

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領(1998年9月)に準拠して作成

プロスタグランジンE<sub>1</sub>製剤

劇薬  
処方せん医薬品

**注射用プロスタンディン<sup>®</sup>500**

**PROSTANDIN<sup>®</sup> 500 for Injection**

剤形	注射剤（バイアル）
規格・含量	1バイアル中 アルプロスタジル 500 μg を アルプロスタジル アルファデクスとして含有
一般名	和名：アルプロスタジル アルファデクス（JAN） 洋名：Alprostadil Alfadex（JAN） alprostadil（INN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造承認年月日 : 1987年3月31日 薬価基準収載年月日 : 1987年8月28日 発売年月日 : 1987年9月21日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：小野薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

## IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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の利用にあたって

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

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
<b>II. 名称に関する項目</b>	
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)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 注射剤の調製法	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9
8. 電解質の濃度	10
9. 混入する可能性のある夾雑物	10
10. 生物学的試験法	11
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	11
12. 製剤中の有効成分の定量法	11
13. 力価	11
14. 容器の材質	11
15. その他	11
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	12
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	21
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 吸収	22
4. 分布	22

5. 代謝	23
6. 排泄	24
7. 透析等による除去率	24
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	25
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	25
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	25
5. 慎重投与内容とその理由	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
7. 相互作用	27
8. 副作用	27
9. 高齢者への投与	30
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30
11. 小児等への投与	30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
13. 過量投与	30
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)	31
15. その他の注意	31
16. その他	31
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 一般薬理	32
2. 毒性	32
<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	
1. 有効期間又は使用期限	35
2. 貯法・保存条件	35
3. 薬剤取扱い上の注意点	35
4. 承認条件	35
5. 包装	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	35
9. 薬価基準収載年月日	35
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	35
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
12. 再審査期間	35
13. 長期投与の可否	35
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	36
15. 保険給付上の注意	36
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	38
3. 問い合わせ窓口	38
<b>XII. 参考資料</b>	
主な外国での発売状況	39
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料	41

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

注射用プロスタンディン500は、生理活性物質プロスタグランジンE<sub>1</sub>（一般名：アルプロスタジル：PGE<sub>1</sub>）にアルファデクス（ $\alpha$ -シクロデキストリン： $\alpha$ -CD）を包接したPGE<sub>1</sub>・ $\alpha$ -CD製剤である。PGE<sub>1</sub>は以前より注目されていたが、PGE<sub>1</sub>そのものが不安定なため医薬品として応用されるに至らなかった。小野薬品工業株式会社はPGE<sub>1</sub>の全化学合成完成後、安定化の研究を進めアルファデクスで包接することにより安定化に成功した。

PGE<sub>1</sub>・ $\alpha$ -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31日「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・効果で製造承認を得た。その後の市販後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、1992年12月2日に再審査を終了した。

また、添加物の変更（牛由来の原料である乳糖水和物から化学合成品のマルトース水和物へ）について、2006年3月22日製造方法の一部変更が承認された。

## 2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 生理活性物質プロスタグランジンE<sub>1</sub>（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（PGE<sub>1</sub>・ $\alpha$ -CD）製剤である。
- (2) 高血圧症または軽度の虚血性心疾患合併患者の外科手術時の低血圧を維持する。
- (3) 外科手術時の異常高血圧を是正する。
- (4) 主要臓器の血流を維持し、その機能を保持する。
  - 1) 後負荷を軽減し、心拍出量を維持する。
  - 2) 尿量及び腎機能を維持する。
  - 3) 肝血流量を維持する。
  - 4) 肺動脈圧を低下させる。
  - 5) 脳圧に対する影響が少ない。
- (5) 承認時までの調査及び市販後調査において副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は7.1%（155例/2,170例、168件）である。主なものは静脈炎82件（3.8%）、PaO<sub>2</sub>低下13件（0.6%）、低血圧12件（0.6%）、頻脈19件（0.9%）、不整脈9件（0.4%）、ST上昇・低下等15件（0.7%）等である。（再審査終了時）  
なお、重大な副作用としてショックが報告されている。

## II. 名称に関する項目

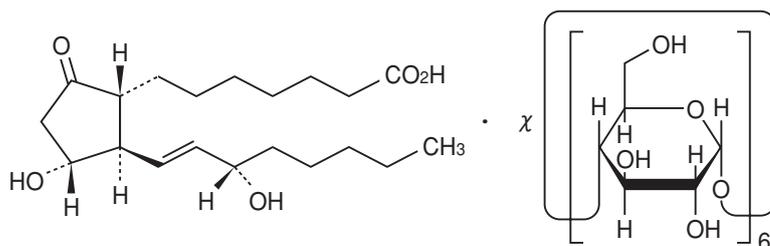
### 1. 販売名

- (1) 和名 注射用プロスタンデイン 500  
(2) 洋名 PROSTANDIN 500 for Injection  
(3) 名称の由来 Prostaglandinより命名し、内容を付記し20  $\mu$ g製剤と区別している。

### 2. 一般名

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

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{20}H_{34}O_5 \cdot x C_{36}H_{60}O_3$   
分子量：354.48 (アルプロスタジルとして)

### 5. 化学名(命名法)

7-((1R,2R,3R)-3-Hydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl)  
heptanoic acid- $\alpha$ -cyclodextrin (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：G-511  
慣用名：PGE<sub>1</sub>・ $\alpha$ -CD、PGE<sub>1</sub>・CD

