

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（1998年9月）に準拠して作成

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品

プロスタグランジンE₁製剤

日本薬局方 アルプロスタジル注射液

リプル[®]キット[®]注10 μ g
Liple[®] Kit INJECTION

剤形	注射剤
規格・含量	1シリンジ(2mL)中 日局 アルプロスタジル 10 μ 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：2005年2月24日 薬価基準収載年月日：2005年7月8日 発売年月日：2005年8月29日
開発・製造・輸入・発 売・提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL. FAX.

本IFは2009年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
15. その他	9
II. 名称に関する項目	
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	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	5
2. 物理化学的性質	5
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	6
5. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 注射剤の調製法	7
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	7
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	8
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
8. 電解質の濃度	8
9. 混入する可能性のある夾雑物	9
10. 生物学的試験法	9
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
12. 製剤中の有効成分の定量法	9
13. 力価	9
14. 容器の材質	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	11
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	16
2. 薬理作用	16
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	18
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 吸収	19
4. 分布	19
5. 代謝	20
6. 排泄	21
7. 透析等による除去率	21
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	22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
7. 相互作用	25
8. 副作用	26
9. 高齢者への投与	36
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	37
11. 小児等への投与	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37

13. 過量投与	37
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	37
15. その他の注意	38
16. その他	38

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	39
2. 毒性	40

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	42
2. 貯法・保存条件	42
3. 薬剤取扱い上の注意点	42
4. 承認条件	42
5. 包装	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	43
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
9. 薬価基準収載年月日	43
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	43
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	43
12. 再審査期間	44
13. 長期投与の可否	44
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	44
15. 保険給付上の注意	44

XI. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	46

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	47
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	48
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は既存のプロスタグランジン E₁ (PGE₁) 製剤の問題点を改良して PGE₁ の治療上の有効性をより高めるために、脂肪粒子を PGE₁ の担体として利用したリポ PGE₁ 製剤の新剤形医薬品であり、三菱ウェルファーマ(株)(現：田辺三菱製薬(株))と大正製薬(株)により共同開発されたものである。アルプロスタジル注射液(リポ PGE₁ 製剤)は既存の PGE₁ 製剤の問題点である肺での不活化を抑制し、さらに脂肪粒子が特に障害された血管に分布しやすい特性を有することから病変部位に効率よく PGE₁ を集積させ、少量でも優れた有効性を発揮する。アルプロスタジル注射液のアンプル剤(リプル注 5 μ g・10 μ g)は、1988年6月に承認を取得し、同年11月に発売を開始した。発売後、アルプロスタジル製剤として6,533例(成人対象疾患6,017例、新生児対象疾患516例)の使用成績調査を実施し、1992年9月に再審査申請を行った結果、1993年9月に薬事法第14条の2(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された(1993年9月8日付厚生省薬務局長通知)。また、1995年3月に「糖尿病における皮膚潰瘍の改善」、1998年6月に「経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善」について効能又は効果が追加承認され、現在に至っている。なお、「経上腸管膜動脈性門脈造影における造影能の改善」については1998年9月より2002年6月までの使用成績調査を実施し、2002年9月に再審査申請を行った結果、2008年12月に薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

リプルキット注 10 μ g は、あらかじめ薬液をシリンジ内に充填した製剤であり、薬液をアンプルからシリンジに採取する手間が省け、薬剤汚染や注射針の針刺し事故等の問題を改善する目的で新たに開発され、2005年2月に承認を取得した。

なお、キット製剤は「経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善」の承認を有していない。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) 本剤は微細な脂肪乳剤粒子中に PGE₁ を溶解したいわゆるリポ化(リポ PGE₁) 製剤であり、この脂肪粒子を PGE₁ の担体として利用したものである。すなわち微細な脂肪粒子が特に障害された血管などに分布しやすい特性をもつことにより、病変部位に効率よく PGE₁ を集積させることができ^{1,2)}、また生体内で不活性化されにくい³⁾ため、少量投与で優れた有効性を発揮する、いわゆる DDS (Drug Delivery System ; 薬物送達システム) の考えにより開発された製剤である。

このため、既存の PGE₁ 製剤の 1/4 ～ 1/8 の用量で同等以上の効果が認められる他^{4,5)}、投与時間の短縮(緩徐に静注も可能)^{6～9)}、注入局所での刺激性の低減化⁵⁾など臨床的有用性は高い。

- (2) 薬剤調製時間が短縮できる。
- (3) シリンジに製剤名、含量等が表示されているため薬剤の取り違い防止が期待できる。
- (4) 細菌汚染や異物混入のリスクを軽減できる。
- (5) 副作用の発現率

<参考>アルプロスタジル注射液(アンプル剤)の全効能における副作用発現状況の集計

成人対象疾患

承認時：総症例 1,285 例中 117 例(9.11%) 161 件の副作用が認められた。その主なものは血管痛 33 件(2.57%)、肝機能異常 16 件(1.25%)、注射部発赤 11 件(0.86%)等であった。

再審査終了時：市販後の使用成績調査において総症例 12,747 例中 472 例(3.70%) 788 件の副作用が認められた。その主なものは肝機能異常 107 件(0.84%)、嘔気 83 件(0.65%)、腹痛 83 件(0.65%)、発熱 42 件(0.33%)、血管痛 40 件(0.31%)等であった。

新生児対象疾患

承認時：総症例 89 例中 26 例(29.21%) 34 件の副作用が認められた。その主なものは無呼吸発作 11 件(12.36%)、下痢 7 件(7.87%)、発熱 5 件(5.62%)、低ナトリウム血症 5 件(5.62%)等であった。

再審査終了時：市販後の使用成績調査において総症例 516 例中 122 例(23.64%) 180 件の副作用が認められた。その主なものは無呼吸発作 63 件(12.21%)、発熱 51 件(9.88%)、低ナトリウム血症 18 件(3.49%)、下痢 14 件(2.71%)等であった。

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、喉頭浮腫、呼吸困難、チアノーゼ、血圧低下等)、意識消失、心不全(増強を含む)、肺水腫、間質性肺炎(増悪を含む)、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(新生児)があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

リプルキット注 10 μ g

(2) 洋名：

Liple Kit INJECTION

(3) 名称の由来：

Lipo Alprostadil 発音をととのえる為の添え字 e に由来。

2. 一般名

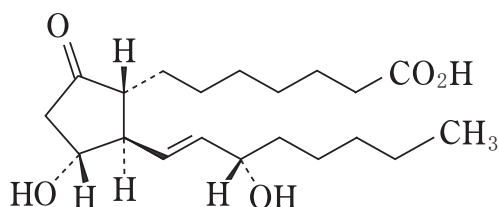
(1) 和名(命名法)：

アルプロスタジル(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

Alprostadil (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₃₄O₅

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

略号：Lipo PGE₁

7. CAS 登録番号

745-65-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬, 指定医薬品

2. 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：

吸湿性なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：114～118℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa = 4.89

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾：

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

3. 有効成分の各種条件下における安定性

・ 固体状態での安定性：

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃, 遮光	褐色ガラス気密容器	3年3ヵ月	すべての試験項目で経時的変化は認められなかった。

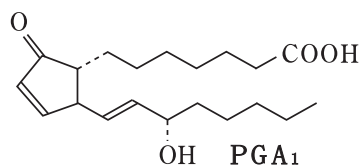
試験項目：性状, 確認試験, 旋光度, 融点, 純度試験[溶状, 重金属, ヒ素, 薄層クロマトグラフィ(TLC)], 乾燥減量, 強熱残分, 含量

- ・溶液中での安定性 (pH 安定性) :

アルプロスタジルは水溶液中で徐々に分解してプロスタグランジン A₁ (PGA₁) を生成する。この安定性は pH によって異なる。アルプロスタジルは pH5 において最も安定である。

水溶液中の分解物の化学名 : プロスタグランジン A₁

水溶液中の分解物の構造式 :



4. 有効成分の確認試験法

日局「アルプロスタジル」の確認試験による。

5. 有効成分の定量法

日局「アルプロスタジル」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, 規格及び性状 :

区別 : 注射剤(乳濁液)

規格 :

有効成分 〔1 シリンジ(2mL) 中〕	日局 アルプロスタジル	10 μ g
性状・剤形	白色・わずかに粘性がある・特異なおいがある・乳濁液	

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :

溶液の pH	4.5 ~ 6.0
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)
粘度	該当資料なし
比重	約 1
安定な pH 域	4.5 ~ 6.0

(3) 酸価, ヨウ素価等 :

該当資料なし

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

窒素置換している。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

有効成分 〔1 シリンジ(2mL) 中〕	日局 アルプロスタジル	10 μ g
添加物 〔1 シリンジ(2mL) 中〕	精製ダイズ油	200mg
	高度精製卵黄レシチン	36mg
	オレイン酸	4.8mg
	濃グリセリン	44.2mg
	水酸化ナトリウム	適量

(2) 添加物 :

上記(1)項参照

(3) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

3. 注射剤の調製法

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。

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

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃, 遮光	ガラス製シリンジ (ゴム栓付) / 紙箱	1年	アルプロスタジルの経時的な低下(規格内)及びこれに伴うPGA ₁ の経時的な増加(規格内)が認められた。また、pHがわずかに低下傾向を示し(規格内)、過酸化物質及び遊離脂肪酸がわずかに増加傾向を示した(規格内)が、その他の試験項目は変化なし。

