

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

プロスタグランジンE₁製剤
注射用アルプロスタジル アルファデクス
プロスタンディン[®]点滴静注用500 μ g
PROSTANDIN[®] for Intravenous Infusion 500 μ g

®登録商標（小野薬品工業株式会社所有）

剤形	凍結乾燥注射剤（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 アルファデクス （アルプロスタジルとして500 μ g）
一般名	和名：アルプロスタジル アルファデクス（JAN） 洋名：AlprostadiI Alfadex（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：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） 販売開始年月日：1987年 9月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）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 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医薬関係者向けホームページ https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs

本IFは2023年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987211352216

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	2
1. 物理化学的性質	2
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	3
1. 剤形	3
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
6. 製剤の各種条件下における安定性	4
7. 調製法及び溶解後の安定性	4
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 薬理作用	10
VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移	11
2. 薬物速度論的パラメータ	11
3. 母集団（ポピュレーション）解析	12
4. 吸収	12
5. 分布	12
6. 代謝	13
7. 排泄	13
8. トランスポーターに関する情報	13
9. 透析等による除去率	13
10. 特定の背景を有する患者	13
11. その他	13

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13
1. 警告内容とその理由	13
2. 禁忌内容とその理由	13
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	14
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	14
5. 重要な基本的注意とその理由	14
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	14
7. 相互作用	16
8. 副作用	16
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
10. 過量投与	18
11. 適用上の注意	18
12. その他の注意	19
IX. 非臨床試験に関する項目	19
1. 薬理試験	19
2. 毒性試験	19
X. 管理的事項に関する項目	21
1. 規制区分	21
2. 有効期間	21
3. 包装状態での貯法	21
4. 取扱い上の注意	21
5. 患者向け資材	21
6. 同一成分・同効薬	21
7. 国際誕生年月日	21
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	21
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	22
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
11. 再審査期間	22
12. 投薬期間制限に関する情報	22
13. 各種コード	22
14. 保険給付上の注意	22
X I. 文献	22
1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	23
X II. 参考資料	23
1. 主な外国での発売状況	23
2. 海外における臨床支援情報	24
X III. 備考	25
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	25
2. その他の関連資料	25

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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) は末梢血管拡張による血流増加作用及び血小板凝集抑制作用を有し、古くから注目されていたが、PGE₁ そのものは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 (α-シクロデキストリン: α-CD) で包接することで安定化に成功し、PGE₁ を製剤化した。

PGE₁・α-CD は末梢血管拡張作用を有し、大量に静脈内に投与することにより血圧降下作用が認められることから、外科手術時の低血圧維持及び異常高血圧の緊急処置を目的として基礎的、臨床的な検討がなされた。その結果、本剤は重要臓器の血流を維持しつつ、外科手術時の血圧管理に有効性、安全性が確認され、1987年3月に「外科手術時の低血圧維持 (高血圧症または軽度の虚血性心疾患を合併する場合)、外科手術時の異常高血圧の救急処置」の効能又は効果で承認を得た。

添加物の変更 (乳糖水和物からマルトース水和物へ) について、2006年3月に製造方法の一部変更が承認された。

また、当初は「注射用プロスタンディン 500」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 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、2012年2月に「プロスタンディン点滴静注用 500 μg」と販売名の変更の承認を得た。

なお、2018年12月1日付で丸石製薬株式会社が製造販売承認を承継し、販売している。

2. 製品の治療学的特性

1. プロスタンディン点滴静注用 500 μg は、以下の効能又は効果を有している。

○下記における外科手術時の低血圧維持

高血圧症または軽度の虚血性心疾患を合併する場合

○外科手術時の異常高血圧の救急処置

(「V. 治療に関する項目」の項参照)

2. 主要臓器の血流を維持し、その機能を保持する。

(「V. 5. 臨床成績」「VI. 2. (2) 4 臓器に対する影響」の項参照)

3. 重大な副作用として、ショックが報告されている。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

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。(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)

2. 用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。(「IV. 1. 剤形」の項参照)

3. 溶解希釈液の誤投与防止のため、シリンジ等に貼付可能な副片付きラベルである。

4. 識別性向上のため、バイアル天面に「500 μg」と印字している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 ・医療従事者向け資材 (具体的名称)	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	有*

(2023年10月2日時点)

*昭和62年(1987年)8月28日 保険発 第58号 厚生省保険局医療課長通知

(「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない（RMP策定対象外の事例）

II. 名称に関する項目

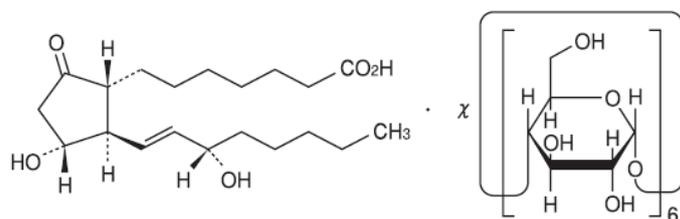
1. 販売名

- (1) 和名 プロスタンディン点滴静注用 500 μ g
- (2) 洋名 PROSTANDIN for Intravenous Infusion 500 μ g
- (3) 名称の由来 Prostaglandin より命名（小野薬品工業株式会社所有）

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）
- (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）又は本質

化学名：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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：アルプロスタジル アルファデクス（Alprostadil Alfadex）
慣用名：PGE₁・ α -CD、PGE₁・CD
開発記号：G-511

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
白色の粉末である。
- (2) 溶解性
水に溶けやすく、エタノール（95）、酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性
吸湿性である。
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
融点：114～118 $^{\circ}$ C（アルプロスタジルとして）
- (5) 酸塩基解離定数
pKa=5.02（アルプロスタジルとして）
- (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 $^{\circ}$ （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

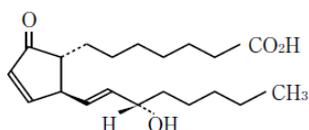
(1) 各種条件下における安定性

項目	条件 開始時	50℃	40℃	23℃	5℃	23℃	23℃	陽光 ¹⁾ 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 定量 (%)	白色 100	白色 99.8	白色 99.8	白色 100.0	白色 99.8	白色 99.7	白色 99.9	白色 99.8	白色 100.0