### 7. CAS登録番号

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

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

劇薬

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

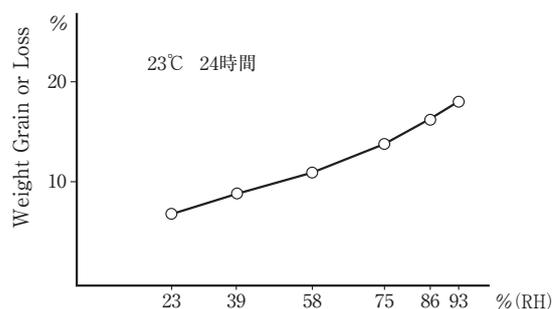
本品は白色の粉末である。

##### (2) 溶解性（各種溶媒に対する溶解度）

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

##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。



##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

アルプロスタジル (PGE<sub>1</sub>) の融点：114～118℃

##### (5) 酸塩基解離定数

アルプロスタジル (PGE<sub>1</sub>) のpKa：5.02

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

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

pH 本品0.10gを水20mLに溶かした液のpHは4.0～5.0である。

### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

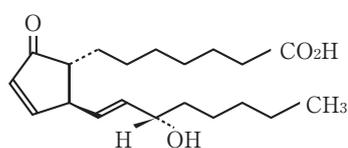
#### (1) 各種条件下における安定性

項目	条件 開始時	50℃	40℃	23℃	5℃	23℃	23℃	陽光ランプ	直射日光
		シリカゲル 密栓 遮光	シリカゲル 密栓 遮光	シリカゲル 密栓 遮光	シリカゲル 密栓 遮光	シリカゲル 密栓 遮光	75%RH 遮光	93%RH 遮光	1800 lx
期間		1ヵ月	2ヵ月	16ヵ月	27ヵ月	6週間	4週間	8週間	2週間
外観	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色
定量 (%)	100	99.8	99.8	100.0	99.8	99.7	99.9	99.8	100.0

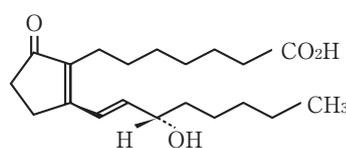
定量値は開始時の量を100%として表した。

#### (2) 強制分解による生成物

水溶液 (17.5mg/mL) を100℃ 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

### 4. 有効成分の確認試験法

第十五改正 日局「アルプロスタジル アルファデクス」の確認試験法による

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

## 5. 有効成分の定量法

第十五改正 日局「アルプロスタジル アルファデクス」の定量法による

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

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

$W_s$ ：アルプロスタジル標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸プロピルの希エタノール溶液（1→15000）

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：205nm）

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

カラム温度：25℃付近の一定温度

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

流量：アルプロスタジルの保持時間が約6分になるように調整する。

カラムの選定：本品約0.1gを水5mLに溶かし、プロスタグランジンA<sub>1</sub>のエタノール（95）溶液（3→200000）5mL及び内標準溶液5mLを加えた液10  $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アルプロスタジル、内標準物質、プロスタグランジンA<sub>1</sub>の順に溶出し、それぞれのピークが完全に分離するものを用いる。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応するアルプロスタジルを含む。

販売名	注射用プロスタンデイン 500
成分・含量 (1バイアル中)	アルプロスタジル 500 $\mu$ g をアルプロスタジル アルファデクスとして含有する。
添加物 (1バイアル中)	マルトース水和物 100mg
剤形	注射剤 (バイアル)
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)
性状	白色、凍結乾燥品

(3) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1バイアル中 アルプロスタジル 500  $\mu$ g を日局アルプロスタジル アルファデクスとして含有

(2) 添加物

日局 マルトース水和物 100mg

(3) 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液なし

### 3. 注射液の調製法

V. 治療に関する項目「2. 用法及び用量」(P.12) 及びVIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目「14. 適用上及び薬剤交付時の注意」(P.31) 参照

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存試験 25℃、60%RH、ガラスバイアル、遮光

項目 \ 期間	開始時	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
外 観	白色の塊又は粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	96.9	98.4	97.9	97.3

### (2) 加速試験 40℃、75%RH、ガラスバイアル、遮光

項目 \ 期間	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外 観	白色の塊又は粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	101.0	99.2	99.0	95.4

### (3) 温度安定性 60℃、ガラスバイアル、遮光

項目 \ 期間	開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外 観	白色の塊又は粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	99.8	99.2	97.5	95.0

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

項目 \ 期間	開始時	12.5日 (30万 lx・hr)	25日 (60万 lx・hr)	50日 (120万 lx・hr)
外 観	白色の塊又は粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	100.0	100.2	100.8

定量値は開始時の量を100%として表した。

## 6. 溶解後の安定性

### (1) 輸液での安定性

本剤1バイアル (500 $\mu$ g) を各輸液100mLで溶解し、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	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
ヴェーン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

輸 液	試験項目	開始時	4 時間	24 時間	48 時間	72 時間
ソリター 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
ハルトマン液 pH:8 -「HD」	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	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
フィジオゾール・3号	外 観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.56	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
プレアミン-P 注射液	外 観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.89	6.78	6.46	6.38	6.52
	定量(%)	100	97	63	38	29
プロテアミン 12X 注射液	外 観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.11	6.11	6.23	6.22	6.26
	定量(%)	100	79	36	15	6
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
マックアミン輸液	外 観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.84	6.71	6.86	6.78	6.73
	定量(%)	100	94	81	61	51
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
ユニカリック N 輸液	外 観	淡黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.39	4.43	4.28	4.25	4.25
	定量(%)	100	91	87	79	77
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。