試験項目：性状(色, 形状, におい, 浸透圧比), 確認試験, pH, 純度試験(過酸化物質, 遊離脂肪酸, PGA₁), 粒子径, 不溶性異物検査, 不溶性微粒子試験, 無菌試験, エンドトキシン, 含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

<参考>アルプロスタジル注射液(アンプル剤)でのpH変動試験成績^{a)}

製剤名	試料 一般名・含量/容量	規格 pH	試料 pH	(A) 0.1mol/L HCl (B) 0.1mol/L NaOH (mL)	最終 pH	移動 指数	所見	保存試験			
								0h	3h	6h	24h
リボPGE ₁ 製剤	PGE ₁ 5µg/1mL	4.5 ~ 6.0	5.44	(A) 10.0	1.09	4.35	—	—	—	—	—
				(B) 10.0	12.86	7.42	—	—	—	—	
	PGE ₁ 10µg/2mL	4.5 ~ 6.0	5.44	(A) 10.0	1.12	4.32	—	—	—	—	—
				(B) 10.0	12.84	7.40	—	—	—	—	
参考	リボPGE ₁ 製剤 1mL/D.W.10mL	—	5.70	(A) 10.0	1.35	4.35	—	—	—	—	—
				(B) 10.0	12.50	6.80	—	—	—	—	
	リボPGE ₁ 製剤 2mL/D.W.10mL	—	5.69	(A) 10.0	1.38	4.31	—	—	—	—	—
				(B) 10.0	12.47	6.78	—	—	—	—	
	リボPGE ₁ 製剤 1mL/sal.10mL	—	5.52	(A) 10.0	1.35	4.17	—	—	—	—	—
				(B) 10.0	12.47	6.95	—	—	—	—	
	リボPGE ₁ 製剤 2mL/sal.10mL	—	5.50	(A) 10.0	1.37	4.13	—	—	—	—	—
				(B) 10.0	12.45	6.95	—	—	—	—	
	リボPGE ₁ 製剤 1mL/D.W.500mL	—	5.79	(A) 10.0	2.73	3.06	—	—	—	—	—
				(B) 10.0	11.23	5.44	—	—	—	—	
	リボPGE ₁ 製剤 2mL/D.W.500mL	—	5.74	(A) 10.0	2.73	3.01	—	—	—	—	—
				(B) 10.0	11.24	5.50	—	—	—	—	
	リボPGE ₁ 製剤 1mL/sal.500mL	—	6.05	(A) 10.0	2.75	3.30	—	—	—	—	—
				(B) 10.0	11.07	5.02	—	—	—	—	
	リボPGE ₁ 製剤 2mL/sal.500mL	—	6.00	(A) 10.0	2.74	3.26	—	—	—	—	—
				(B) 10.0	11.06	5.06	—	—	—	—	

8. 電解質の濃度

該当資料なし

9. 混入する可能性のある夾雑物

PGE₁ は熱に不安定であり、その際の分解生成物は PGA₁ である。

PGA₁ は PGE₁ と同様生体内物質であり¹⁰⁾、その毒性は PGE₁ 以下である^{11, 12)}。

また、PGA₁ は PGE₁ と同様の薬理作用を有するが、その程度ははるかに弱い^{13, 14)}。

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「アルプロスタジル注射液」の確認試験による。

12. 製剤中の有効成分の定量法

日局「アルプロスタジル注射液」の定量法による。

13. 力価

該当しない

14. 容器の材質

シリンジ：ホウ珪酸ガラス

フィンガーフランジ：ポリプロピレン

プランジャー：ポリプロピレン

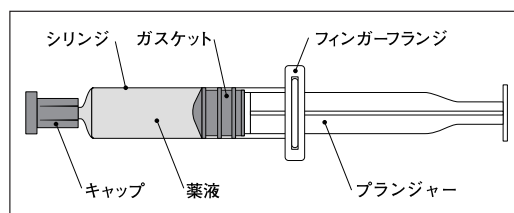
ガスケット：塩素化ブチルゴム

キャップ：塩素化ブチルゴム

+ブリスター包装+紙箱

15. その他

<製品仕様(構成と各部の名称)>



操作方法については「XⅢ.備考」を参照すること。

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

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 μ 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。

<解説>

脂肪乳剤とデキストラン, ゼラチン等の血漿増量剤との配合により凝集現象が生じることが知られている。本剤はリポ化製剤であるため, 他の薬剤と混合した場合, 脂肪粒子が凝集することが確認されており^{a)}, 静注用脂肪乳剤の記載に準じて設定した。また, 動脈管依存性先天性心疾患の新生児へのアンプル剤投与において, ヘパリンとの配合変化により静脈ラインが閉塞し, PGE₁が投与されず, 動脈管縮小によりショックを来したとする症例が報告されている^{b)}。このことから, 持続投与を行う場合は, 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よう注意すること。

a) 幸保文治 他: 医薬ジャーナル 1989; 25 (2): 371-395

b) 合志光史 他: 第37回日本未熟児新生児学会 1992; 131-131

3. 臨床成績

(1) 臨床効果：

本剤での臨床試験等は実施していないので、アルプロスタジル注射液(リポ PGE₁ アンプル剤集計)の成績を以下に示す。

＜参考＞アルプロスタジル注射液(アンプル剤)での臨床成績

アンプル剤承認時に実施された成人対象疾患の二重盲検試験及び一般臨床試験を含む臨床試験, また, 新生児対象疾患の一般臨床試験並びに糖尿病の皮膚潰瘍に対する臨床試験の概要は次のとおりである^{5, 15~18)}。

対象疾患	有効率(%)	改善以上	やや改善以上
慢性動脈閉塞症における皮膚潰瘍, 安静時疼痛		52.1% (75/144)	76.4% (110/144)
進行性全身性硬化症, 全身性エリテマトーデスにおける皮膚潰瘍		75.3% (55/73)	91.8% (67/73)
糖尿病における皮膚潰瘍		72.5% (50/69)	84.1% (58/69)
振動病におけるレイノー現象などの末梢血行障害に伴う自覚症状並びに末梢循環・神経・運動機能障害		31.8% (27/85)	84.7% (72/85)
動脈管依存性先天性心疾患の新生児における動脈管の開存		74.2% (66/89)	94.4% (84/89)

5) 阿岸祐幸 他：臨床医薬 1986；2 (9)：1269-1289

15) 勝村達喜 他：循環器科 1986；20 (4)：331-350

16) 塩川優一 他：炎症 1986；6 (3)：311-324

17) 豊田隆謙 他：医学のあゆみ 1990；155 (11)：749-769

18) 門間和夫 他：小児科臨床 1986；39 (10)：2441-2449

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

<参考>アルプロスタジル注射液(リポ PGE₁ アンブル剤)での臨床成績

<常用量静注単回投与試験¹⁹⁾>

試験内容	LipoPGE ₁ 5 μ g 単回投与試験	LipoPGE ₁ 10 μ g 単回投与試験
対象	健常成人男子 5 名	健常成人男子 5 名
投与方法	LipoPGE ₁ 5 μ g を 1 アンブル又は 2 アンブル, 5%ブドウ糖液 250mL に混和し, 90 分かけて前肘静脈より点滴静注	
検査項目	血圧, 脈拍数, 体温, 一般症状, 心電図, 血液学的検査, 血液生化学検査及び尿検査	
結果	臨床上, 安全性に問題なし	2 名に点滴部位静脈発赤が認められた(軽度で, いずれも疼痛, 熱感, 痒感はなく, 無処置で短時間内に自然消失した)。このほか一般検査, 臨床検査において有意な変動は認められなかった。

19) 水島 裕 他：基礎と臨床 1985；19 (11)：5871-5883

<高用量静注単回投与試験²⁰⁾>

目的	高用量単回静注による安全性の検討
対象	健常成人男子 18 名 (10, 20, 40 μ g 投与各群 6 名)
投与方法	LipoPGE ₁ 10 μ g 又は 20 μ g 又は 40 μ g を生理食塩液にて 10mL に希釈しインジェクションポンプを使用して 1.5 分間で静注単回投与した。
検査項目	血圧, 脈拍数, 体温, 心電図, 心エコー図, 脳波, 眼底所見, 自覚症状, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 免疫学的検査, 尿検査, 血小板凝集能, 凝固系, 腎機能
結果	LipoPGE ₁ との因果関係を否定できない症状として 10 μ g 投与群の 1 例に寒気, 1 例に左胸痛, また, 40 μ g 投与群の 1 例に頭痛が認められたがいずれも軽度であった。この他血圧, 脈拍数, 血小板凝集能, 自覚症状, 生理学的検査, 臨床検査において臨床上問題となる変動は認められなかった。

注) 本剤の承認用法・用量は慢性動脈閉塞症(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 1 日 1 回 1 ~ 2mL (アルプロスタジルとして 5 ~ 10 μ g)である。