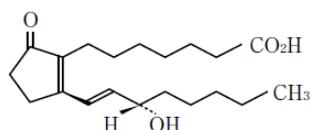
定量値は開始時の量を 100% として表した。

(2) 強制分解による生成物

水溶液 (17.5mg/mL) を 100℃ 1 時間加熱で生成した分解物



プロスタグランジンA1



プロスタグランジンB1

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 硫酸による呈色反応
- (2) 1,3-ジニトロベンゼン試液による呈色反応
- (3) ヨウ素試液による呈色反応
- (4) 紫外可視吸光度測定法

[日局「アルプロスタジル アルファデクス」の確認試験による]

定量法

液体クロマトグラフィー

[日局「アルプロスタジル アルファデクス」の定量法による]

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤 (バイアル)
- (2) 製剤の外観及び性状

販売名	プロスタンデイン点滴静注用 500 μg
性状	白色の塊又は粉末
pH	3.5～5.5 (本品 1 バイアルを生理食塩液 5mL に溶かした液)
浸透圧比	1.2～1.3 (本品 1 バイアルを生理食塩液 5mL に溶かした液)

- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照
- (5) その他
注射剤の容器中の特殊な気体 (窒素置換等) の有無：あり

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	プロスタンディン点滴静注用 500 μ g
有効成分	1バイアル中 アルプロスタジル アルファデクス (アルプロスタジルとして 500 μ g)
添加剤	1バイアル中 マルトース水和物 100mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

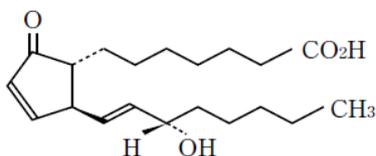
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物



プロスタグランジンA₁

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40°C \pm 2°C/ 75%RH \pm 5%RH	ガラスバイアル 遮光	6 ヶ月	全ての試験項目において規格の範囲内であった。

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、無菌、不溶性異物、不溶性微粒子、製剤均一性、定量法

(2) 温度安定性 60°C、ガラスバイアル、遮光

項目	開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 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	99.8	99.2	97.5	95.0

(3) 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	開始時	12.5 日 (計 30 万 lx \cdot hr)	25 日 (計 60 万 lx \cdot hr)	50 日 (計 120 万 lx \cdot 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	100.0	100.2	100.8

定量値は開始時の量を 100%として表した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」及び「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

(1) 輸液での安定性

本剤 1 バイアル (500 μ g) を各輸液 100mL 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	試験項目	開始時	4 時間	24 時間	48 時間	72 時間
アミゼット B 輸液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.25	6.08	6.20	6.06	5.96
	定量 (%)	100	94	48	26	14
アミノトリパ2号輸液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.68	5.51	5.53	5.56	5.49
	定量 (%)	100	96	78	65	55
アミノフリード輸液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.71	6.69	6.52	6.50	6.49
	定量 (%)	100	92	78	64	50
アミノレバン点滴静注	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.02	5.85	5.93	5.89	5.38
	定量 (%)	100	79	54	36	23
ヴィーン D 注	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.50	5.35	5.45	5.41	5.39
	定量 (%)	100	97	103	94	91
生理食塩液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.27	5.75	5.73	5.73	5.46
	定量 (%)	100	98	96	95	97
ソリタ-T3号輸液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.10	5.00	5.11	5.04	5.01
	定量 (%)	100	97	97	91	94
低分子デキストランL注	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.36	5.51	5.37	5.35	5.40
	定量 (%)	100	97	102	97	102
ハイカリック液-2号	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.45	4.40	4.45	4.47	4.43
	定量 (%)	100	96	92	93	91
ハルトマン輸液 pH8	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	8.27	8.23	8.08	8.16	8.09
	定量 (%)	100	96	94	87	84
ピーエヌツイン2号輸液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.24	5.14	5.09	5.14	5.08
	定量 (%)	100	90	76	67	60
フィジオ35輸液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.06	4.94	5.02	5.00	4.96
	定量 (%)	100	98	91	93	93
フィジオボール3号輸液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.56	4.58	4.52	4.64	4.64
	定量 (%)	100	99	100	103	97
5%ブドウ糖液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.17	5.24	5.02	5.04	5.88
	定量 (%)	100	95	91	93	94
フルカリック2号輸液	外観	黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.30	5.35	5.37	5.24	5.27
	定量 (%)	100	101	83	72	64
ポタコール R 輸液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.92	4.92	4.94	4.90	4.90
	定量 (%)	100	95	102	91	92
モリプロン F 輸液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.91	5.95	5.98	5.92	6.02
	定量 (%)	100	88	42	20	10
ラクテック G 輸液	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.57	6.41	6.53	6.49	6.45
	定量 (%)	100	98	93	94	92

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。

(2) pH 調整時の輸液での安定性

本剤1バイアル (500 μg) を各輸液100mLで溶解し、メイロン静注7% 5mL、20mLを添加して室温 (20~26℃) ・室内光下で外観変化、pH測定及び定量を行った。

輸液	メイロン量	試験項目	開始時	4時間	24時間	48時間	72時間
生理食塩液	5mL	外観 pH 定量 (%)	無色澄明 8.54 100	変化なし 8.26 96	変化なし 8.30 93	変化なし 8.30 88	変化なし 8.32 84
	20mL	外観 pH 定量 (%)	無色澄明 8.23 100	変化なし 8.24 94	変化なし 8.27 90	変化なし 8.52 87	変化なし 8.37 81
ソリタ-T3号輸液	5mL	外観 pH 定量 (%)	無色澄明 8.14 100	変化なし 8.15 97	変化なし 8.19 95	変化なし 8.31 89	変化なし 8.31 84
	20mL	外観 pH 定量 (%)	無色澄明 8.20 100	変化なし 8.22 96	変化なし 8.23 94	変化なし 8.62 88	変化なし 8.51 81
5%ブドウ糖液	5mL	外観 pH 定量 (%)	無色澄明 8.33 100	変化なし 8.42 98	変化なし 8.40 95	変化なし 8.45 89	変化なし 8.42 85
	20mL	外観 pH 定量 (%)	無色澄明 8.37 100	変化なし 8.30 99	変化なし 8.32 94	変化なし 8.54 92	変化なし 8.35 84