・ ■■■■ : 定量値が 90%未満のもの

(2) pH調整時の輸液での安定性

本剤1バイアル（500 $\mu$ g）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 $^{\circ}$ C）・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	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.54	8.26	8.30	8.30	8.32
		定量(%)	100	96	93	88	84
	20mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.23	8.24	8.27	8.52	8.37
		定量(%)	100	94	90	87	81
ソリター-T3号輸液	5mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.14	8.15	8.19	8.31	8.31
		定量(%)	100	97	95	89	84
	20mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.20	8.22	8.23	8.62	8.51
		定量(%)	100	96	94	88	81
5%ブドウ糖液	5mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.33	8.42	8.40	8.45	8.42
		定量(%)	100	98	95	89	85
	20mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.37	8.30	8.32	8.54	8.35
		定量(%)	100	99	94	92	84

定量値は開始時の量を100%として表した。

・  : 定量値が90%未満のもの

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

（注）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ため）。

(1) pH変動試験（注：旧製剤（添加物 乳糖）でのデータ）

単位／容量	浸透圧比	規格pH域	試料pH	(A) 0.1N HCl (B) 0.1N NaOH	最終pH又は 変化点pH	移動指数	変化所見
500 $\mu$ g／5mL 生理食塩液	1.2 ～1.3	3.5 ～5.5	4.78	(A) 10.0 mL	1.39	3.39	—
				(B) 10.0 mL	12.49	7.71	—
500 $\mu$ g／5mL 注射用蒸留水	0.2	—	5.00	(A) 10.0 mL	1.49	3.51	—
				(B) 10.0 mL	12.49	7.49	—

(2) フィルター通過性試験

本剤500 $\mu$ g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 $\mu$ g/0.5mL/分 (0.05 $\mu$ g/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 $\mu$ m  
(エンドトキシン除去性能：無)
- ②ポール輸液フィルターELD・ELD96LLC、ポジダインナイロン66製、ポアサイズ0.2 $\mu$ m  
(エンドトキシン除去性能：有)

輸液	フィルター	項目	フィルター通過前	フィルター通過後				
				10分	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：

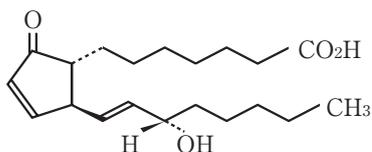
- 1) エンドトキシン除去性能を有しないフィルター (①) では、本剤のフィルター吸着はほとんど認められなかった。
- 2) エンドトキシン除去性能を有するフィルター (②) では、本剤を電解質を含まない輸液 (5%ブドウ糖液) に溶解するとフィルター吸着が認められたが、電解質を含む輸液 (生理食塩液、ソリタ-T3号輸液) ではほとんど認められなかった。

本剤は $\mu$ g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。

## 8. 電解質の濃度

含有しない

## 9. 混入する可能性のある夾雑物



プロスタグランジンA1

## 10. 生物学的試験法

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

## 11. 製剤中の有効成分の確認試験法

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

## 12. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 13. 力価

安定化のためアルファデクス包接化合物にしているが、活性はアルプロスタジルのみで、アルプロスタジル量で表示している。

## 14. 容器の材質

無色透明のガラスバイアル

## 15. その他

規制区分：劇薬、処方せん医薬品

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

1. 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
2. 外科手術時の異常高血圧の救急処置

### 2. 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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

- 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を対象として比較臨床試験を行い、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結果本剤の有用性が認められている。<sup>1,2)</sup>
- 2) 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%、出血量減少の有効率は70%、術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は83%を示す。

〈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					合 計	有用以上
		極めて有用	有用	やや有用	無用	極めて好ましくない		
低血圧麻酔	高血圧症	11	73	34	7	2	127	66%
	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 <sup>1)</sup>	10	55	31	8	2	106	61%
比較臨床試験② <sup>2)</sup>	5	27	8	0	1	41	78%
一般臨床試験 <sup>3~9)</sup>	5	38	16	1	0	60	72%
統一臨床試験① <sup>10)</sup>	0	12	2	0	0	14	86%
統一臨床試験② <sup>11)</sup>	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 <sup>1)</sup>	7	29	16	5	0	57	63%
一般臨床試験 <sup>3~5,7,9)</sup>	3	20	6	1	0	30	77%
統一臨床試験① <sup>10)</sup>	1	13	2	0	0	16	88%
統一臨床試験② <sup>11)</sup>	3	8	2	0	0	13	85%
合計	14	70	26	6	0	116	72%

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：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。<sup>12)</sup>

吉嶺 孝和ほか：麻酔，30 (7)：664，1981

- 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。<sup>13)</sup>

大谷 英祥ほか：臨床麻酔，5 (11)：1291，1981

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・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  $\mu\text{g}$ ) を輸液100mLに溶解し毎分5～10  $\mu\text{g}$  (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  $\mu\text{g}$  (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) 無作為化平行用量反応試験

高血圧症を合併する患者の低血圧麻酔及び術中異常高血圧対処において、カンシル酸トリメタファンを対照薬として比較試験を実施した。また、虚血性心疾患を合併する患者の低血圧麻酔は非投与群と比較した。その結果、高血圧症又は虚血性心疾患を合併している患者においても本剤の有効性ならびに安全性が確認された。また、投与量と血圧の下降度、出血量に対する有効性及び安全性の層別解析で、開始時投与量は0.11～0.20 µg/kg/分で十分であるが、維持時投与量では0.05～0.10 µg/kg/分が尿量等、安全性の面から優れていた。以上の結果より、本剤は0.05～0.20 µg/kg/分の範囲で調節するのが至適と考えられた。<sup>1)</sup>

