

貯 法：凍結を避け5℃
以下で保存
有効期間：1年

劇薬
処方箋医薬品[※]

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

アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「サワイ」

アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「サワイ」

ALPROSTADIL Injection Syringes [SAWAI]

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	5 μ g	10 μ g
承認番号	22100AMX00077000	22100AMX00075000
販売開始	2009年5月	2009年5月

1. 警告

〈動脈管依存性先天性心疾患〉

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。[9.7.1、11.1.9参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な心不全の患者[8.2、9.1.1、11.1.3参照]
- 2.2 出血(頭蓋内出血、消化管出血、咯血等)している患者[9.1.5、11.1.6参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	アルプロスタジル注 5 μ gシリンジ「サワイ」	アルプロスタジル注 10 μ gシリンジ「サワイ」
容量	1シリンジ1mL	1シリンジ2mL
有効成分 [1シリンジ中]	日局アルプロスタジル	
	5 μ g	10 μ g
添加剤 [1シリンジ中]	精製ダイズ油 100mg 高度精製卵黄レシチン 18mg オレイン酸 2.4mg 濃グリセリン 22.1mg pH調節剤	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 pH調節剤

3.2 製剤の性状

品名	アルプロスタジル注 5 μ gシリンジ「サワイ」	アルプロスタジル注 10 μ gシリンジ「サワイ」
性状	白色の乳濁液で、わずかに粘性があり、特異なにおいがある	
pH	4.5~6.0	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1	

4. 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

6. 用法及び用量

効能又は効果	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)	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。
進行性全身性硬化症 全身性エリテマトーデス	なお、症状により適宜増減する。
糖尿病における皮膚潰瘍 振動病	

効能又は効果	用法及び用量
動脈管依存性先天性心疾患	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。

8. 重要な基本的注意

〈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〉

- 8.1 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。
- 8.2 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。特に高齢者は心機能等生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[2.1、9.1.1、9.8、11.1.3参照]

〈糖尿病における皮膚潰瘍〉

- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 8.5 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 心不全の患者(重篤な心不全の患者を除く)
心不全の増強傾向があらわれることがある。[2.1、8.2、11.1.3参照]
- 9.1.2 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。
- 9.1.3 胃潰瘍の合併又はその既往歴のある患者
既往のある患者に胃出血をおこすおそれがある。
- 9.1.4 間質性肺炎の患者
間質性肺炎を増悪することがある。[11.1.4参照]
- 9.1.5 出血傾向のある患者
出血を助長するおそれがある。[2.2、11.1.6参照]
- 9.2 腎機能障害患者
9.2.1 腎不全の患者
腎不全を増悪することがある。

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。動物実験(ラット、in vitro)で子宮収縮作用が報告されている。[2.3参照]

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。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

動脈管依存性先天性心疾患以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈動脈管依存性先天性心疾患〉

- 9.7.1 新生児に投与する場合は、以下の事項を考慮すること。

- ・呼吸管理設備の整っている施設で投与すること。本剤投与により無呼吸発作が発現することがある。[1.、11.1.9参照]
- ・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。
- ・有効最小量で維持すること。過量投与により副作用発現率が高まるおそれがある。
- ・観察を十分に行い、必要以上の長期投与は避けること。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。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。
[8.2参照]

10. 相互作用

10.2 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	出血傾向の増強をきたすおそれがある。	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		

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

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。

11.1.2 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。

11.1.3 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。[2.1、8.2、9.1.1参照]

11.1.4 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。[9.1.4参照]

11.1.5 心筋梗塞(頻度不明)

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。

11.1.6 脳出血、消化管出血(いずれも頻度不明)

[2.2、9.1.5参照]

11.1.7 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(いずれも頻度不明)

11.1.8 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、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。

11.1.9 無呼吸発作(12.2%)

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。[1.、9.7.1参照]

11.2 その他の副作用

	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 そう痒感	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 そう痒感	
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
新生児への投与にあたっては、上記の副作用のほか、低クロール血症(1.3%)、低カルシウム血症(0.5%)、高脂血症(0.2%)があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
発現頻度は承認時の国内臨床試験及び製造販売後の使用成績調査の結果を合わせて算出した。

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意

14.1.1 次の場合には使用しないこと

- ・凍結したもの。
- ・薬液が漏れている場合や、薬液に混濁や浮遊物等の異常が認められるとき。
- ・シリンジに破損等の異常が認められるとき。

14.2 薬剤調製時の注意

〈効能共通〉

14.2.1 製品の品質を保持するため脱酸素剤を封入しているの
で、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。

14.2.2 シリンジが破損するおそれがあるため、衝撃を避けるこ
と。

14.2.3 ピロー包装から取り出す際、プランジャーを持って無理
に引き出さないこと。

14.2.4 先端のゴム栓を外した後、シリンジ先端部には触れない
こと。

14.2.5 輸液に混和する場合は、シリンジで直接輸液を吸引しな
いこと。

14.2.6 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。

14.2.7 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。

14.2.8 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。

〈動脈管依存性先天性心疾患〉

14.2.9 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。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 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。

14.3.2 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。

14.3.3 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。

14.4 薬剤投与後の注意

14.4.1 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。

14.4.2 シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の投与により脳梗塞がみられたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

Lipo PGE₁(脂肪粒子にアルプロスタジル(PGE₁)を溶解した製剤)を健康成人に点滴静注で投与した後の血中PGE₁をRIA2抗体法にて測定したが、微量定量である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¹⁾。

³Hで標識したLipo PGE₁(5μg PGE₁/kg)をラットに静脈内投与後の血液、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時間には投与後30秒の濃度の1%以下であった²⁾。また、イヌでもほぼ同様な推移が認められた²⁾。