定量値は開始時の量を 100%として表した。

※製造販売承認承継時 (2018年12月) に入手した情報であり、配合薬品の販売名は試験当時の名称を記載している (販売名変更や販売中止になっていることがある)。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照

※本剤は輸液以外の薬剤とは別経路で投与すること。患者の血圧の変化に応じて本剤の投与速度を適宜調節する必要がある。(「VIII. 11. 適応上の注意 (14.1)」の項参照)

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

5バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス、ゴム栓：ブチルゴム

天面キャップ：ポリプロピレン、キャップ巻き締め部：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

フィルター通過性試験

本剤 500 μg を各輸液 100mL 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）：2.5 μg/0.5mL/分（0.05 μg/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 μm
（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、ポジダインナイロン 66 製、ポアサイズ 0.2 μm
（エンドトキシン除去性能：有）

輸液	フィルタ	項目	フィルター通過前	フィルター通過後				
				10分	1時間	2時間	4時間	6時間
生理食塩液	①	外観 定量 (%)	無色澄明 100	変化なし 97	変化なし 98	変化なし 101	変化なし 102	変化なし 103
	②	外観 定量 (%)	無色澄明 100	変化なし 95	変化なし 98	変化なし 102	変化なし 102	変化なし 103
ソリタ-T3号輸液	①	外観 定量 (%)	無色澄明 100	変化なし 92	変化なし 97	変化なし 98	変化なし 96	変化なし 98
	②	外観 定量 (%)	無色澄明 100	変化なし 90	変化なし 95	変化なし 96	変化なし 95	変化なし 96
5%ブドウ糖液	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	変化なし 103
	②	外観 定量 (%)	無色澄明 100	変化なし 27	変化なし 85	変化なし 91	変化なし 95	変化なし 94

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。

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。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○下記における外科手術時の低血圧維持

高血圧症または軽度の虚血性心疾患を合併する場合

○外科手術時の異常高血圧の救急処置

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常成人には本品 1 バイアル（アルプロスタジルとして 500 μg）を輸液 100mL に溶解し毎分 5～10 μg（0.1～0.2 μg/kg/分）の注入速度で点滴静注を開始する。血圧の下降に注意しながら目的とする血圧まで下げ、以後それを維持できる点滴速度に調節する。低血圧を維持するためには通常毎分 2.5～10 μg（0.05～0.2 μg/kg/分）を必要とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

- ①単純子宮摘出術 6 例、広汎子宮摘出術 8 例に本剤の持続静注による 60 分間の低血圧麻酔を試み、あわせて循環動態を詳細に検討した。その結果、本剤 0.03~0.37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ (平均 0.13 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) の投与量で約 30%の血圧の下降が得られ、同時に肺動脈圧、中心静脈圧、肺動脈楔入圧も低下し、前負荷、後負荷ともに調和よく低下することが示された。また、低血圧中に心機能、肺内ガス交換、酸塩基平衡、組織代謝が安定していることを確認し、低血圧麻酔への有用性が示唆された¹⁾。
- ②乳房切断術症例 20 例に本剤 0.07~0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ (平均 0.106 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) の速度で点滴静注し、収縮期血圧を 82mmHg まで下降させたところ、出血量は有意に減少した。あわせて低血圧麻酔中の腎機能状態を詳細に検討したところ、血圧の低下にもかかわらず腎血流量は維持され、尿量、Na 排泄量も保持されることを認めた²⁾。

通常、低血圧麻酔は覚醒時収縮期血圧の 70%までを目標に下降させるといわれており、これらの成績から本剤は 0.05~0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与量により低血圧麻酔が可能と考えられた。

(注) 本剤の用法又は用量は、「通常成人には本品 1 パイアル (アルプロスタジルとして 500 μg) を輸液 100mL に溶解し毎分 5~10 μg (0.1~0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) の注入速度で点滴静注を開始する。血圧の下降に注意しながら目的とする血圧まで下げ、以後それを維持できる点滴速度に調節する。低血圧を維持するためには通常毎分 2.5~10 μg (0.05~0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) を必要とする。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ①高血圧症又は虚血性心疾患合併患者の低血圧麻酔及び術中異常高血圧患者 322 例を対象に、トリメタファン及び非投与群を対照として比較臨床試験を行った。本剤は、0.05~0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の速度で点滴静注を行った^{注)}。有効性として血圧下降・出血量減少、調節性として調節のしやすさ及び安全性として心電図所見・尿量維持、特に高血圧性心疾患又は虚血性心疾患を合併する患者については心電図所見を中心に安全性が確認され、これらを総合評価した本剤の有用率は、高血圧合併例では 61% (40/66 例)、虚血性心疾患合併例では 63% (25/40 例)、術中異常高血圧例では 63% (36/57 例) であった。副作用は、7.4% (12/163 例) にみられ、発現した副作用は血管炎 11 例、タキフィラキシー 1 例であった³⁾。

注) 本剤の用法及び用量は、「通常成人には本品 1 パイアル (アルプロスタジルとして 500 μg) を輸液 100mL に溶解し毎分 5~10 μg (0.1~0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) の注入速度で点滴静注を開始する。血圧の下降に注意しながら目的とする血圧まで下げ、以後それを維持できる点滴速度に調節する。低血圧を維持するためには通常毎分 2.5~10 μg (0.05~0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) を必要とする。」である。

- ②低血圧麻酔を必要とし、虚血性心疾患又は高血圧性心疾患合併患者 86 例を対象に、非投与群を対照として比較臨床試験を行った。本剤は、0.1~0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の速度で点滴静注を開始し、0.05~0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲で調節した。その結果、有効性、安全性及び調節性などを総合評価した本剤の有用率は 78.0% (32/41 例) であった。副作用は、7.3% (3/41 例) にみられ、発現した副作用は、投与部位の発赤、接合部調律及び ST 低下/上昇が各 1 例であった⁴⁾。

- ③比較臨床試験を含む臨床試験 350 例において、低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80% (187/234 例)、出血量減少の有効率は 70% (160/230 例)、術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83% (96/116 例) であった。副作用は 10.8% (38/352 例) にみられ、主な副作用は血管炎 23 件、ST 低下 4 件、頻脈 4 件及び不整脈 4 件であった。