後藤 文夫ほか：麻酔, 32 (2) : 199, 1983

2) 比較試験

虚血性心疾患又は高血圧性心疾患を合併する患者を対象とし、本剤による低血圧麻酔の安全性を心電図所見を中心に低血圧麻酔を行わない非投与群と比較検討した。本剤の血圧の下降はきわめて速やかで、かつ調節性に優れていた。術中の心電図の悪化率、術中の尿量とも両群間に差異を認めなかった。出血量は本剤投与群の方が少ない傾向がみられ、また輸血量も少なかった。本剤は虚血性心疾患及び高血圧性心疾患合併例に対しても安全に低血圧麻酔が行えることが示された。<sup>2)</sup>

	群	評 価						検 定		
		有 効	やや有効	無 効	計	有効率				
血圧下降度	PGE <sub>1</sub>	31	10	0	41	75.6%	—			
出血量評価		少 量	普 通	多 量	計	有効率	U	χ <sup>2</sup>		
	PGE <sub>1</sub>	30	10	1	41	73.2%	***	少量	多量	
	非投与	17	22	6	45	37.8%		**	N.S.	
有 効 性	PGE <sub>1</sub>	極めて有効	有効	やや有効	無効	悪化	計	有効率	—	
		10	23	8	0	0	41	80.5%		
調 節 性	PGE <sub>1</sub>	非常に調節しやすい	調節しやすい	やや調節しやすい	調節しにくい	非常に調節しにくい	計	調節率	—	
		8	21	8	4	0	41	70.7%		
尿 量		増 加	不 変	減 少	計		U	χ <sup>2</sup>		
	PGE <sub>1</sub>	15	19	6	40		*	増加	減少	
	非投与	6	24	13	43			*	N.S.	

注) N.S. : 有意差なし、\* : p < 0.05、\*\* : p < 0.01、\*\*\* : p < 0.001

山村 秀夫ほか：麻酔, 36 (4) : 527, 1987

3) 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。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用（再審査結果）

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

○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。<sup>14)</sup>

●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

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

### 2. 薬理作用

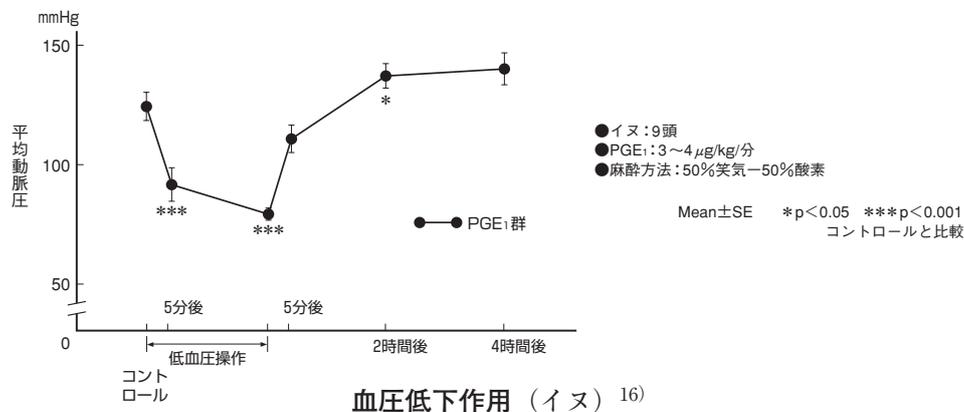
#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は速やかな血圧下降作用を示し、調節性に富み、重要臓器の血流を維持することから、外科手術時の低血圧維持及び異常高血圧の救急処置に有用であることが認められている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 血圧低下作用

①麻酔イヌに静脈内持続投与すると速やかな血圧低下が認められ、投与中低血圧状態を維持できる。また、投与終了後の低血圧からの回復も速やかである（平均7.9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 及び3~4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）。<sup>15,16)</sup>



②手術患者に低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与すると速やかな血圧低下が認められ、投与中低血圧状態を維持できる（平均0.13  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）。<sup>12)</sup>

	投与前	投与開始後					投与中止後			
		5分	10分	20分	30分	60分	10分	20分	30分	
動脈圧	収縮期圧	132 ± 6 (100)	97 ± 3 (73) ***	94 ± 3 (71) ***	93 ± 4 (70) ***	89 ± 4 (67) ***	83 ± 4 (63) ***	101 ± 5 (77) ***	105 ± 5 (80) ***	109 ± 5 (83) ***
	拡張期圧	85 ± 4 (100)	62 ± 3 (73) ***	59 ± 3 (69) ***	58 ± 2 (68) ***	55 ± 2 (65) ***	54 ± 2 (64) ***	65 ± 3 (76) ***	68 ± 3 (80) ***	70 ± 3 (82) ***
	平均圧	100 ± 4 (100)	74 ± 3 (74) ***	70 ± 2 (70) ***	69 ± 2 (69) ***	66 ± 2 (66) ***	64 ± 2 (64) ***	76 ± 3 (76) ***	80 ± 3 (80) ***	83 ± 3 (83) ***

●対象：子宮摘出患者14例  
●PGE<sub>1</sub>平均投与量：0.13  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$   
●麻酔方法：笑気-酸素-ハロタン

Mean ± SE  
\*p < 0.05 \*\*p < 0.02 \*\*\*p < 0.01: 投与前値と比較

#### 血圧低下作用（手術患者）

##### 2) 術中出血量に対する作用

①イヌに低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、低血圧麻酔群は非低血圧麻酔群に比して有意に出血量の減少が認められている（1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）。<sup>17)</sup>