16.3 分布

³Hで標識したLipo PGE₁をラットに静脈内投与後の組織内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、その後の消失は血漿に比べやや緩慢であった。高濃度を示した組織は、腎、肝及び肺であり、中枢神経系、眼球及び精巣は最も低かった。また、反復投与しても特定組織への残存は認められなかった²⁾。自然発症高血圧ラットへの静脈内投与後の血管内分布は、病変血管において³H-PGE₁に比べ有意に高かった³⁾。

16.4 代謝

³Hで標識したLipo PGE₁をラットに静脈内投与後の血漿中PGE₁未変化体の割合は、³H-PGE₁-CD(PGE₁-CD:アルプロスタジルアルファデクス)投与時に比べ有意に高かった。主な代謝物は13,14-dihydro-15-keto-PGE₁であった²⁾。

16.5 排泄

³Hで標識したLipo PGE₁をラットに静脈内投与後の主な排泄経路は尿中であり、投与後168時間までに尿中へ59%、糞中へ24%、呼気中へ約8%が回収された。胆汁中へは、48時間までに投与量の約28%が排泄され、その一部は腸肝循環することが示された²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アルプロスタジルの有効成分はPGE₁であり、PGE₁は血管拡張作用に基づく血流増加作用及び血小板凝集抑制作用を有する。脂肪粒子を薬物担体とすることにより、以下のような特徴が認められた。

- ・ハムスター類袋微小血管を損傷させた後、Lipo PGE₁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⁴⁾。
- ・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Lipo PGE₁を自然発症高血圧ラットに静脈内投与したときの血管内分布は、病変血管において³H-PGE₁に比べ有意に高かった³⁾。
- ・³Hで標識したLipo PGE₁をラットに静脈内投与後の血漿中PGE₁未変化体の割合は、³H-PGE₁-CD投与時に比べ有意に高かった²⁾。

18.2 血管拡張作用

血流増加作用、血圧降下作用を指標に血管拡張作用をPGE₁-CDと比較検討した結果は以下のとおりである。

- ・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⁵⁾。
- ・イヌにおいて、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⁶⁾。

- ・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⁵⁾。
- ・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⁷⁾。

18.3 血小板凝集抑制作用

- 18.3.1 ハムスター類袋微小血管でのADP誘発血栓形成に対して、損傷血管においてPGE₁より強い血栓形成抑制作用及び持続性を示した⁴⁾。
- 18.3.2 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⁸⁾。
- 18.3.3 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⁹⁾。

18.4 生物学的同源性試験

18.4.1 ヒト全血における血小板凝集に対する作用

ヒト全血と生理食塩水で希釈したアルプロスタジル注10μg[サワイ]又はリプル注10μgを混合し、コラーゲン溶液の添加により血小板凝集を惹起し、50%凝集率を誘導するのに必要なコラーゲン濃度(PATI値)を算出して、血小板凝集抑制作用を比較検討した。両剤のPATI値の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、同等性の判定基準内であり、両剤の血小板凝集抑制作用は同等であると判断された¹⁰⁾。

18.4.2 イヌにおける総頸動脈血流量に対する作用

イヌにアルプロスタジル注10μg[サワイ]とリプル注10μgをそれぞれ0.1μg/kg静脈内投与し、総頸動脈の血流増加作用を比較検討した。その結果、両剤ともコントロール群に比して有意な総頸動脈血流量の増加を示した。また、両剤の血流増加率の平均値の差の90%信頼区間は、同等性の判定基準内であり、両剤の血流増加作用は同等であると判断された¹⁰⁾。

18.4.3 糖尿病ラットモデルにおける血圧に対する作用

ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットモデルにアルプロスタジル注10μg[サワイ]とリプル注10μgをそれぞれ3μg/kg静脈内投与し、血圧降下作用を比較検討した。その結果、両剤とも有意な血圧降下作用を示し、また、両剤の血圧降下量の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、同等性の判定基準内であり、両剤の血圧降下作用は同等であると判断された¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: アルプロスタジル(Alprostadiol)

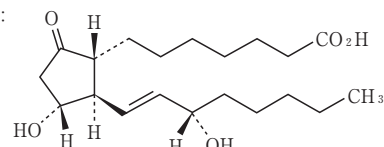
化学名: 7-[(1R,2R,3R)-3-Hydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl]heptanoic acid

分子式: C₂₀H₃₄O₅

分子量: 354.48

融点: 114~118°C

構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 凍結を避けて保存すること。
- 20.2 遮光を保つため、外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈アルプロスタジル注5μgシリンジ[サワイ]〉

5シリンジ(1mL/シリンジ[脱酸素剤入り])

〈アルプロスタジル注10μgシリンジ[サワイ]〉

5シリンジ(2mL/シリンジ[脱酸素剤入り])

23. 主要文献

- 1) 水島裕他: 基礎と臨床, 1985; 19(11): 5871-5883
- 2) 江角凱夫他: 基礎と臨床, 1986; 20(9): 4399-4428
- 3) 名倉一晶他: 基礎と臨床, 1986; 20(10): 5195-5205
- 4) Sim, A. K. et al.: Arzneimittelforschung, 1986; 36(8): 1206-1209
- 5) 浜野哲夫他: 基礎と臨床, 1986; 20(10): 5145-5154
- 6) 内田武他: 基礎と臨床, 1986; 20(10): 5155-5161
- 7) 古橋忠他: 基礎と臨床, 1986; 20(9): 4296-4301
- 8) Goto, J. et al.: Drugs Exp. Clin. Res., 1986; 12(11): 917-921
- 9) 大滝裕他: 基礎と臨床, 1986; 20(10): 5162-5166
- 10) 社内資料: 生物学的同源性試験

***24. 文献請求先及び問い合わせ先**

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30