〈血圧下降の有効率〉

適 応		効 果				計	有効率
		有 効	やや有効	無 効			
低血圧麻酔	高 血 圧 症	104	16	7	127	82%	
	虚血性心疾患	83	24	0	107	78%	
	計	187	40	7	234	80%	
術中異常高血圧対処		96	16	4	116	83%	

〈出血量減少の有効率〉

適 応		効 果			計	有効率
		少 量	普 通	多 量		
低血圧麻酔	高血圧症	84	38	1	123	68%
	虚血性心疾患	76	30	1	107	71%
	計	160	68	2	230	70%

〈総合評価〉

適 応		効 果	極めて有用	有用	やや有用	無用	極めて好ましくない	合計	有用以上
			低血圧麻酔	高血圧症	11	73	34		
	虚血性心疾患	12	68	24	2	1	107	75%	
	計	23	141	58	9	3	234	70%	
術中異常高血圧対処			14	70	26	6	0	116	72%

〈臨床試験別総合評価〉

低血圧麻酔	極めて有用	有用	やや有用	無用	極めて好ましくない	合計	有用以上
比較臨床試験① ³⁾	10	55	31	8	2	106	61%
比較臨床試験② ⁴⁾	5	27	8	0	1	41	78%
一般臨床試験 ^{5~11)}	5	38	16	1	0	60	72%
統一臨床試験① ¹²⁾	0	12	2	0	0	14	86%
統一臨床試験② ¹³⁾	3	9	1	0	0	13	92%
合 計	23	141	58	9	3	234	70%

術中異常高血圧対処	極めて有用	有用	やや有用	無用	極めて好ましくない	合計	有用以上
比較臨床試験① ³⁾	7	29	16	5	0	57	63%
一般臨床試験 ^{5~7,9,11)}	3	20	6	1	0	30	77%
統一臨床試験① ¹²⁾	1	13	2	0	0	16	88%
統一臨床試験② ¹³⁾	3	8	2	0	0	13	85%
合 計	14	70	26	6	0	116	72%

2) 安全性試験

本剤は、臨床的に長期投与されることはないので、長期投与試験は実施しなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

●使用成績調査

全国の医療機関 186 施設より 1,818 例の症例を収集した。「低血圧麻酔」の有効性解析対象症例 1,099 例における有用率は 82.4% (906/1,099 例) であり、「術中異常高血圧」の有効性解析対象症例 338 例における有用率は 80.8% (273/338 例) と、どちらも承認時を上回っていた。一方、安全性解析対象症例は「低血圧麻酔」と「術中異常高血圧」の合計 1,818 例中 117 例 127 件に副作用が認められ、副作用発現率は 6.4%であった。主な副作用は、投与部位の静脈炎 59 件 (3.2%)、頻脈 15 件 (0.8%)、低酸素血症 13 件 (0.7%)、血圧低下 12 件 (0.7%)、心電図の変化 7 件 (0.4%)、不整脈 4 件 (0.2%) 等であり、重篤なものはなかった。¹⁴⁾

●再審査結果

1991 年 6 月に再審査申請を行った結果、1992 年 12 月に『薬事法第 14 条第 2 項各号

(承認拒否事由)のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

一般名：ニトログリセリン、ニトロプルシドナトリウム水和物、ニカルジピン塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

血管平滑筋及び血小板のプロスタノイド受容体に作用し、細胞内の cAMP を増加させることで血管弛緩作用及び血小板凝集抑制作用を示す^{15,16)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血圧低下作用

①麻酔下のイヌに PGE₁ を静脈内持続投与 (7.9 μg/kg/分及び 3~4 μg/kg/分) すると、速やかな血圧低下が認められ、投与中も低血圧状態を維持した。また投与終了後の低血圧からの回復も速やかであった^{17,18)}。

②麻酔下の成人に PGE₁ を静脈内持続投与 (0.13 μg/kg/分) すると、速やかな血圧低下が認められ、投与中も低血圧状態を維持した¹⁾。

2) 術中出血量に対する作用

①麻酔下のイヌに PGE₁ を静脈内持続投与 (1 μg/kg/分) し低血圧麻酔とした群は、非低血圧麻酔群に対して、有意に出血量が低下した¹⁹⁾。

②麻酔下の成人に PGE₁ を静脈内持続投与 (0.106 μg/kg/分) し低血圧麻酔とした群は、非低血圧麻酔群に対して、有意に出血量が低下した²⁾。

3) 末梢血管拡張作用

麻酔下のイヌに PGE₁ を静脈内持続投与 (7.9 μg/kg/分及び 0.2~1.0 μg/kg/分) すると、全末梢血管抵抗が減少し、血流量は増加した^{17,20)}。

4) 臓器に対する影響

①心臓

・麻酔下のイヌに PGE₁ を静脈内持続投与 (3~4 μg/kg/分) すると、心拍出量に有意な変化は認められなかった¹⁸⁾。また PGE₁ の投与 (7.9 μg/kg/分) は triple product (収縮期血圧×心拍数×駆血時間) と左冠血流量との比を有意に増加させたことから、心筋における酸素の需要・供給バランスを維持すると考えられた¹⁷⁾。

・麻酔下の成人に PGE₁ を静脈内持続投与 (0.13 μg/kg/分) し低血圧麻酔とした時、心拍数は有意な変化を示さなかったが、左室仕事係数は有意に低下した¹⁾。

②腎臓

・麻酔下のイヌに PGE₁ を静脈内持続投与 (1 μg/kg/分) し低血圧麻酔とした時、左腎動脈の血流量は増加する傾向を示した¹⁹⁾。

・麻酔下の成人に PGE₁ を静脈内持続投与 (0.106 μg/kg/分) し低血圧麻酔とした時、尿量や Na 排泄量、尿中ナトリウム排泄率、腎血漿血流量が有意に増加したことから、腎機能は保持されていると考えられた²⁾。

③脳

・麻酔下のイヌに PGE₁ を静脈内持続投与 (5.6 μg/kg/分) し低血圧麻酔とした時、脳圧は有意に低下したが、脳酸素消費量の変化は認められなかった²¹⁾。