②手術患者に低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、低血圧麻酔群は非低血圧麻酔群に比して有意に出血量の減少が認められている（平均0.106  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）。<sup>13)</sup>

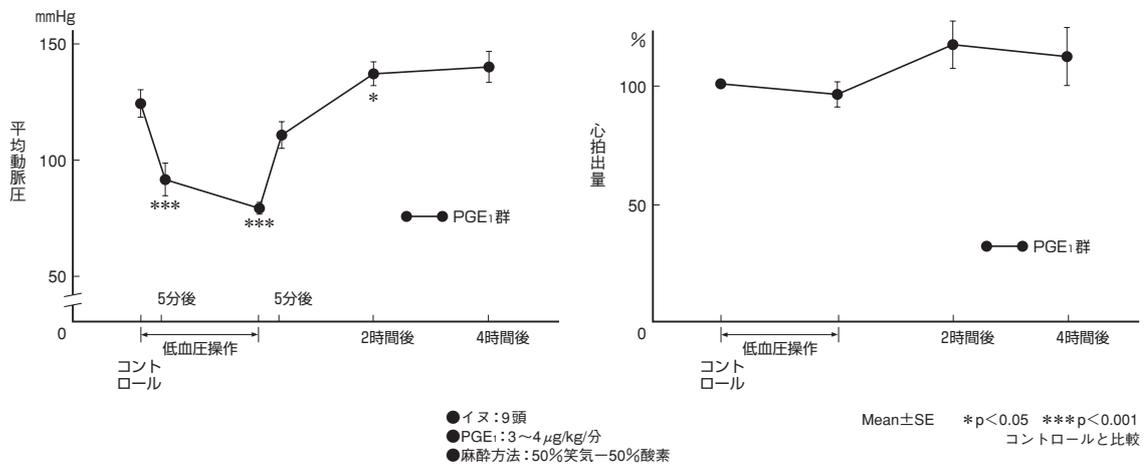
##### 3) 末梢血管拡張作用

イヌに静脈内投与すると血管平滑筋に直接作用して血管を拡張し、全末梢血管抵抗を減少させ（平均7.9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）<sup>15)</sup>、血流量を増加することが認められている（0.2~1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）。<sup>18)</sup>

#### 4) 臓器に対する影響

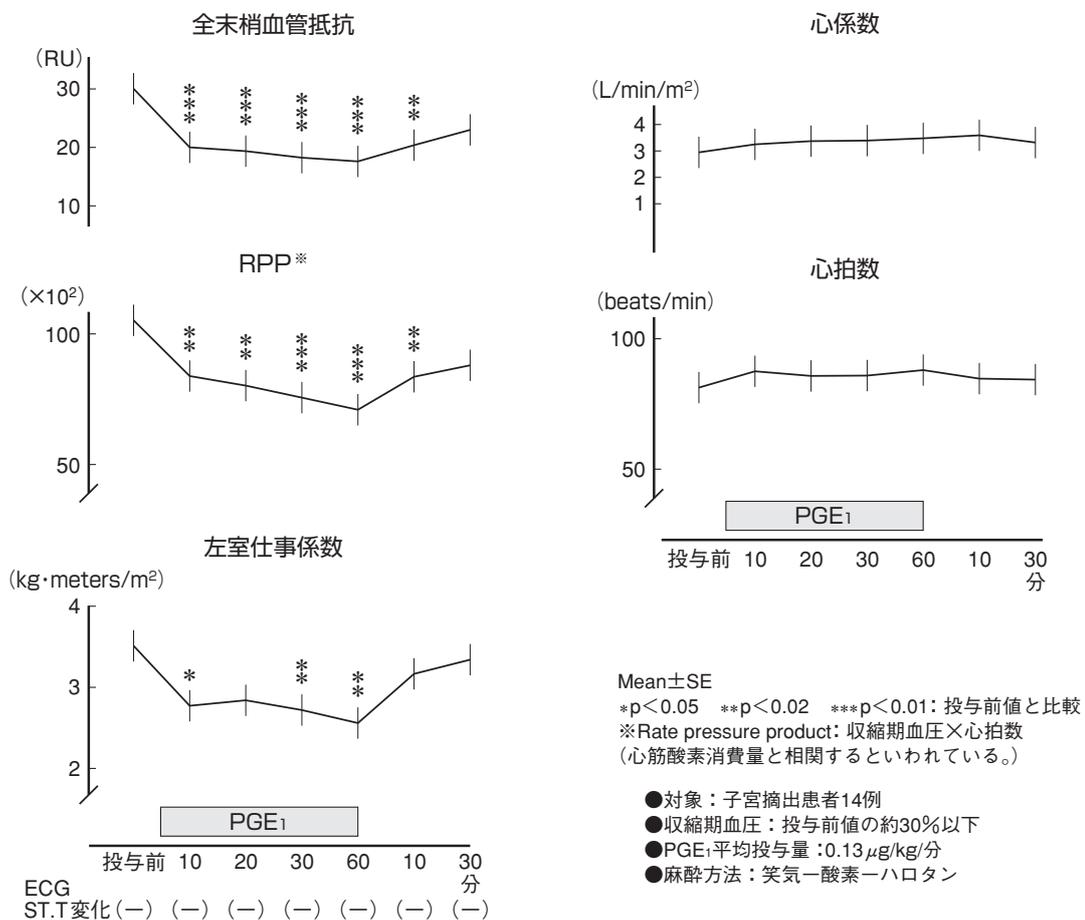
##### ①心臓

- ・麻酔イヌに低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、心拍出量に変動は認められず (3~4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )<sup>16)</sup>、心筋における酸素の需要・供給バランスを維持することが認められている (平均7.9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )<sup>15)</sup>