20) 東 純一 他：基礎と臨床 1995；29 (4)：921-935

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

<参考>アルプロスタジル注射液(リポ PGE₁ アンブル剤)での臨床成績

<一般試験^{21~23)}>

目的	忍容性試験における用法・用量(常用量試験：1日1回5～10 μ g 点滴静注)を基準として,有効性,安全性を検討
対象	慢性動脈閉塞症患者(61例),膠原病患者(41例),糖尿病患者(52例)
試験方法	一般試験
投与方法	慢性動脈閉塞症：1日1回 LipoPGE ₁ 5～30 μ g を1～16週点滴静注 膠原病：1日1回 LipoPGE ₁ 2.5～20 μ g を1～13週点滴静注 糖尿病：1日1回 LipoPGE ₁ 5～20 μ g を2～17週点滴静注
評価項目	慢性動脈閉塞症：潰瘍・壊死,安静時疼痛,間歇性跛行の改善度 膠原病*：レイノー現象,冷感,皮膚潰瘍・壊死等の改善度 糖尿病：自発痛,知覚障害などの自覚症状及び機能検査所見
結果	慢性動脈閉塞症：1日5～10 μ g で十分効果を発揮するものと判断された。 膠原病：1日5 μ g でも良好な効果が認められるものの,1日10 μ g 投与では更に確実な効果が得られるものと判断された。 糖尿病：本適応症は本剤発売後に追加承認されたものであり,その期待薬効は他の適応と同様に血管拡張作用,血流増加作用,血小板凝集抑制作用等の末梢循環改善作用にある。また,対象となる症状も皮膚潰瘍とほぼ同様であることから,本適応症の用法・用量も従来と同様に5～10 μ g と推定し,この用法・用量の範囲内における臨床効果並びに安全性が確認された。

* 効能・効果外疾患を含む

21) 武田 惇 他：臨牀と研究 1986；63 (7)：2423-2432

22) 塩川優一 他：炎症 1986；6 (1)：83-93

23) 池田義雄 他：臨床成人病 1986；16 (2)：309-318

<クロスオーバー比較試験⁴⁾>

目的	LipoPGE ₁ 1日5 μ g 投与での有効性及び臨床用量検討
対象	慢性動脈閉塞症,膠原病,糖尿病の患者20例
試験方法	クロスオーバー比較試験(封筒法)
投与方法	LipoPGE ₁ 群：1日1回 PGE ₁ として5 μ g を1週間点滴静注 対照薬群：1日1回対照薬 PGE ₁ として40 μ g/日を1週間点滴静注 各薬剤とも,輸液250～300mLに混和又は溶解し,同量のプラセボ輸液とともに点滴静注(2～2.5時間)
評価項目	自覚症状(知覚障害,自発痛,レイノー現象,間歇性跛行),臨床検査,副作用,総合評価(全般改善度,概括安全度,有用度),有効性比較(患者の評価)
結果	LipoPGE ₁ 1日1回5 μ g の点滴静注は,対照薬の通常静注用量に比較し優れた効果が認められた。

4) 星 恵子 他：医学のあゆみ 1985；134 (4)：291-295

(4) 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：

＜参考＞アルプロスタジル注射液(リポ PGE₁ アンプル剤)での臨床成績
・ 阻血性潰瘍を伴う慢性動脈閉塞症, 膠原病に伴う皮膚潰瘍・壊疽等の末梢循環障害, 振動病に伴う末梢循環障害・神経障害を対象とした二重盲検比較試験及び末梢血管障害を対象とした比較試験において本剤の有用性が認められた^{4, 5, 15, 16)}。

・ 糖尿病性神経障害並びに糖尿病に伴う皮膚潰瘍・壊疽を対象とした群間比較試験及びプラセボを対照とした二重盲検比較試験で本剤の有用性が認められた^{17, 24)}。

4) 星 恵子 他：医学のあゆみ 1985；134 (4)：291-295

5) 阿岸祐幸 他：臨床医薬 1986；2 (9)：1269-1289

15) 勝村達喜 他：循環器科 1986；20 (4)：331-350

16) 塩川優一 他：炎症 1986；6 (3)：311-324

17) 豊田隆謙 他：医学のあゆみ 1990；155 (11)：749-769

24) 平田幸正 他：臨床成人病 1987；17 (1)：161-181

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

(5) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

＜参考＞リプル注(アンプル剤)での使用成績調査

慢性動脈閉塞症, 進行性全身性硬化症, 全身性エリテマトーデス, 振動病, 動脈管依存性先天性心疾患

1988年11月から1991年12月までの3年間で成人対象疾患2,257例, 新生児対象疾患373例の合計2,630例を対象に調査を実施した。各疾患の有効性解析対象症例1,215例で, 担当医師が投与開始時と投与終了時の症状を総合的に比較して, 全般改善度を7段階評価(著明改善, 改善, やや改善, 不変, やや悪化, 悪化, 著明悪化)で判定した結果, 著明改善及び改善を合わせた有効率は下記のとおりであった。また, 安全性解析対象症例2,257例における副作用発現率は3.90%(88/2,257例)であった。

有効率(改善以上)は次のとおりであった。

	対象疾患	有効率(改善以上) ^{注)}
成人投与例	慢性動脈閉塞症	71.9% (338/470)
	進行性全身性硬化症	71.5% (73/102)
	全身性エリテマトーデス	82.5% (66/80)
	振動病	42.0% (79/188)
新生児投与例	動脈管依存性先天性心疾患	80.0% (288/360)

注) 判定不能症例は母数から除外

- 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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：血管壁及び血小板

作用機序：^{1~3)}

1) 本剤の有効成分はアルプロスタジル(PGE₁)であるが、脂肪粒子を薬物担体とすることにより、次のような特徴が認められた。

- 1) ハムスター頬袋微小血管を損傷させた後、本剤を投与した時の方が、損傷前に投与した時より顕著で持続的な血栓形成抑制作用を示した。
- 2) 薬物担体としての脂肪粒子が正常及び糖尿病ラットの腸間膜細動脈、毛細血管内皮細胞及び自然発症高血圧ラットの胸部病変大動脈内皮細胞に付着し、エンドサイトーシスされていることが電顕的に観察された。
- 3) ³H で標識した本剤は ³H-PGE₁ に比し自然発症高血圧ラットの病変血管に高い放射能分布を示した。
- 4) ラットにおいて、³H で標識した本剤の静脈内投与後の血漿中 PGE₁ 未変化体濃度は、³H-PGE₁-CD 投与時に比べ有意に高かった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1. 血管拡張作用^{25~27)}

血流増加作用、血圧降下作用を指標に血管拡張作用をアルプロスタジル アルファデクス(PGE₁-CD)と比較検討した結果は次のとおりである。

- ① 正常ラット及びストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいて、PGE₁-CD より強い血流増加作用を示し、その作用は糖尿病ラットにおいてより顕著であった。
- ② イヌにおいては、著明な血圧降下作用を示さない用量で PGE₁-CD より強い血流増加作用を示した。
- ③ ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット及び自然発症高血圧ラットにおいて、PGE₁-CD より著明な強い血圧降下作用を示した。これは病態の進行あるいは慢性化に伴いより顕著となった。
- ④ ラット新生児動脈管に対し、PGE₁-CD より強く持続的な動脈管拡張作用を示した。

2. 血小板凝集抑制作用^{1, 13, 28)}

- ① ハムスター頬袋微小血管での ADP 誘発血栓形成に対して、正常又は損傷血管のいずれにおいても PGE₁ より強い血栓形成抑制作用及び持続性を示した。
- ② ラットのラウリン酸による末梢動脈閉塞症モデルにおいて、PGE₁-CD より強い病態進行の抑制を示した。
- ③ ラット *ex vivo* 系において、cyclic-AMP 量を増加させ PGE₁-CD より強い血小板凝集抑制作用を示した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

ヒトにおける薬物動態(健康成人)

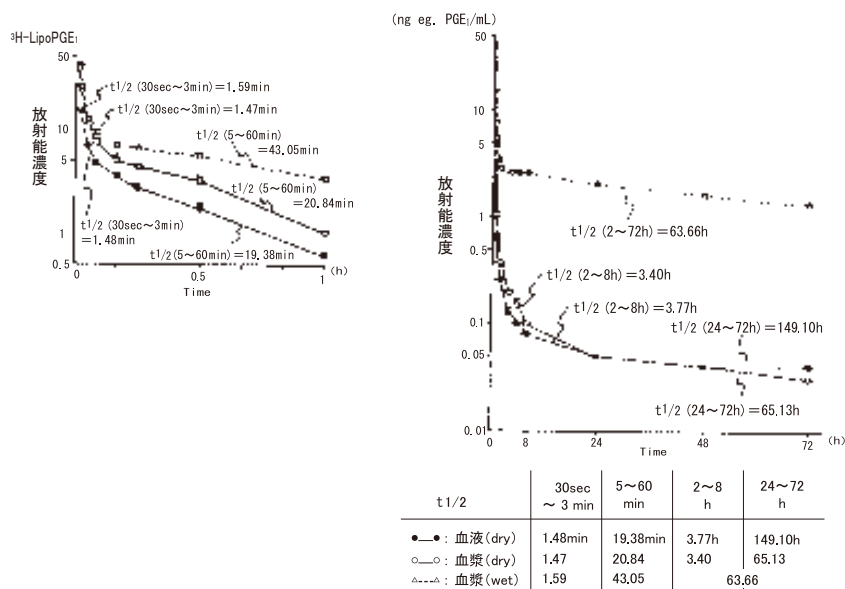
該当資料なし

健康成人に本剤を点滴静注し、血中の PGE₁ を RIA₂ 抗体法にて測定したが、微量定量であること、その代謝が速いこと等の理由により信頼性の高い数値を得ることはできなかった¹⁹⁾。