・意識下及び浅い全身麻酔下の成人に PGE₁ を静脈内持続投与 (0.2 μg/kg/分) した時、脳脊髄液圧への影響は少なかった²²⁾。

④肝臓

麻酔下のイヌに PGE₁ を静脈内持続投与 (3~4 μg/kg/分) し低血圧麻酔とした時、全肝血流量に大きな変化は認められなかった¹⁸⁾。

⑤肺

麻酔下の成人に PGE₁ を静脈内持続投与 (0.13 μg/kg/分) し低血圧麻酔とした時、肺動脈圧及び肺動脈楔入圧は有意に低下した²⁾。

5) 凝固・線溶系への影響

麻酔下の成人に PGE₁ を大腿静脈より持続投与 (0.19±0.05 μg/kg/分) し低血压麻酔とした時、血小板凝集抑制作用は認められたが、投与終了後速やかに回復し、凝固・線溶系への影響は認められなかった²³⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 手術患者

手術患者 6 例に平均 0.116μg/kg/分^{注)} を静脈内持続投与し、動脈血を採取して RIA 法により血漿中濃度を測定すると、PGE₁ 濃度は投与前値 214±25pg/mL から投与開始 2.5 分後には 408±55pg/mL と有意に上昇し、その後平均 400pg/mL を維持し、投与終了 2.5 分後には 277±125pg/mL と急速に低下した²⁴⁾。

2) ICU 患者

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^{注)} 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) にて測定すると、肺動脈血は 916pg/mL、末梢動脈血は 172pg/mL であった。また、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²⁵⁾。

3) 健康成人

〈外国人データ〉

健康成人に PGE₁ 60 μg^{注)} 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、投与終了 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²⁶⁾。

注) 本剤の承認用量は、「通常成人には本品 1 パリアル (アルプロスタジルとして 500μg) を輸液 100mL に溶解し毎分 5~10μg (0.1~0.2μg/kg/分) の注入速度で点滴静注を開始する。血圧の下降に注意しながら目的とする血圧まで下げ、以後それを維持できる点滴速度に調節する。低血圧を維持するためには通常毎分 2.5~10μg (0.05~0.2μg/kg/分) を必要とする。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

〈外国人データ〉

健康成人に PGE₁ 60 μg を 2 時間静脈内持続注入したとき、半減期は 0.2 分 (α 相) と 8.2 分 (β 相) であった²⁶⁾。

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

〈外国人データ〉

心カテーテル中の 3 例に ³H-PGE₁ 0.03ng/kg/分を静脈内投与した実験では全血代謝クリアランス率は 2,686±654L/日/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²⁷⁾。

注) 本剤の承認用量は、「通常成人には本品 1 バイアル (アルプロスタジルとして 500 μ g) を輸液 100mL に溶解し毎分 5~10 μ g (0.1~0.2 μ g/kg/分) の注入速度で点滴静注を開始する。血圧の下降に注意しながら目的とする血圧まで下げ、以後それを維持できる点滴速度に調節する。低血圧を維持するためには通常毎分 2.5~10 μ g (0.05~0.2 μ g/kg/分) を必要とする。」である。

- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈動物データ〉 (ラット)

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、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²⁸⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

〈動物データ〉 (ラット)

妊娠 (16 日目) 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、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・ ^{14}C -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²⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

〈動物データ〉 (ラット)

哺育中ラットに ^3H -PGE₁・CD を 0.8 μ g/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²⁹⁾。

(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

〈動物データ〉 (ラット)

雄性ラットに ^3H -PGE₁・ ^{14}C -CD を静脈内投与したとき、投与 5 分後の ^3H の臓器内放射能分布は、肝臓 16.8%、小腸 6.0%、腎臓 5.6%、大腸 1.7%であり、 ^{14}C の臓器内放射能分布は、肝臓 3.7%、腎臓 3.1%、小腸 3.0%、大腸 2.1%であった。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は認められない²⁸⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

〈*in vitro* データ〉

ヒト血清 : 92.6 \pm 0.09% (2.82 \times 10⁻⁸M *in vitro* 平衡透析法)³⁰⁾

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 0.8 μ g/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²⁹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈動物データ〉(ラット)

雄性ラットに³H-PGE₁・¹⁴C-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²⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

15位の水酸基を酸化しケト基とする prostaglandin 15-hydroxy dehydrogenase は心臓、脳、肝臓、腎臓、胎盤等、生体内に広く分布するが、特に肺臓に豊富に存在する。13位の二重結合を還元する prostaglandin- Δ^{13} -reductase もやはり生体内に広く分布する。

〈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 μ 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 フェリシアニド還元酵素活性を測定したところ、いずれの投与量においても薬物代謝酵素活性の有意な変動は認められなかった²⁹⁾。

(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活性比、存在比率

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³¹⁾。

7. 排泄

〈動物データ〉(ラット)

雄性ラットに³H-PGE₁・¹⁴C-CDを静脈内投与したとき、投与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は代謝を受けずに、そのままの形で92~98%が尿中に排泄され、糞中への排泄は0.4%以下であった²⁸⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

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60 μ g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³²⁾。

直接血液灌流：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重症の動脈硬化症及び心あるいは脳に高度な循環障害のある患者[低血圧により症状が悪化

するおそれがある。]