平均動脈圧、心拍出量の変化 (イヌ)<sup>16)</sup>

- ・手術患者に低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、心拍数に有意の変化を認めず、左室仕事係数及び脈圧係数は有意の低下が認められている (平均0.13  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )<sup>12)</sup>



心臓に及ぼす影響 (手術患者)

## ②腎臓

- ・ イヌに低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、低血圧麻酔群の腎動脈血流量は増加傾向が認められている (1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )。<sup>17)</sup>
- ・ 手術患者に低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、腎機能は保持されることが認められている (平均0.106  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )。<sup>13)</sup>

	PGE <sub>1</sub> 投与中	PGE <sub>1</sub> 中止後
尿量 (mL/分)	1.43 ± 0.29**	0.48 ± 0.07
Na排泄量 ( $\mu\text{Eq}/\text{分}$ )	83 ± 22**	36 ± 9
Na排泄率 (%)	1.11 ± 0.26**	0.42 ± 0.08
浸透圧クリアランス (mL/分)	1.21 ± 0.21*	0.92 ± 0.17
自由水クリアランス (mL/分)	-0.15 ± 0.27	-4.41 ± 0.12
糸球体濾過率 (mL/分)	53 ± 5	61 ± 7
腎血漿流量 (mL/分)	283 ± 44*	184 ± 37

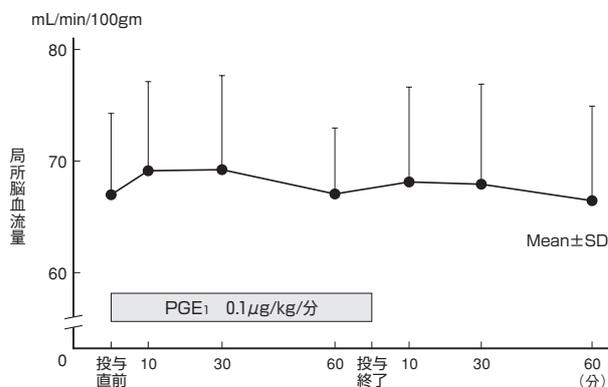
\*p<0.02 \*\*p<0.01 : PGE<sub>1</sub>投与中止後の値と比較 (Mean ± SE)

- 対象：乳房切断術患者11例
- PGE<sub>1</sub>：平均0.106  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$
- 収縮期血圧：80mmHg前後に低下
- 麻酔方法：笑気-酸素-ハロタン

### 腎臓に及ぼす影響 (手術患者)

## ③脳

- ・ 麻酔イヌに低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、脳圧は有意に低下し、脳酸素消費量の変化は認められていない (平均5.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )。<sup>19)</sup>
- ・ 手術患者に低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、脳脊髄液圧への影響は少ない (0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )。<sup>20)</sup>
- ・ 手術患者に低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、局所脳血流量に有意な変化は認められていない (0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )。<sup>21)</sup>

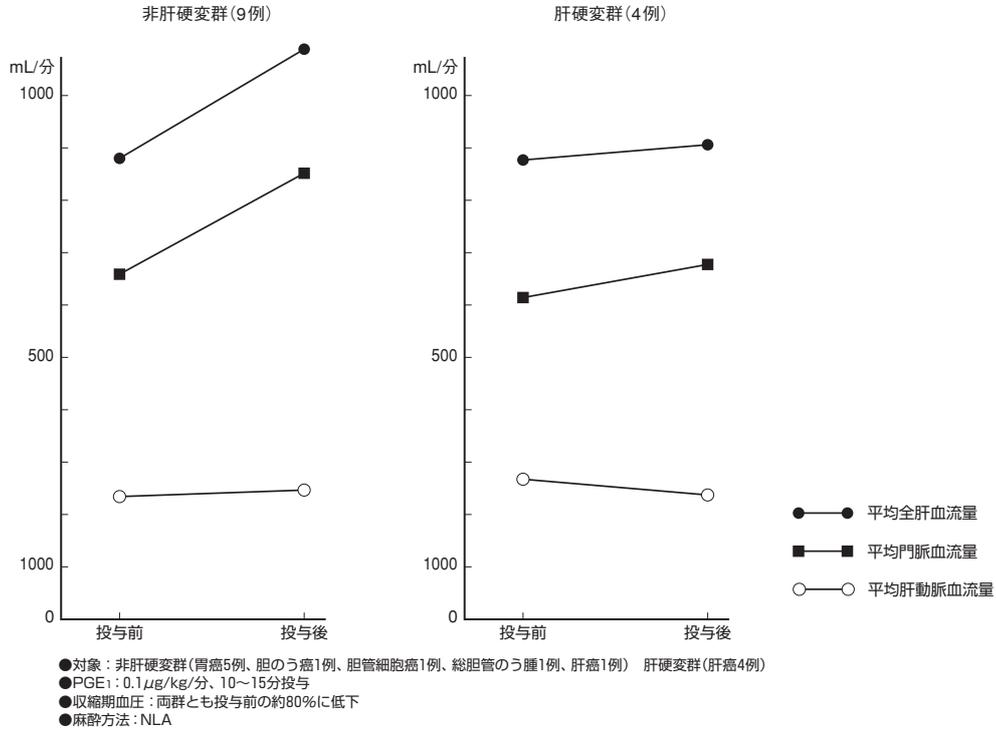


- 対象：28例 (脳動脈瘤18例、脳動静脈奇形2例、脳腫瘍8例)
- 手術開始後、最高血圧が150mmHgをこえた時点でPGE<sub>1</sub>を持続投与開始。収縮期血圧が投与開始前より30~40 mmHg低下した時点で投与量を調節。
- 麻酔法：NLA