<参考>動物でのデータ(ラット, イヌ)³⁾

○ラット単回投与

³H-Lipo PGE₁ (5 μ g PGE₁/kg)をラットに静脈内投与したとき血液、血漿中放射能濃度は、投与後 30 秒でそれぞれ24.74ng eq.PGE₁/mL, 39.82ng eq. PGE₁/mLを示した後、いずれも4相性の推移で消失し、投与後8時間には30秒後の濃度の1%以下であった。また、イヌでもほぼ同様な推移が認められた。



○ラット反復投与

³H-Lipo PGE₁ をラットに 7 日間反復投与した結果、投与後 24 時間の血液中放射能濃度は投与回数に伴い上昇したが、その後の消失パターンは単回投与とほぼ同様であった。

(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：

該当しない(本剤は静注用製剤である)

(3) 通常用量での血中濃度 :

該当資料なし

(4) 中毒症状を発現する血中濃度 :

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数 :

該当しない(本剤は静注用製剤である)

(2) バイオアベイラビリティ :

該当しない(本剤は静注用製剤である)

(3) 消失速度定数 :

該当資料なし

(4) クリアランス :

該当資料なし

(5) 分布容積 :

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット)³⁾

³H-Lipo PGE₁ のラット静脈内投与後の限外濾過法により測定した血清蛋白結合率は投与後 1 分後において 76.5%を示したが、5 分で 56.6%、30 分では 21.5%に低下した。

3. 吸収

該当しない(本剤は静注用製剤である)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

(2) 胎児への移行性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット)³⁾

妊娠ラットに ^3H -Lipo PGE₁ を静脈内投与し、胎児への移行性を全身オートラジオグラフィ及び組織内濃度の定量により検討した結果、妊娠 12 日及び 18 日のいずれのラットとも投与後 5 分、30 分及び 2 時間における胎児中濃度は、母体血漿中濃度の 4 ~ 14% にすぎなかった。また投与後 24 時間における胎児中濃度は、投与後 5 分の 11 ~ 15% に減少した。

(3) 乳汁中への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット) ³⁾

分娩後 11 日目のラットに ^3H -Lipo PGE₁ を静脈内投与し、経時的に乳汁を採取して放射能濃度を測定した結果、PGE₁ として 0.8ng eq/mL 以下のわずかな移行が認められ、その消失は血漿中濃度の推移に比べやや緩慢であった。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット) ³⁾

^3H -Lipo PGE₁ 静脈内投与後のラットにおける組織中放射能濃度は大部分の組織において 5 分以内に最高濃度を示し、腎、肝及び肺で高く、中枢神経系、眼球及び精巣は最も低かった。その後の消失は血漿に比べやや緩慢であったが、特定組織への蓄積性は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット, イヌ) ³⁾

ラット及びイヌに ^3H -Lipo PGE₁ を静脈内投与後の血漿中主代謝物は 13,14-dihydro-15-keto-PGE₁ (DK-PGE₁) であった。ラットの主要臓器中には、主に DK-PGE₁ 及び 7 α -hydroxy-5,11-diketo-tetranorprosta-1,16-dioic acid (PGE-MUM) が認められ、尿中では PGE-MUM が総放射能の 17% を占めた。

(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：

該当しない

(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：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット)³⁾

³H-Lipo PGE₁ をラットに静脈内投与後 168 時間までに投与放射能の 59%が尿中, 24%が糞中に, 更に呼気中に約 8%が排泄された。胆汁中へは 48 時間までに投与放射能の 28%が排泄された。

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. 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：

該当資料なし

(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

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。

<解説>

既存 PGE₁ 製剤の PROSTIN VR PEDIATRIC (米国)の使用上の注意に従った。また、アルプロスタジル注射液(アンプル剤)の動脈管依存性先天性心疾患(新生児)における臨床試験及び市販後の使用成績調査において、無呼吸発作が12.23% (74例/605例)認められている。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

- (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, 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) 本剤を重篤な心不全を合併した症例に投与した場合、冠動脈スチール現象、血管拡張による血液の末梢静脈へのプールによる冠血流量の低下又は肺の血管透過性亢進による肺水腫の増悪などにより心不全が悪化することがあるので、このような患者には投与しないこと。
- (2) 本剤は、血小板凝集抑制作用を有することから、頭蓋内出血、消化管出血、喀血等の出血巣を有する患者では、出血が助長されるおそれがあるので、投与しないこと。
- (3) ラットを用いた一般薬理試験において、子宮収縮作用が報告されていることから、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。
(「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)
- (4) このような患者では過敏症が再発する可能性が高いと考えられることから、本剤投与による過敏症の既往が判明した場合は、本剤の投与を避けること。

3. 効能・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・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」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">(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) |
|---|

<解説>

- (1) アルプロスタジル製剤の投与により肺水腫を来したとの報告がされている。また, アンプル剤の投与により心不全の増強を来したとする症例が報告されていることから, 心不全の患者には慎重に投与すること。
- (2) 動物実験で PGE₁ の投与により眼圧上昇が観察されていることから, これらの患者には慎重に投与すること。
- (3) 本剤の薬理作用から出血の副作用が懸念される。胃潰瘍の既往のある患者にアルプロスタジル製剤を投与したところ胃出血を認めたとする症例が報告されている。
- (4) アンプル剤の投与により間質性肺炎の悪化を来したとする症例が報告されている。PGE₁ の薬理作用からも可能性が考えられることから, 間質性肺炎の患者への投与は避けること。
- (5) アンプル剤の投与により腎不全の増悪を来したとする症例が報告されている。腎不全の増悪は原疾患や合併症による腎機能の悪化や, 併用薬の関与も考えられるが, 本剤による可能性も否定できないことから慎重に投与すること。
- (6) 本剤の薬理作用(血小板凝集抑制作用)により, 出血を助長するおそれがある。出血傾向のある患者には慎重に投与すること。
- (7) 「相互作用」の項参照

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(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, 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) 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。

<解説>

(1) 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, 振動病, 糖尿病における皮膚潰瘍の適応を持つアルプロスタジル製剤共通の注意事項として設定した。これらの治療の基本となるのは, 基礎疾患(高血圧, 糖尿病, 高脂血症など)を治療するとともに虚血を呈している局所に対する薬物療法を行うことである。なお, 心不全, 肺水腫及びこれらに付随する胸水の報告があり, 血圧・脈拍等の循環状態に注意すること。

(2) 糖尿病患者の血管合併症は患者の QOL や予後を左右するために臨床的に重要であるとされている。糖尿病性壊疽の多くは, 血糖コントロール不良の糖尿病患者に発生するといわれており, まず, 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うことが基本であり, また, 糖尿病性潰瘍・壊疽に対する薬物療法の一般的な留意事項として

設定している。なお、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽を有する成人に対する臨床試験における有効性評価は、投与期間 4 週間で行われている。

- (3) 本剤を新生児に投与した場合、呼吸抑制、無呼吸発作が起こることがある。これは PGE₁ が脳幹の呼吸中枢を抑制するためと考えられている。呼吸器系の副作用は臨床上問題となるもので、特に生下時体重が 2kg 以下でチアノーゼが強度の場合は呼吸抑制を来しやすいので、厳重な監視が必要である^{d)}。重篤な致命的疾患である動脈管依存性先天性心疾患に対する新生児への投与であることから、十分に観察し、慎重に投与することが必要と判断し設定した。

また、乳児におけるアルプロスタジルの長期投与例では四肢長管骨の骨膜に肥厚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最小限の投与にとどめることが望ましい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

現段階では定められていない

(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
抗凝血剤 (ワルファリン等)	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)		

<解説>

アルプロスタジルは血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝血剤、血小板機能を抑制する薬剤、血栓溶解剤との併用により、その作用を増強するおそれがある。

8. 副作用

本剤での臨床試験等は実施していないので、アルプロスタジル注射液(リプル注とパルクス注のアンプル剤集計)の調査結果を以下に示す。

(1) 副作用の概要：

<参考>アルプロスタジル注射液(アンプル剤)の全効能における副作用発現状況の集計

成人対象疾患

承認時：総症例 1,285 例中 117 例(9.11%) 161 件の副作用が認められた。その主なものは血管痛 33 件(2.57%), 肝機能異常 16 件(1.25%), 注射部発赤 11 件(0.86%)等であった。

再審査終了時：市販後の使用成績調査において総症例 12,747 例中 472 例(3.70%) 788 件の副作用が認められた。その主なものは肝機能異常 107 件(0.84%), 嘔気 83 件(0.65%), 腹痛 83 件(0.65%), 発熱 42 件(0.33%), 血管痛 40 件(0.31%)等であった。

新生児対象疾患

承認時：総症例 89 例中 26 例(29.21%) 34 件の副作用が認められた。その主なものは無呼吸発作 11 件(12.36%), 下痢 7 件(7.87%), 発熱 5 件(5.62%), 低ナトリウム血症 5 件(5.62%)等であった。

