				残存率 (%) <sup>※1</sup>	100	98.5	97.5	92.5
血液代用剤	ソルデム3AG輸液 [維持液(4)/乳酸Na・無機塩類・糖類剤]	500mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	5.77	5.76	5.78	5.73
				粒子径 (nm)	223	225	224	223
				残存率 (%) <sup>※1</sup>	100	98.0	101.0	102.3
血液代用剤	ソリタ-T3輸液 [維持液(3)]	500mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	5.10	5.11	5.12	5.09
				粒子径 (nm)	251	261	258	259
				残存率 (%) <sup>※1</sup>	100	100.5	100.1	99.4
血液代用剤	大塚生食注 [生理食塩液]	20mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	5.66	5.66	5.69	5.70
				粒子径 (nm)	144	144	143	144
				残存率 (%) <sup>※1</sup>	100	100.0	100.0	99.9



分類	配合薬剤 [成分名]		本剤 配合量	試験項目	配合後の経過時間			
					直後	3時間	6時間	24時間
血液代用剤	生理食塩液バッグ「フソー」 [生理食塩液]	500mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	5.79	5.91	5.98	6.01
				粒子径 (nm)	224	233	230	229
				残存率 (%) <sup>※1</sup>	100	101.9	100.5	95.0
血液代用剤	低分子デキストランL注 [乳酸リンゲル液 (デキストラン40加)]	250mL	2mL	外観	白色の懸濁液	凝集	—	—
				pH	5.42	5.40	—	—
				粒子径 (nm)	169	655	—	—
				残存率 (%) <sup>※1</sup>	—	—	—	—
血液代用剤	ラクテック注 [乳酸リンゲル液]	500mL	1mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	6.45	6.46	6.47	6.43
				粒子径 (nm)	194	199	194	193
				残存率 (%) <sup>※1</sup>	100	101.4	97.4	100.0
溶解剤	大塚蒸留水 [注射用水]	500mL	1mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
				pH	5.89	5.71	6.19	6.10
				粒子径 (nm)	193	192	202	199
				残存率 (%) <sup>※1</sup>	100	103.6	94.2	95.1

— : 未実施

配合薬剤 [成分名]		本剤 配合量	試験項目	配合後の経過時間			
				直後	3時間	6時間	24時間
スロンノン HI 注 10mg/2mL [アルガトロバン水和物] + 大塚生食注 [生理食塩液]	10 管 + 50mL	2mL	外観	白色の懸濁液	—	白色の懸濁液	白色の懸濁液
			pH	5.81	—	5.98	5.93
			粒子径(nm)	220	—	226	206
			残存率(%)*1	100	—	96.5	90.1
ノイロトロピン注射液 3.6 単位 [ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液] + 大塚生食注 [生理食塩液]	3.6 単位 + 50mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
			pH	6.15	6.24	6.18	6.29
			粒子径(nm)	188	186	185	183
			残存率(%)*1	100	99.0	98.7	98.2
ノイロトロピン注射液 3.6 単位 [ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液] + メチコバル注射液 500 μg [メコバラミン] + 大塚生食注 [生理食塩液]	3.6 単位 + 500 μg + 100mL	2mL	外観	淡紅色の懸濁液	淡紅色の懸濁液	淡紅色の懸濁液	淡紅色の懸濁液
			pH	6.28	6.30	6.39	6.36
			粒子径(nm)	217	219	220	219
			残存率(%)*1	100	99.9	101.6	97.3
ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL「モチダ」*2 [ヘパリンナトリウム] + 大塚生食注 [生理食塩液]	5 千単位 + 250mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
			pH	6.19	6.20	6.28	6.20
			粒子径(nm)	165	166	166	167
			残存率(%)*1	100	100.8	101.3	101.9
ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL「モチダ」*2 [ヘパリンナトリウム] + 大塚糖液 5% [ブドウ糖]	5 千単位 + 250mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
			pH	6.02	6.08	6.02	6.02
			粒子径(nm)	165	165	167	167
			残存率(%)*1	100	102.4	101.7	98.8
リンデロン注 4mg [ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム] + 大塚生食注 [生理食塩液]	2 管 + 100mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
			pH	7.18	7.15	7.13	7.11
			粒子径(nm)	288	220	222	220
			残存率(%)*1	100	100.6	99.5	100.4
リンデロン注 4mg [ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム] + ソルデム 3A 輸液 [維持液]	2 管 + 200mL	2mL	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
			pH	7.04	7.03	7.04	6.99
			粒子径(nm)	235	225	224	226
			残存率(%)*1	100	100.1	99.7	98.9

(製品名は 2017 年 12 月現在)

\*1 : ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL「モチダ」を含む配合のみ 1000Lx 室内散乱光下

— : 未実施