### 局所脳血流量に及ぼす影響 (手術患者)

④ 肝臓

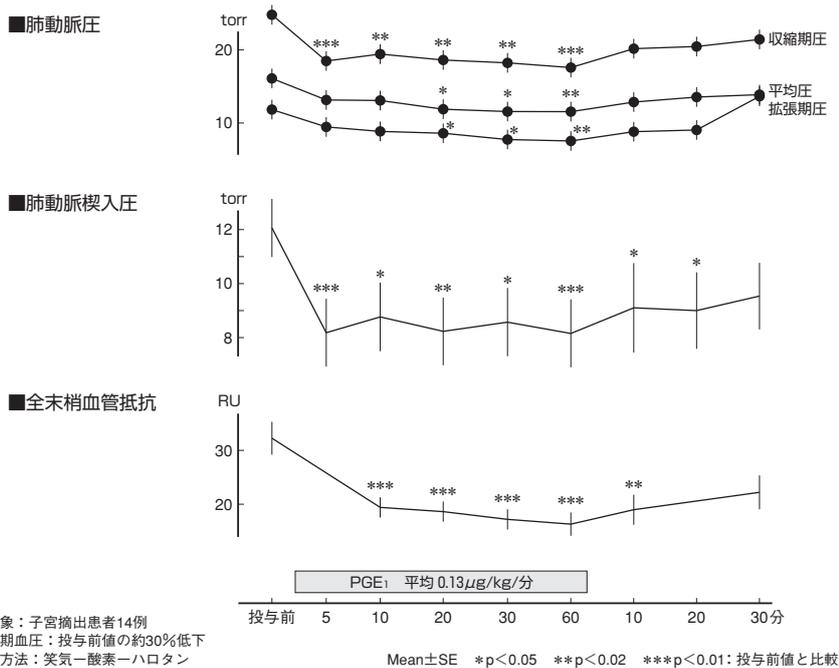
- ・麻酔イヌに低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、全肝血流量に著変は認められていない (3~4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )。<sup>16)</sup>
- ・手術患者に低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、門脈血流量は非肝硬変群、肝硬変群ともに増加傾向が認められ、肝硬変群でも肝血流量は維持されている (0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )。<sup>22)</sup>



肝臓に及ぼす影響 (手術患者)

⑤ 肺臓

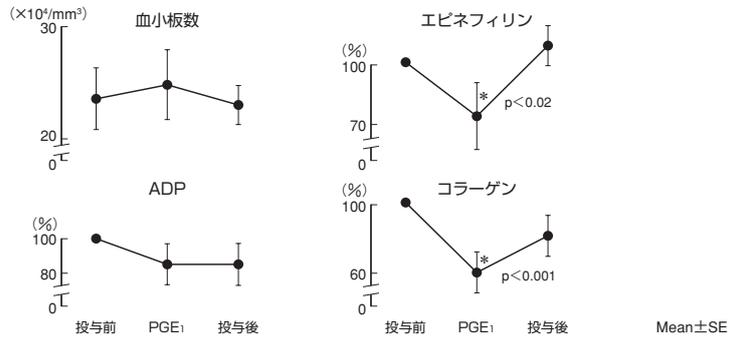
手術患者に低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、肺動脈圧・肺動脈楔入圧の有意の低下が認められている (平均0.13  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )。<sup>12)</sup>



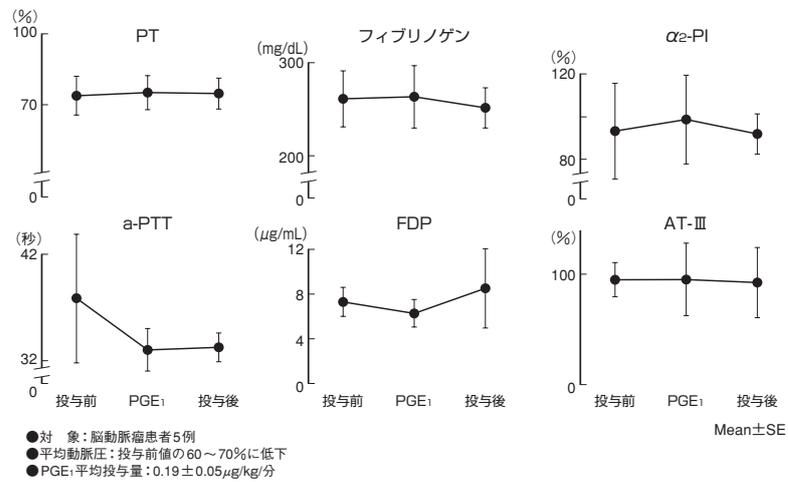
肺臓に及ぼす影響 (手術患者)

5) 凝固・線溶系への影響

手術患者に低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、血小板凝集抑制作用は認められる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ていない (平均0.19 $\mu$ g/kg/分)。<sup>23)</sup>



血小板に及ぼす影響 (手術患者)



● 対象：脳動脈瘤患者5例  
 ● 平均動脈圧：投与前値の60～70%に低下  
 ● PGE<sub>1</sub>平均投与量：0.19 $\pm$ 0.05 $\mu$ g/kg/分