再審査終了時：市販後の使用成績調査において総症例 516 例中 122 例(23.64%) 180 件の副作用が認められた。その主なものは無呼吸発作 63 件(12.21%), 発熱 51 件(9.88%), 低ナトリウム血症 18 件(3.49%), 下痢 14 件(2.71%)等であった。

1) 重大な副作用と初期症状：

- 1) **ショック, アナフィラキシー様症状**(いずれも頻度不明)：ショック, アナフィラキシー様症状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**(頻度不明)：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**(いずれも頻度不明)：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**(頻度不明)：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**(頻度不明)：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**(いずれも頻度不明)：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**(いずれも頻度不明)：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**(いずれも頻度不明)：AST(GOT), ALT(GPT), Al-P, γ -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(12.23%)**：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。

<解説>

- 1) **ショック, アナフィラキシー様症状**：アルプロスタジル製剤投与後にショック, アナフィラキシー様症状(蕁麻疹, 喉頭浮腫, 呼吸困難, チアノーゼ, 血圧低下等)を来したとする症例が報告されていることから、厚生省医薬安全局安全対策課長指示に基づき記載した。(平成5年6月14日付薬安第48号及び平成11年11月8日付医薬安第37号)
本剤の投与にあたっては、ショック, アナフィラキシー様症状の発現に十分注意し、慎重に投与する必要がある。
なお、アルプロスタジル製剤によるショックについては、一過性の心筋虚血により発現したとする説もあり⁹⁾、その原因として冠スパズム・coronary steal (冠動脈盗血)あるいはその両者が考えられているともいわれている。
- 2) アルプロスタジル製剤投与後に、血圧低下に伴う一過性の意識消失を来したとする症例が報告されており、本剤の血管拡張に伴う血管運動性ショックが疑われた。本剤の投与にあたって注意し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(平成15年4月30日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡)
- 3) 心不全・肺水腫及びこれらに付随する胸水の報告があり、血圧・脈拍等の循環状態に注意すること。
- 4) アルプロスタジル製剤の投与により間質性肺炎、間質性肺炎の悪化症例が報告されている。このような場合には本剤の投与を中止し、ステロイド療法等適切な処置を行うこと。

- 5) アルプロスタジル製剤の投与との関連性が否定できない心筋梗塞を来したとする症例が報告されているので、本剤の投与にあたって注意し、異常が認められた場合は投与を中止すること。(平成17年5月11日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長指示)
- 6) アルプロスタジル製剤の投与により脳出血、消化管出血を来したとする症例が報告されているので、本剤の投与にあたって注意し、異常が認められた場合は投与を中止すること。
- 7) アルプロスタジル製剤の投与との関連性が否定できない重篤な無顆粒球症、白血球減少、血小板減少を来したとする症例が報告されているので、本剤の投与にあたって注意し、異常が認められた場合は投与を中止すること。(平成13年11月28日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡)
- 8) アルプロスタジル製剤の投与との関連性が否定できない重篤な肝機能障害、黄疸を来したとする症例が報告されているので、本剤の投与にあたって注意し、異常が認められた場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(平成13年11月28日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡)
- 9) 新生児において留意すべき副作用として無呼吸発作がある。無呼吸発作は、一過性のことが多く、その発作頻度は投与量に関係すると報告されている^{1),2)}。無呼吸発作が発現した場合は、本剤の減量、注入速度の減速、投与中止により自然回復するが、一時的に人工呼吸、酸素補助を行えば数分以内に回復するといわれている³⁾。

2) 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。

種類 \ 頻度	0.1～1%未満	0.1%未満	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	血圧低下 ^{注)} 、血管炎、顔面潮紅、胸部絞扼感 ^{注)}	発赤、胸痛 ^{注)} 、動悸、頻脈	血圧上昇 ^{注)}
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、喘息 ^{注)}
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、掻痒感	蕁麻疹	発汗
腎臓			腎不全の増悪 ^{注)}
注射部位	血管痛、発赤	こわばり、掻痒感	
出血傾向 ^{注)}			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(1.32%)、低カルシウム血症(0.50%)、高脂血症(0.17%)があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

○ 項目別副作用発現頻度：

<参考>アルプロスタジル注射液(アンプル剤)の副作用発現頻度

成人対象疾患(門脈造影を除く)：

	承認時までの状況	使用成績調査 (再審査終了時)	合計
調査症例数	856	6,017	6,873
副作用発現症例数	103	203	306
副作用発現件数	143	328	471
副作用発現症例率	12.03%	3.37%	4.45%
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
ショック			
ショック		1 (0.02)	1 (0.01)
消化管障害			
嘔気		16 (0.27)	16 (0.23)
下痢	2 (0.23)	17 (0.28)	19 (0.28)
腹部膨満感・不快感	5 (0.58)	11 (0.18)	16 (0.23)
腹痛	1 (0.12)	8 (0.13)	9 (0.13)
嘔吐		5 (0.08)	5 (0.07)
食欲不振	2 (0.23)	3 (0.05)	5 (0.07)
便秘	1 (0.12)	4 (0.07)	5 (0.07)
口腔粘膜腫脹	1 (0.12)		1 (0.01)
胸やけ	2 (0.23)		2 (0.03)
腹鳴		2 (0.03)	2 (0.03)
腹部冷感	1 (0.12)		1 (0.01)
循環器			
血管炎	9 (1.05)	14 (0.23)	23 (0.33)
顔面潮紅	5 (0.58)	13 (0.22)	18 (0.26)
胸部絞扼感	4 (0.47)	11 (0.18)	15 (0.22)
発赤		7 (0.12)	7 (0.10)
動悸	1 (0.12)	5 (0.08)	6 (0.09)
血圧降下		2 (0.03)	2 (0.03)
心不全		2 (0.03)	2 (0.03)
胸痛	2 (0.23)	2 (0.03)	4 (0.06)
頻脈		1 (0.02)	1 (0.01)
血圧上昇		1 (0.02)	1 (0.01)
血管拡張	1 (0.12)		1 (0.01)
不整脈		1 (0.02)	1 (0.01)
心臓圧迫感		1 (0.02)	1 (0.01)
呼吸器			
間質性肺炎(増悪を含む)	1 (0.12)	3 (0.05)	4 (0.06)
咳嗽		1 (0.02)	1 (0.01)
呼吸困難		1 (0.02)	1 (0.01)
低酸素血症	1 (0.12)		1 (0.01)
咽頭刺激感		1 (0.02)	1 (0.01)
血液			
白血球減少	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
好酸球増多	1 (0.12)		1 (0.01)
血小板減少		1 (0.02)	1 (0.01)

成人対象疾患(門脈造影を除く)：(続き)

	承認時までの状況	使用成績調査 (再審査終了時)	合計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
中枢・末梢神経系障害			
頭痛	4 (0.47)	23 (0.38)	27 (0.39)
めまい	5 (0.58)	7 (0.12)	12 (0.17)
発熱	3 (0.35)	6 (0.10)	9 (0.13)
倦怠感	2 (0.23)	5 (0.08)	7 (0.10)
しびれ(感)		5 (0.08)	5 (0.07)
振戦		1 (0.02)	1 (0.01)
異常知覚の増強(四肢)	2 (0.23)	1 (0.02)	3 (0.04)
頭部不快感	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
幻覚		1 (0.02)	1 (0.01)
下肢痙直		1 (0.02)	1 (0.01)
ろれつが回らない		1 (0.02)	1 (0.01)
皮膚			
発疹	5 (0.58)	12 (0.20)	17 (0.25)
癢痒感	3 (0.35)	14 (0.23)	17 (0.25)
蕁麻疹	2 (0.23)	4 (0.07)	6 (0.09)
発汗		2 (0.03)	2 (0.03)
皮下結節		1 (0.02)	1 (0.01)
肝臓			
肝機能異常, 黄疸	16 (1.87)	14 (0.23)	30 (0.44)
注射部位			
血管痛	33 (3.86)	40 (0.66)	73 (1.06)
発赤	11 (1.29)	24 (0.40)	35 (0.51)
こわばり	1 (0.12)		1 (0.01)
癢痒感	1 (0.12)		1 (0.01)
出血傾向			
眼底出血	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
下血		1 (0.02)	1 (0.01)
出血性胃潰瘍		1 (0.02)	1 (0.01)
鼻出血		1 (0.02)	1 (0.01)
その他			
四肢疼痛(増強を含む)	4 (0.47)	7 (0.12)	11 (0.16)
気分不良		6 (0.10)	6 (0.09)
熱感	2 (0.23)	4 (0.07)	6 (0.09)
浮腫		4 (0.07)	4 (0.06)
脱毛	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.04)
視力低下	2 (0.23)	1 (0.02)	3 (0.04)
CRP 陽性	1 (0.12)		1 (0.01)
赤沈亢進	1 (0.12)		1 (0.01)
口内異常感		1 (0.02)	1 (0.01)
夜間頻尿		1 (0.02)	1 (0.01)
手足のこわばり	1 (0.12)		1 (0.01)