- 2.2 重症の肝疾患、腎疾患のある患者 [低血圧により症状が悪化するおそれがある。]
- 2.3 非代償性の高度の出血、ショック状態及び呼吸不全の患者、未治療の貧血患者 [低血圧により症状が悪化するおそれがある。]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1～2.3 本剤に特異的な注意ではなく、麻酔時の低血圧維持に共通の注意とした。
- 2.1 重症の動脈硬化症の場合には、もともと動脈の狭窄があるので、生体は血圧を高め維持し循環を保っている。血圧が低下すると、狭窄の程度によっては血流が維持できなくなることがあると考えられ、降圧作用が強くあらわれた場合、虚血症状を示す可能性がある。脳外傷、脳血栓等、脳に病的変化があるときには、脳の血流自己調節機能が障害されていることがあり、全身血圧を低下させるとそれに比例して脳の血流が悪化することがある。冠血流は脳血流ほど自己調節機能が有効に働いていないため、平均大動脈圧が低下すれば冠血流の低下が予想される。特に、冠疾患を有する患者では低血圧麻酔前後の急激な血圧変動により心筋酸素消費量及び心仕事量の増加を起し、心筋虚血、心筋梗塞が生じることがありうる。
- 2.2 重症な肝疾患、腎疾患のある患者は術中に低血圧にすることにより、血流が悪くなり障害が増悪する危険性があるため設定した。なお、「重症」の肝疾患、腎疾患とは、例えば肝不全、腎不全等が考えられる。
- 2.3 非代償性の高度の出血、ショック状態では、循環血液量が減少しているため、既に低血圧状態にある。呼吸不全の場合には肺のガス交換能が低下しており、低血圧麻酔によりさらに悪化するおそれがある。未治療の貧血患者では組織への酸素供給が低血圧麻酔によりさらに不足するおそれがある。
- 2.4 本剤には子宮収縮作用が認められているため設定した。(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦 (9.5)」の項参照)
- 2.5 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、同一成分である「プロスタンディン注射用 20 μg」でアナフィラキシーの副作用報告がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の作用には個人差があるので血圧を頻回に測定するとともに、患者の全身状態を十分に管理しながら慎重に投与すること。
- 8.2 低血圧を必要とする手術では ECG、導尿等により心機能や腎機能を監視すること。
- 8.3 呼吸抑制があらわれることがあるので、呼吸管理に注意すること。
- 8.4 本剤の過剰投与により著明な低血圧をきたした場合には本剤の投与を中止して、麻酔を浅くし、体位変換、気道内圧の減少等の処置を行うこと。また、その他の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。
- 8.5 術後は患者の血圧が完全に回復するまで管理を行うこと。

(解説)

- 8.1～8.5 本剤に特異的な注意ではなく、薬剤による低血圧維持に共通の注意であり、同効薬を参考にした。
- 8.3 低血圧麻酔を行う場合は、気道が完全に確保され、適正な換気が維持されている必要がある。ところが血管拡張剤による低血圧麻酔では、低酸素性肺血管収縮反応の抑制により肺胞死腔の上昇が起こるため、特に麻酔中の呼吸管理に注意する必要がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 心不全のある患者

心不全の増強傾向があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

9.1.2 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³³⁾。

9.1.3 ステロイド服用中の患者

急性副腎不全を起こすおそれがある。

9.1.4 衰弱患者

状態が悪化するおそれがある。

(解説)

9.1.1 頻脈、不整脈、心電図異常等、心不全の増強が現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。血圧低下等により冠血流と心臓の仕事量のバランスがくずれたり、末梢・肺血管開大による血流増加により心臓の負荷が増大すること等が考えられる。

9.1.2 動物実験においてウサギ耳静脈より PGE₁ を 0.79 μg/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。

9.1.3～9.1.4 本剤に特異的な注意ではなく、麻酔時の低血圧維持に共通の注意とした。

9.1.3 ステロイドを長期服用中の患者は副腎皮質の萎縮と機能不全に陥っていることがあり、そのような患者の血圧を過度に低下させると、術中・術後急性副腎不全及びショック等の症状の誘因になったり、悪化させたりすることがある。

9.1.4 衰弱患者では腎機能、肝機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要である。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。アルプロスタジルには子宮収縮作用が認められている³⁴⁾。[2.4 参照]

(解説)

9.5 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 2×10⁻⁸～10⁻⁵g/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。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 (2.3)」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 小児（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ことから設定した。一般に小児では、基礎代謝が高く、細胞外液量が多く、効果器官の反応性が鈍いことにより、効果発現に大量の薬物を必要とする。一方、幼若なほど薬物の代謝、排泄速度は遅いので、過量投与の危険性が常に存在する。また、各臓器の組織学的、機能的成熟度にも差があり、麻酔薬に対する反応も複雑である。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 高齢者では腎機能、肝機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい

傾向があり、一般的に医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要である。また、心不全の患者では慎重に投与することになっており、高齢者では心機能が低下している症例が多いため注意が必要である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック（頻度不明）

(解説)

11.1.1 重篤なショック等の副作用報告があり、原因としては本剤の血管拡張作用による末梢での血液貯留、及び冠動脈のスパズムによる一過性の心筋虚血が考えられる。このような症状・所見が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5～10%未満	5%未満	頻度不明
循環器		心電図異常（ST上昇・低下、T波逆転・平低化）、頻脈、不整脈	低血圧
注射部	静脈炎		
肝臓			AST・ALTの上昇等
その他		タキフィラキシー	尿量減少、PaO ₂ 低下

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
 (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	352例	1818例	2170例
副作用発現症例数 (%)	38例 (10.80)	117例 (6.44)	155例 (7.14)
副作用発現件数	41件	127件	168件
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
視覚・前庭障害	—	1例 (0.06)	1例 (0.05)
耳鳴	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
消化管障害	—	1例 (0.06)	1例 (0.05)
嘔吐	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
肝臓・胆管系障害	—	4例 (0.22)	4例 (0.18)
肝機能異常	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
肝機能障害	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
肝機能低下	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
AST (GOT) 上昇	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
ALT (GPT) 上昇	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
代謝・栄養障害	—	1例 (0.06)	1例 (0.05)
低カリウム血症	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
心・血管障害 (一般)	7例 (1.99)	19例 (1.05)	26例 (1.20)
ST上昇	1件 (0.28)	2件 (0.11)	3件 (0.14)
ST低下	4件 (1.14)	4件 (0.22)	8件 (0.37)
T波逆転	1件 (0.28)	1件 (0.06)	2件 (0.09)
T平低化	2件 (0.57)	—	2件 (0.09)
血圧上昇	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
低血圧	—	9件 (0.50)	9件 (0.41)
血圧低下	—	3件 (0.17)	3件 (0.14)
心拍数・心リズム障害	8例 (2.27)	20例 (1.10)	28例 (1.29)
徐脈	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
上室性頻脈	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
頻脈	4件 (1.14)	13件 (0.72)	17件 (0.78)
洞性頻脈	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
不整脈	4件 (1.14)	4件 (0.22)	8件 (0.37)
呼吸器系障害	—	13例 (0.72)	13例 (0.60)
気管支分泌過多	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
低酸素血 (症)	—	13件 (0.72)	13件 (0.60)
泌尿器系障害	—	3例 (0.17)	3例 (0.14)
尿量減少	—	3件 (0.17)	3件 (0.14)
女性生殖 (器) 障害	1例 (0.28)	—	1例 (0.05)
子宮収縮	1件 (0.28)	—	1件 (0.05)
一般的全身障害	1例 (0.28)	3例 (0.17)	4例 (0.18)
タキフィラキシー	1件 (0.28)	1件 (0.06)	2件 (0.09)
低体温	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
体温上昇	—	1件 (0.06)	1件 (0.05)
適用部位障害	23例 (6.53)	59例 (3.25)	82例 (3.78)
血管炎	7件 (1.99)	16件 (0.88)	23件 (1.06)
静脈炎	16件 (4.55)	43件 (2.37)	59件 (2.72)