新生児対象疾患：

	承認時までの状況	使用成績調査 (再審査終了時)	合計
調査症例数	89	516	605
副作用発現症例数	26	122	148
副作用発現件数	34	180	214
副作用発現症例率	29.21%	23.64%	24.46%
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
注射部位			
発赤	1 (1.12)		1 (0.17)
腫脹		1 (0.19)	1 (0.17)
循環器			
全身発赤		1 (0.19)	1 (0.17)
顔面潮紅		1 (0.19)	1 (0.17)
徐脈		2 (0.39)	2 (0.33)
頻脈		1 (0.19)	1 (0.17)
心不全		1 (0.19)	1 (0.17)
消化器			
下痢	7 (7.87)	14 (2.71)	21 (3.47)
吐血・下血	1 (1.12)		1 (0.17)
嘔吐		1 (0.19)	1 (0.17)
腸壊死		1 (0.19)	1 (0.17)
肝臓			
肝機能異常	1 (1.12)	5 (0.97)	6 (0.99)
高ビリルビン血症		1 (0.19)	1 (0.17)
精神・神経系			
無呼吸発作	11 (12.36)	63 (12.21)	74 (12.23)
発熱	5 (5.62)	51 (9.88)	56 (9.26)
痙攣		3 (0.58)	3 (0.50)
皮膚			
発疹		2 (0.39)	2 (0.33)
代謝・栄養障害			
低ナトリウム血症	5 (5.62)	18 (3.49)	23 (3.80)
低クロール血症	2 (2.25)	6 (1.16)	8 (1.32)
低カルシウム血症		3 (0.58)	3 (0.50)
高脂血症	1 (1.12)		1 (0.17)
カルシウム沈着		1 (0.19)	1 (0.17)
その他			
骨膜肥厚		1 (0.19)	1 (0.17)
気道分泌過多		1 (0.19)	1 (0.17)
多呼吸		1 (0.19)	1 (0.17)
驚口瘡		1 (0.19)	1 (0.17)

成人対象疾患(門脈造影を含む)：

	承認時までの状況 (糖尿病, 門脈造影の 効能追加時)	使用成績調査 (再審査終了時)	合計
調査症例数	1,285	12,747	14,032
副作用発現症例数	117	472	589
副作用発現件数	161	788	949
副作用発現症例率	9.11%	3.70%	4.20%
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
ショック			
ショック		3 (0.02)	3 (0.02)
消化管障害			
嘔気	5 (0.39)	83 (0.65)	88 (0.63)
下痢	3 (0.23)	19 (0.15)	22 (0.16)
腹部膨満感・不快感	9 (0.70)	40 (0.31)	49 (0.35)
腹痛	3 (0.23)	83 (0.65)	86 (0.61)
嘔吐	3 (0.23)	35 (0.27)	38 (0.27)
食欲不振	2 (0.16)	4 (0.03)	6 (0.04)
便秘	1 (0.08)	4 (0.03)	5 (0.04)
口腔粘膜腫脹	1 (0.08)		1 (0.01)
胸やけ	2 (0.16)		2 (0.01)
腹鳴		2 (0.02)	2 (0.01)
腹部冷感	1 (0.08)		1 (0.01)
腹部異和感	1 (0.08)		1 (0.01)
しゃっくり		1 (0.01)	1 (0.01)
便意		1 (0.01)	1 (0.01)
アミラーゼ上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
循環器			
血管炎	9 (0.70)	14 (0.11)	23 (0.16)
顔面潮紅	5 (0.39)	15 (0.12)	20 (0.14)
胸部絞扼感	4 (0.31)	11 (0.09)	15 (0.11)
発赤	1 (0.08)	7 (0.05)	8 (0.06)
動悸	1 (0.08)	5 (0.04)	6 (0.04)
血圧降下		34 (0.27)	34 (0.24)
心不全		2 (0.02)	2 (0.01)
胸痛	2 (0.16)	6 (0.05)	8 (0.06)
頻脈		1 (0.01)	1 (0.01)
血圧上昇		2 (0.02)	2 (0.01)
血管拡張	1 (0.08)		1 (0.01)
不整脈		2 (0.02)	2 (0.01)
心臓圧迫感		1 (0.01)	1 (0.01)
徐脈		2 (0.02)	2 (0.01)
心停止		1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器			
間質性肺炎(増悪を含む)	1 (0.08)	4 (0.03)	5 (0.04)
咳嗽		1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸困難		3 (0.02)	3 (0.02)
低酸素血症	1 (0.08)		1 (0.01)
咽頭刺激感		1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸停止		1 (0.01)	1 (0.01)

*リプルキット注 10 μ g は本効能の承認を有さない。

成人対象疾患(門脈造影を含む)：(続き)

	承認時までの状況 (糖尿病, 門脈造影の 効能追加時)	使用成績調査 (再審査終了時)	合計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
血液			
白血球減少	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.01)
好酸球増多	1 (0.08)		1 (0.01)
血小板減少		1 (0.01)	1 (0.01)
汎血球減少症		1 (0.01)	1 (0.01)
ヘモグロビン減少		1 (0.01)	1 (0.01)
白血球増多		5 (0.04)	5 (0.04)
静脈血栓症		1 (0.01)	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害			
頭痛	4 (0.31)	24 (0.19)	28 (0.20)
めまい	5 (0.39)	7 (0.05)	12 (0.09)
発熱	3 (0.23)	42 (0.33)	45 (0.32)
倦怠感	2 (0.16)	5 (0.04)	7 (0.05)
しびれ(感)		6 (0.05)	6 (0.04)
振戦		2 (0.02)	2 (0.01)
悪寒		10 (0.08)	10 (0.07)
異常知覚の増強(四肢)	2 (0.16)	1 (0.01)	3 (0.02)
頭部不快感	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.01)
幻覚		1 (0.01)	1 (0.01)
下肢痙直		1 (0.01)	1 (0.01)
ろれつが回らない		2 (0.02)	2 (0.01)
昏睡(状態)		1 (0.01)	1 (0.01)
不穏		1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚			
発疹	6 (0.47)	21 (0.16)	27 (0.19)
癢痒感	3 (0.23)	16 (0.13)	19 (0.14)
蕁麻疹	2 (0.16)	5 (0.04)	7 (0.05)
発汗		2 (0.02)	2 (0.01)
皮下結節		1 (0.01)	1 (0.01)
腎臓			
腎機能障害		1 (0.01)	1 (0.01)
腎障害		1 (0.01)	1 (0.01)
BUN 上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
肝臓			
肝機能障害, 黄疸	16 (1.25)	107 (0.84)	123 (0.88)
胆嚢炎		1 (0.01)	1 (0.01)
注射部位			
血管痛	33 (2.57)	40 (0.31)	73 (0.52)
発赤	11 (0.86)	24 (0.19)	35 (0.25)
こわばり	1 (0.08)		1 (0.01)
癢痒感	1 (0.08)		1 (0.01)
出血傾向			
眼底出血	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.01)
下血		1 (0.01)	1 (0.01)
出血性胃潰瘍		1 (0.01)	1 (0.01)
鼻出血		1 (0.01)	1 (0.01)

*リプルキット注 10 μ g は本効能の承認を有さない。

成人対象疾患(門脈造影を含む)：(続き)

	承認時までの状況 (糖尿病, 門脈造影の 効能追加時)	使用成績調査 (再審査終了時)	合計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
その他			
四肢疼痛(増強を含む)	4 (0.31)	7 (0.05)	11 (0.08)
気分不良		11 (0.09)	11 (0.08)
熱感	2 (0.16)	13 (0.10)	15 (0.11)
浮腫		5 (0.04)	5 (0.04)
脱毛	1 (0.08)	2 (0.02)	3 (0.02)
視力低下	2 (0.16)	1 (0.01)	3 (0.02)
CRP 陽性	1 (0.08)	7 (0.05)	8 (0.06)
赤沈亢進	1 (0.08)		1 (0.01)
口内異常感		1 (0.01)	1 (0.01)
夜間頻尿		1 (0.01)	1 (0.01)
手足のこわばり	1 (0.08)		1 (0.01)
血清カリウム上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
血清コレステロール上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
低カルシウム血症		1 (0.01)	1 (0.01)
血清総蛋白減少		4 (0.03)	4 (0.03)
血清アルブミン低下		1 (0.01)	1 (0.01)
血清クロール低下		1 (0.01)	1 (0.01)
紫斑病[アレルギー性]		1 (0.01)	1 (0.01)
小脳梗塞		1 (0.01)	1 (0.01)
(脳)虚血発作[一過性]		1 (0.01)	1 (0.01)
フレグモーネ (蜂巣炎, 蜂窩織炎)(注射部)		1 (0.01)	1 (0.01)

*リプレキット注 10 μ g は本効能の承認を有さない。

(3) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :

<参考>アルプロスタジル注射液(アンプル剤)の副作用発現頻度

(成人対象疾患: 経上腸間膜動脈性門脈造影を除く)