(再審査終了時の集計)

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
市販後の使用成績調査 1,818 例における背景別副作用発現率は次の通りである¹⁴⁾。

		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		1818	117	6.4%	—	
性 別	男	876	53	6.1%	N.S.	
	女	942	64	6.8%		
年 齢	15 歳未満	7	0	0.0%	N.S.	
	15～39 歳	150	6	4.0%		
	40～64 歳	1001	68	6.8%		
	65 歳以上	660	43	6.5%		
使用目的	①低血圧麻酔	1099	82	7.5%	N.S.	
	②術中異常高血圧	338	20	5.9%		
	①+②	381	15	3.9%	—	
基礎疾患	新生物	916	58	6.3%	N.S.	
	脳血管障害	320	24	7.5%		
	消化器	83	2	2.4%		
	循環器	144	6	4.2%		
	筋・骨格	129	11	8.5%		
	泌尿・生殖	20	2	10.0%		
	その他	206	14	6.8%		
合併症	無	1084	53	4.9%	*	
	有	725	64	8.8%		
	不 明	9	0	0.0%	—	
	内 訳	肝 臓	186	9	4.8%	—
		腎 臓	135	18	13.3%	
		血 液	89	5	5.6%	
		胃 腸	45	4	8.9%	
		呼吸器	135	13	9.6%	
		脳	124	16	12.9%	
その他	264	29	11.0%			
平 均 投与速度	0.05 μ g/kg/分未満	527	28	5.3%	N.S.	
	0.05～0.20 μ g/kg/分未満	1142	83	7.3%		
	0.20 μ g/kg/分以上	122	5	4.1%		
	不 明	27	1	3.7%	—	

N.S. : 有意差なし、* : $p < 0.05$

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬物調製時の注意

本剤は輸液以外の薬剤とは別経路で投与すること。患者の血圧の変化に応じて本剤の投与速度を適宜調節する必要がある。

(解説)

14.1 本剤は患者の血圧降下の推移をみながら、適切な速度で投与を行う必要がある。従って、他剤と混合して投与すると、本剤もしくは他剤の適切な投与速度を維持することが困難になるため設定した。

12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない
- (2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁴⁾

- 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輸精管標本の神経刺激及び経壁刺激による反応は低濃度で抑制、高濃度で増強が認められた(*in vitro*)。
- 8) α -cyclodextrin には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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験 (LD₅₀、mg/kg)³⁵⁾

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

()内は 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 μg、10 μg、100 μg、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³⁶⁾。

- ② 雌雄ビーグル犬に PGE₁・CD を PGE₁ として 1ng、10 ng、100 ng、1 μ g/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 1 μ g/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³⁷⁾。

2) 慢性毒性試験

ラットに PGE₁・CD を PGE₁ として 1 μ g、10 μ g、50 μ g、100 μ g 及び 1mg/kg を 180 日間腹腔内に連続投与した試験で、10 μ g/kg 以上の投与群で A/G 比の低下、100 μ g/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³⁸⁾。

(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³⁹⁾。

(4) がん原性試験

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

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

交配前、交配期間中の雌雄ラット及び妊娠初期の母体に 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⁴⁰⁾。

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⁴¹⁾。

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⁴²⁾。

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、出産児の外表異常も認められなかった。哺育期間中の観察でも異常は認められなかった。出生時の児の体重、生後 4 日目までの死亡率等において影響はみられず、離乳以後も順調に発育した⁴³⁾。

(6) 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³⁵⁾。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

ラット亜急性毒性試験（静脈内及び腹腔内投与、30日間）、イヌ亜急性毒性試験（動脈内持続投与6時間/日、30日間）及びラット慢性毒性試験（腹腔内投与、180日間）の休薬試験において、体重減少をはじめモルヒネ型ならびにバルビタール型禁断症状は全く認められなかったこと、本剤の血中半減期（動脈内投与0.39分、静脈内投与0.33分）が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³⁵⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：プロスタンディン点滴静注用 500 μg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アルプロスタジル アルファデクス 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プロスタンディン注射用 20 μg、プロスタンディン軟膏 0.003%

同効薬：ニトログリセリン、ニトロプルシドナトリウム水和物、ニカルジピン塩酸塩、
ジルチアゼム塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1979年8月27日：日本

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 注射用プロスタンディン 500	1987年3月31日	16200AMZ00435	1987年8月28日	1987年9月21日
販売名変更 プロスタンディン 点滴静注用500 μg	2012年2月2日	22400AMX00135	2012年6月22日	—
製造販売承認 承継	2018年12月1日			2018年12月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1992年12月2日

『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

11. 再審査期間

4年：1987年3月31日～1991年3月30日（再審査終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準記載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
プロスタンディン 点滴静注用500 μ g	2190402D2092	2190402D2092	103617602	620361701

14. 保険給付上の注意

プロスタンディン点滴静注用 500 μ g の薬価基準記載に伴う取扱いについて

外科手術時の低血圧維持・外科手術時の異常高血圧の救急処置においては、既に他の薬剤が用いられており一般的に特に本剤を用いる必然性はないが、本剤の作用上の特徴等を踏まえ、保険診療上は、術前から、高血圧症を合併する場合であって腎機能障害若しくは肝機能障害を有する場合、又は軽度の虚血性心疾患を合併する場合における外科手術時の低血圧維持に限り本剤の使用を認めるものであること。

昭和62年（1987年）8月28日 保険発第58号 厚生省保険局医療課長通知

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 吉嶺 孝和 他：麻酔，1981；30（7）：664-671 [PGE0810067]
- 2) 大谷 英祥 他：臨床麻酔，1981；5：1291-1298 [PGE0810192]
- 3) 後藤 文夫 他：麻酔，1983；32（2）：199-212 [PGE0830095]
- 4) 山村 秀夫 他：麻酔，1987；36（4）：527-541 [PGE0870080]
- 5) 富永 昌宗 他：現代医療，1982；14（8）：1631 [PGE0820238]
- 6) 後藤 文夫 他：現代医療，1982；14（8）：1637 [PGE0820239]
- 7) 平出 薫 他：現代医療，1982；14（9）：1823-1828 [PGE0820085]
- 8) 金子 敏雄 他：現代医療，1982；14（10）：1978-1980 [PGE0820088]
- 9) 土肥 修司 他：現代医療，1982；14（10）：1981-1986 [PGE0820089]
- 10) 武谷 敬之 他：現代医療，1982；14（10）：1987-1993 [PGE0820091]
- 11) 森口 英男 他：現代医療，1982；14（10）：1994-2001 [PGE0820093]
- 12) 大谷 英祥 他：現代医療，1984；16（2）：867-871 [PGE0840110]
- 13) 畔 政和 他：現代医療，1984；16（2）：883 [PGE0840302]
- 14) 汐見 昌夫 他：日本麻酔・薬理学会誌，1994；suppl-2：24-28 [PGE0840304]
- 15) 福田 悟：日本臨床麻酔学会誌，1992；12（4）：528-533 [PGE0920157]
- 16) 山本 尚三 他：プロスタグランジン研究法（上），1986；35
- 17) 福崎 誠 他：麻酔，1982；31（4）：364-372 [PGE0820003]
- 18) 後藤 敏子 他：麻酔，1982；31（5）：452-457 [PGE0820002]
- 19) 渡辺 仁 他：麻酔，1982；31（8）：820-824 [PGE0820064]
- 20) 川崎 晃義 他：応用薬理，1979；17（6）：1043-1060 [PGE0790079]
- 21) 松前 孝幸 他：麻酔，1984；33（8）：832-836 [PGE0840040]
- 22) 斎藤 重行 他：麻酔，1984；33（9）：947-952 [PGE0840027]
- 23) 岡本 一聖 他：現代医療，1982；14：2204-2208 [PGE0820238]
- 24) 大谷 英祥 他：臨床麻酔，1982；6（6）：667-672 [PGE0820238]

- 25) 荒井 賢一：麻酔，1995；44（4）：536-541 [PGE0950305]
- 26) Cawello W. et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol，1994；46（3）：275-277 [PGE0940067]
- 27) Golub M. et al.：J. Clin. Invest，1975；56（6）：1404-1410 [PGE0750002]
- 28) 宮本 積 他：現代医療，1978；10（5）：589-604 [PGE0780002]
- 29) 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
- 30) Judis J.：J.Pharm.Sci，1981；70（8）：945-946 [PGE0810009]
- 31) 丸石製薬社内資料：代謝物の薬理活性
- 32) Cawello W. et al.：VASA，1999；28（54）：17-19 [PGE0990234]
- 33) Chiang T.S. et al.：Arch.Ophthal，1972；88（4）：418-420 [PGE0720025]
- 34) 川崎 晃義 他：応用薬理，1979；17（5）：859-880 [PGE0790046]
- 35) 松岡 康夫 他：現代医療，1978；10（6）：705-717 [PGE0780047]
- 36) 松岡 康夫 他：現代医療，1978；10（7）：869-907 [PGE0780048]
- 37) 松岡 康夫 他：現代医療，1978；10（9）：1217-1248 [PGE0780049]
- 38) 松岡 康夫 他：現代医療，1978；10（8）：1091-1121 [PGE0780050]
- 39) 社内資料：変異原性試験
- 40) 市川 祐三 他：現代医療，1978；10（6）：719-737 [PGE0780051]
- 41) 市川 祐三 他：現代医療，1978；10（7）：909-927 [PGE0780053]
- 42) 市川 祐三 他：現代医療，1978；10（8）：1083-1090 [PGE0780055]
- 43) 市川 祐三 他：現代医療，1978；10（7）：928-945 [PGE0780054]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

「プロスタンディン点滴静注用 500μg」は海外では発売されていないが、適応症の異なる同一成分薬の「プロスタンディン注射用 20μg」は発売されている。（2012年7月現在）

〈参考〉

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 プロスタンディン 注射用 20μg	（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 （アンプル品 は中止）
注射用 プロスタンディン500 プロスタンディン 点滴静注用 500μg	PBP （販売名変更）	1987年3月 2012年2月	1987年9月 2012年7月	500μg/Vial	
台湾	Promostan	PAOD VR	1982年4月 1985年2月		1985年5月
韓国	東亞 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
国名	販売名	適応	承認年月	発売年月	含量
ブラジル	Prostavasin	PAOD	1999年3月	2000年	20µg/A
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	Prostavasin	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	Prostavasin	PAOD	2005年3月	2007年	20µg/A
リビア	Prostavasin	PAOD	2005年8月	2004年	20µg/A
サウジアラビア	Prostavasin	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：Prostavasin・Vasaprostan〔UCB〕、Sugiran・Vasoprost〔Esteve〕、
Alprostar〔Recordati〕、Promostan〔中国化学製薬（CCPC）〕、
東亜 Prostandin〔東亜（Dong-A）製薬〕

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

○下記における外科手術時の低血圧維持

高血圧症または軽度の虚血性心疾患を合併する場合

○外科手術時の異常高血圧の救急処置

6. 用法及び用量

通常成人には本品 1 バイアル（アルプロスタジルとして 500 µg）を輸液 100mL に溶解し毎分 5～10 µg（0.1～0.2 µg/kg/分）の注入速度で点滴静注を開始する。血圧の下降に注意しながら目的とする血圧まで下げ、以後それを維持できる点滴速度に調節する。低血圧を維持するためには通常毎分 2.5～10 µg（0.05～0.2 µg/kg/分）を必要とする。

2. 海外における臨床支援情報

米国での適応*は「ED の治療」のため、添付文書には「女性および小児には適応がない」と記載されている。（edex® (alprostadil for injection) : Endo Pharmaceuticals Inc. 2022 年 7 月）

*本剤と同成分ではあるが、含量が異なる。

妊婦に関する記載

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。アルプロスタジルには子宮収縮作用が認められている³⁴⁾。[2.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