		承認時までの状況	使用成績調査	合計
年齢別	～ 29 歳	22.22 (6 例/27 例)	6.99 (10 例/143 例)	9.41 (16 例/170 例)
	～ 49 歳	14.12 (36 例/255 例)	3.64 (26 例/715 例)	6.39 (62 例/970 例)
	～ 69 歳	12.79 (56 例/438 例)	4.34 (111 例/2,558 例)	5.57 (167 例/2,996 例)
	70 歳～	3.68 (5 例/136 例)	2.16 (56 例/2,596 例)	2.23 (61 例/2,732 例)
投与手技別	点滴静注 静注	15.05 (93 例/618 例)	3.34 (98 例/2,934 例)	5.38 (191 例/3,552 例)
		4.20 (10 例/238 例)	3.10 (93 例/3,004 例)	3.18 (103 例/3,242 例)
1 日投与量	≤ 5μg	10.77 (21 例/195 例)	3.32 (28 例/844 例)	4.72 (49 例/1,039 例)
	≤ 10μg	12.64 (79 例/625 例)	3.15 (156 例/4,951 例)	4.21 (235 例/5,576 例)
	> 10μg	8.33 (3 例/36 例)	7.31 (16 例/219 例)	7.45 (19 例/255 例)
使用理由別	慢性動脈閉塞症	10.07 (15 例/149 例)	2.20 (93 例/4,228 例)	2.47 (108 例/4,377 例)
	膠原病	14.43 (29 例/201 例) ^{注 1)}	6.23 (32 例/514 例)	8.53 (61 例/715 例) ^{注 1)}
	進行性全身性硬化症		7.41 (22 例/297 例)	7.41 (22 例/297 例)
	全身性エリテマトーデス		4.61 (10 例/217 例)	4.61 (10 例/217 例)
	糖尿病	8.63 (32 例/371 例)		8.63 (32 例/371 例)
	振動病	26.88 (25 例/93 例)	8.48 (43 例/507 例)	11.33 (68 例/600 例)
	その他 ^{注 2)}	4.76 (2 例/42 例)	4.56 (35 例/768 例)	4.57 (37 例/810 例)
	総症例	12.03 (103 例/856 例)	3.37 (203 例/6,017 例)	4.45 (306 例/6,873 例)

注 1) 進行性全身性硬化症, 全身性エリテマトーデス以外の膠原病も含む

注 2) 承認された効能・効果以外の症例

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 :

禁忌(次の患者には投与しないこと)<抜粋>

(4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用<抜粋>

- 1) ショック, アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明): ショック, アナフィラキシー様症状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(頻度不明): 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。

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。

<解説>

高齢者に対する一般的注意として設定した。なお, アンプル剤での 70 歳以上の高齢者の副作用発現率は 2.23% (61 例/2,732 例)であった。

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。〕

<解説>

ラットを用いた一般薬理試験において, 子宮収縮作用が報告されている¹⁴⁾。

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。

<解説>

動脈管依存性先天性心疾患についてはアンプル剤で臨床試験を行ったが, 他の疾患の小児については使用経験がない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

現段階では定められていない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(1) 投与時 :

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) 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) 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。

15. その他の注意

本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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理¹⁴⁾

- (1) 中枢神経系(マウス, ラット, ウサギ)
マウス, ラット, ウサギに対する Lipo PGE₁ (30 μ g/kg) 投与では, 症状観察, 自発運動量, 正常体温, 耳介反射, 脊髄反射, 角膜反射条件回避反応, 脳波(自発脳波)に対して影響を示さず, 睡眠(ペントバルビタール誘発)延長作用, 抗痙攣作用(最大電撃, ペンテトラゾール, ストリキニーネ誘発), 筋弛緩作用, 鎮痛作用, 抗トレモリン作用も示さなかった。
- (2) 呼吸, 循環器系
PGE₁ の末梢血管拡張作用に基づく血圧降下作用, 末梢動脈血流量増加作用及び呼吸抑制作用(イヌ, i.v.), 摘出心臓における心筋収縮力及び心拍数の増加作用(モルモット), 摘出耳介血管灌流圧低下傾向(ウサギ)等を示した。
- (3) 自律神経系
胃運動の抑制作用, 子宮自動収縮運動抑制作用(ラット, i.v.), 小腸運動の亢進作用(ウサギ, i.v.), 摘出腸管の腸管運動亢進作用, 摘出器官条片弛緩作用, 摘出胃条片弛緩作用, 摘出動脈条片弛緩作用(モルモット), 摘出子宮条片に対し子宮収縮作用, 子宮自動収縮運動亢進作用(ラット), 摘出輸精管収縮作用(モルモット)等を示した。これらの作用は PGE₁-CD 及び PGE₁と同様であった。
- (4) 局所麻酔作用(モルモット, 局所麻酔(表面・浸潤))
作用なし。
- (5) 血液凝固系に対する作用(ラット, i.v.)
作用なし。
- (6) 尿量, 尿中電解質(ラット, i.v.)
尿中 K⁺排泄増加作用を示した。
- (7) 胆汁分泌(ラット, i.v.)
作用なし。
- (8) 抗炎症(ラット, i.v.)
作用なし。
- (9) 骨格筋(ラット, i.v.)
作用なし。
- (10) 腹直筋(カエル, i.v.)
作用なし。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験：

急性毒性^{11, 29, 30)}

LD₅₀ [投与可能な最大量：50mL/kg (PGE₁として250 μ g/kg)]

動物	性	静脈内	皮下	経口
マウス	雄	50mL/kg 以上	50mL/kg 以上	50mL/kg 以上
	雌	50mL/kg 以上	50mL/kg 以上	50mL/kg 以上
ラット	雄	50mL/kg 以上	50mL/kg 以上	50mL/kg 以上
	雌	50mL/kg 以上	50mL/kg 以上	50mL/kg 以上
イヌ	雄	50mL/kg 以上	—	—
動物	性	大腿動脈内	前腸間膜動脈内	
イヌ	雄	6mL/kg 以上	2mL/kg 以上	

中毒症状

静脈内投与では、鎮静、呼吸促進、呼吸深大、流涎及び皮膚の潮紅が認められた。

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性^{31, 32)}

ラット(2, 6及び20mL/kg, 静脈内投与), イヌ(1, 3及び9mL/kg, 静脈内投与) 3ヵ月間連続投与試験を行った。その結果, PGE₁に起因すると考えられる皮膚の潮紅等の症状, 体重増加抑制, 副腎重量の増加, 胸腺重量の減少, 脂肪乳剤の大量投与に起因すると考えられる血清脂質類の増加, ALT(GPT), AST(GOT)の上昇及び脾臓での脂肪乳剤の貪食が認められた。これらの変化は, 休薬により回復する可逆性の変化であった。最大無作用量はラットで2mL/kg, イヌで1mL/kgであった。

2) 慢性毒性³³⁾

ラット(1, 3及び10mL/kg, 静脈内投与) 6ヵ月間連続投与試験を行った。その結果, PGE₁に起因すると考えられる皮膚の潮紅等の症状, 体重増加抑制, 副腎重量の増加, 胸腺重量の減少, 脂肪乳剤の大量投与に起因すると考えられる血清脂質類の増加, ALT(GPT), AST(GOT)の上昇及び肝臓あるいは脾臓での脂肪乳剤の貪食, 肝細胞の多核化及び腎臓のヘモジデリン沈着が認められた。これらの変化は, 休薬により回復する可逆性の変化であった。

最大無作用量は1mL/kgであった。

(3) 生殖発生毒性試験：

PGE₁の生殖試験では, 薬理作用により0.2mg/kg以上で着床数, 生存胎児数等に影響を及ぼすが, 催奇形性及び次世代への影響は母獣に対する中毒量でも認められていない。PGE₁の雌生殖機能に対する無影響量は0.02mg/kgで, Lipo PGE₁に換算すると4mL/kgであった。

(4) その他の特殊毒性：

1) 溶血性¹⁷⁾

ヒト赤血球に対する溶血性はほとんどなかった。

2) 抗原性³⁴⁾

全身性アナフィラキシー反応, 接触アレルギー反応をモルモットで, 異種 PCA 反応及びアレルギー性皮膚反応をウサギで, 同種 PCA 反応をマウスで検討した。その結果, 1 例にアレルギー性皮膚反応が認められた以外に変化はなく, 臨床使用上問題となる抗原性はなかった。

3) 刺激性(ウサギ)^{35, 36)}

血管刺激性及び皮膚一次刺激性, 眼粘膜刺激性, 仙棘筋刺激性をウサギにおいて検討した。その結果, 静脈及びその周囲に対する障害性は極めて弱く, 皮膚, 眼粘膜, 仙棘筋に対する刺激性もなかった。

4) 変異原性³⁷⁾

細菌復帰突然変異原性試験, 培養細胞染色体異常試験(ハムスター)及びマウス小核試験により検討した。その結果, いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：1年間(承認内容及び安定性試験結果に基づく。使用期限は外箱及びラベルに表示)

2. 貯法・保存条件

凍結を避け 5℃以下に遮光して保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

<取扱い上の注意>

1. 遮光を保つため、外箱に入れた状態で保存すること
2. 次の場合には使用しないこと
 - (1) ブリスター包装が破損しているときや薬液が漏出しているとき。
 - (2) シリンジ先端部のゴムキャップが外れている、又はシリンジに破損等の異常が認められるとき。
3. ブリスター包装の取扱いについて
 - (1) 脱酸素剤を入れているので、包装フィルム表面に減圧による凹みが生じることがある。
 - (2) 製品の品質を保持するため、使用直前まで開封しないこと。使用に際しては開封口からゆっくり開けること。
4. シリンジの取扱いについて
 - (1) 先端のゴムキャップを外した後、シリンジ先端部には触れないこと。
 - (2) 輸液に混和する際、シリンジで直接輸液を吸引しないこと。
 - (3) 開封後の使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

2mL×1 シリンジ

2mL×5 シリンジ

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

パルクス注ディスポ 10 μ g (大正製薬＝大正富山)

同効薬：

アルプロスタジル アルファデクス

7. 国際誕生年月日

1988年6月28日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2005年2月24日

承認番号：21700AMZ00159000

9. 薬価基準収載年月日

2005年7月8日

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

<参考>アルプロスタジル注射液(アンプル剤)

効能・効果追加一部変更承認：1995年3月8日(糖尿病における皮膚潰瘍の改善)

効能・効果追加一部変更承認：1998年6月30日(経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善*)

* リプルキット注 10 μ g は本効能の承認を有さない。

11. 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

<参考>アルプロスタジル注射液(アンプル剤)

○ 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

○ 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

再審査結果通知年月日：1993年9月8日

内容：薬事法第14条の2(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

○ 経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善*

再審査結果通知年月日：2008年12月19日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

* リプルキット注 10 μ g は本効能の承認を有さない。

12.再審査期間

該当しない

<参考>アルプロスタジル注射液(アンプル剤)

- 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
- 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・運動機能障害回復
- 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存
1998年6月28日～1992年6月27日(終了)

- 経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善*
1998年6月30日～2002年6月29日(終了)
*リプルキット注10 μ gは本効能の承認を有さない。

13.長期投与の可否

該当しない

14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2190406G2046

15.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Sim,A.K.et al. : *Arzneim. - Forsch./Drug Res.* 1986 ; 36 (II) Nr.8 : 1206-1209
- 2) 名倉一晶 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (10) : 5195-5205
- 3) 江角凱夫 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (9) : 4399-4428
- 4) 星 恵子 他 : *医学のあゆみ* 1985 ; 134 (4) : 291-295
- 5) 阿岸祐幸 他 : *臨床医薬* 1986 ; 2 (9) : 1269-1289
- 6) 杉田 進 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (6) : 3329-3332
- 7) 養田俊之 他 : *循環器科* 1986 ; 20 (2) : 159-167
- 8) 対馬信子 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (10) : 5225-5229
- 9) 佐々木 毅 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (6) : 3333-3339
- 10) Polet,H.et al. : *J.Biol.Chem.* 1975 ; 250 (2) : 351-357
- 11) 川畑好之康 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (10) : 5059-5073
- 12) 加藤利幸 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (9) : 4304-4339
- 13) Goto,J.et al. : *Drugs Exp.Clin.Res.* 1986 ; 12 (11) : 917-921
- 14) 内田 武 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (10) : 5167-5194
- 15) 勝村達喜 他 : *循環器科* 1986 ; 20 (4) : 331-350
- 16) 塩川優一 他 : *炎症* 1986 ; 6 (3) : 311-324
- 17) 豊田隆謙 他 : *医学のあゆみ* 1990 ; 155 (11) : 749-769
- 18) 門間和夫 他 : *小児科臨床* 1986 ; 39 (10) : 2441-2449
- 19) 水島 裕 他 : *基礎と臨床* 1985 ; 19 (11) : 5871-5883
- 20) 東 純一 他 : *基礎と臨床* 1995 ; 29 (4) : 921-935
- 21) 武田 惇 他 : *臨床と研究* 1986 ; 63 (7) : 2423-2432
- 22) 塩川優一 他 : *炎症* 1986 ; 6 (1) : 83-93
- 23) 池田義雄 他 : *臨床成人病* 1986 ; 16 (2) : 309-318
- 24) 平田幸正 他 : *臨床成人病* 1987 ; 17 (1) : 161-181
- 25) 浜野哲夫 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (10) : 5145-5154
- 26) 内田 武 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (10) : 5155-5161
- 27) 古橋忠和 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (9) : 4296-4301
- 28) 大滝 裕 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (10) : 5162-5166
- 29) 川畑好之康 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (10) : 5074-5088
- 30) 川畑好之康 他 : *基礎と臨床* 1994 ; 28 (10) : 2851-2859
- 31) 川畑好之康 他 : *医薬品研究* 1986 ; 17 (6) : 1181-1208
- 32) 川畑好之康 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (10) : 5089-5144
- 33) 加藤利幸 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (9) : 4342-4377
- 34) 阿部訓志 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (7) : 3552-3560
- 35) 阿部訓志 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (7) : 3561-3565
- 36) 阿部訓志 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (9) : 4394-4397
- 37) 安井 一 他 : *基礎と臨床* 1986 ; 20 (9) : 4379-4392

2. その他の参考文献

- a) 幸保文治 他：医薬ジャーナル 1989；25（2）：371-395
- b) 合志光史 他：第37回日本未熟児新生児学会 1992；131-131
- c) 垣畑秀光 他：現代医療 1983；15：1077-1082
- d) 込山 修 他：小児科診療 1989；52（4）：727-732
- e) 厚生省：医薬品副作用情報 1993；121：1-11
- f) 上田 憲 他：心臓 1984；16（9）：921-927
- g) 山田雅明 他：日本新生児学会雑誌 1982；18（1）：139-145
- h) 本田 恵：日本臨牀 1985；43（3）：603-607

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

<参考>リプル注 5 μ g・10 μ g (アンプル剤)

Eglandin (Welfide Korea Co.,Ltd., 韓国, 1995 年発売)

凱時(北京泰徳製薬有限公司, 中華人民共和国, 1998 年発売)

韓国における承認事項は以下の通りである。

国名	韓国
販売名	Eglandin
会社名	Welfide Korea Co.,Ltd.
剤形	乳濁性注射剤
発売年	1995 年
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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^{注1)} ○ 血行再建術後の血流維持^{注2)}
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 ~ 10μg) 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 5μg) 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。 ○ 血行再建術後の血流維持の場合 通常, 成人には 1 日 1 回 2mL (アルプロスタジルとして 10μg) を輸液に混和して点滴静注する。
規格・含量	1mL 1 管中アルプロスタジル 5 μ g 含有 2mL 1 管中アルプロスタジル 10 μ g 含有

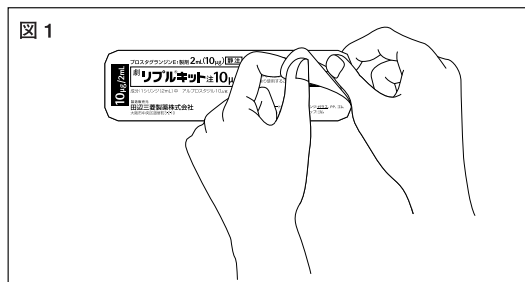
注 1) リプルキット注 10 μ g は本効能の承認を有さない。

注 2) リプル注 5 μ g・10 μ g, リプルキット注 10 μ g は本効能の承認を有さない。

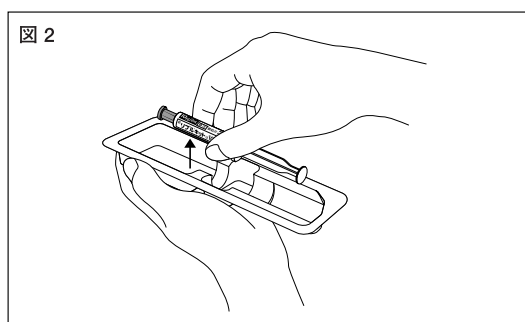
その他の関連資料

リプルキット注 10 μ g の使用方法

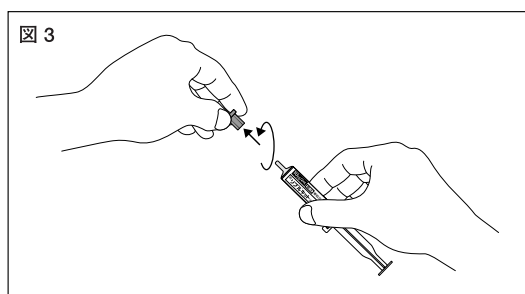
製品仕様(構成と各部の名称)は「Ⅳ. 製剤に関する項目」参照



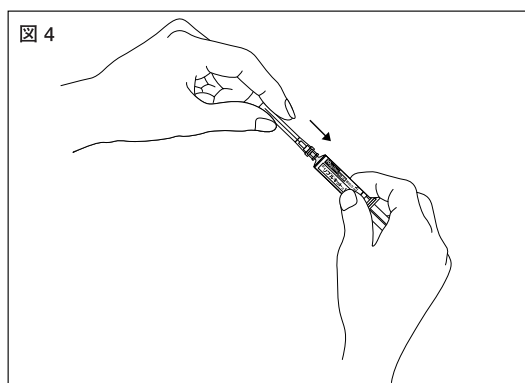
- (1) ブリスター包装の開封口からシールをゆっくりはがして開封する。(図 1)
注意) ブリスター包装は使用直前まで開封しないこと。



- (2) シリンジを取り出す。(図 2)
注意) プランジャーを持って無理に引き出さないこと。(ガスケットが変形し、薬液が漏出するおそれがある。)



- (3) シリンジ先端のキャップを外す。(図 3)
注意) キャップを矢印の方向に斜めにねじりながら回し、ゆっくりと引き外す。キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。



- (4) 市販の注射針をセットして、シリンジ内の空気を除去する。(図 4)