凝固・線溶系に及ぼす影響 (手術患者)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

手術患者に平均0.116  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で静脈内持続投与すると、プロスタグランジンE濃度は2.5分で定常状態に達する。<sup>24)</sup>

#### (3) 通常用量での血中濃度

手術患者6例に平均0.116  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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、プロスタグランジンE (PGE) 濃度は投与前値 $214 \pm 25\text{pg}/\text{mL}$ から投与開始2.5分後には $408 \pm 55\text{pg}/\text{mL}$ と有意に上昇し、その後平均 $400\text{pg}/\text{mL}$ を維持し、投与終了2.5分後には $277 \pm 125\text{pg}/\text{mL}$ と急速に低下する。<sup>24)</sup>

〈参考〉

健康成人にPGE<sub>1</sub> 60  $\mu\text{g}$ を2時間静脈内持続注入したとき、注入後5分以内に血漿中PGE<sub>1</sub>濃度は $4.5\text{pg}/\text{mL}$ に増加し、持続注入終了時まで持続した。終了後血漿レベルは速やかに減少し、10分後の血漿中PGE<sub>1</sub>濃度は $2.5\text{pg}/\text{mL}$ 、2時間後には $1.3\text{pg}/\text{mL}$ であった。<sup>25)</sup> 〈外国人データ〉

(注) 本剤の用法・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  $\mu\text{g}$ ) を輸液100mLに溶解し毎分5～10  $\mu\text{g}$  (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  $\mu\text{g}$  (0.05～0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ) を必要とする。」である。

#### (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

#### (2) バイオアベイラビリティ

該当しない

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

〈参考〉

健康成人にPGE<sub>1</sub> 60  $\mu\text{g}$ を2時間静脈内持続注入したとき、半減期は0.2分 ( $\alpha$ 相) と8.2分 ( $\beta$ 相) であった。<sup>25)</sup> 〈外国人データ〉

#### (4) クリアランス

- 1) 心カテーテル中の3例に<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>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 $2,686 \pm 654 \text{L/日/m}^2$ であり、肺での代謝は投与量の $67.8 \pm 6.8\%$ であった。すなわち、人では静注されたPGE<sub>1</sub>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。<sup>26)</sup> 〈外国人データ〉
- 2) 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PGE<sub>1</sub>を20～40ng/kg/分で持続投与し、1時間後肺動脈血と末梢動脈血を同時に採取して、血中PGE<sub>1</sub>濃度をRIA（ラジオイムノアッセイ法）にて測定し、PGE<sub>1</sub>肺内代謝率を $100 \times (1 - \text{末梢動脈血濃度/肺動脈血濃度}) \%$ として表現したとき、肺内代謝率は77.6%であった。また20～60ng/kg/分投与した肺高血圧患者（平均肺動脈圧25mmHg以上、7例）では46.6%の代謝率で肺内代謝率が低下した。<sup>27)</sup>

(注) 本剤の用法・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 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。」である。

#### (5) 分布容積

該当資料なし

#### (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清： $92.6 \pm 0.09\%$  ( $2.82 \times 10^{-8} \text{M}$  *in vitro* 平衡透析法)<sup>28)</sup>

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。PGE<sub>1</sub>濃度を0.07～1,000ng/mLに変化させても、またPGE<sub>1</sub>濃度を10ng/mLで一定としCD量を167～667ng/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<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>・CDを0.8 μg/kg急速静脈内投与と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。<sup>29)</sup>

### 3. 吸収

該当しない

### 4. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

雄性ラットに<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>・<sup>14</sup>C-CDを静脈内投与し、<sup>3</sup>H又は<sup>14</sup>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。<sup>30)</sup>

#### (2) 胎児への移行性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠（16日目）ラットに<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>・<sup>14</sup>C-CDを静脈内投与し、<sup>3</sup>H又は<sup>14</sup>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<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>・<sup>14</sup>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。<sup>30)</sup>

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

〈参考〉

哺乳中ラットに<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>・CDを0.8 μg/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。<sup>29)</sup>

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

雄性ラットに<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>・<sup>14</sup>C-CDを静脈内投与し、<sup>3</sup>H又は<sup>14</sup>Cの総放射能の推移を経時的に観察すると、投与5分後の<sup>3</sup>Hの臓器内放射能分布は、肝臓（投与量の16.8%）、小腸（同6.0%）、腎臓（同5.6%）、大腸（同1.7%）の順で、時間の経過と共に肝臓、腎臓等、大部分の臓器の分布量は速やかに減少した。しかし、小腸においては投与後30分で最高値（投与量の23.7%）に達し、その後速やかに減少したが、大腸においては投与後8時間で最高値（投与量の27.1%）を示した後減少した。<sup>14</sup>Cも投与5分後で各臓器で最高値を示し、肝臓（投与量の3.7%）、腎臓（同3.1%）、小腸（同3.0%）、大腸（同2.1%）で、その後時間の経過と共に減少した。

さらに静脈内投与5分後の主要臓器内の未変化体（PGE<sub>1</sub>）の割合は、肺11.7%、大腸12.6%、小腸12.8%、腎臓16.1%、肝臓25.3%であり、いずれの臓器においても30～50%が代謝物である13,14-dihydro-15-keto-PGE<sub>1</sub>として存在していた。

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

なお<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>・<sup>14</sup>C-CDの生体内動態に関する雌雄差及び妊娠、非妊娠における相違は、いずれも認められなかった。<sup>30)</sup>

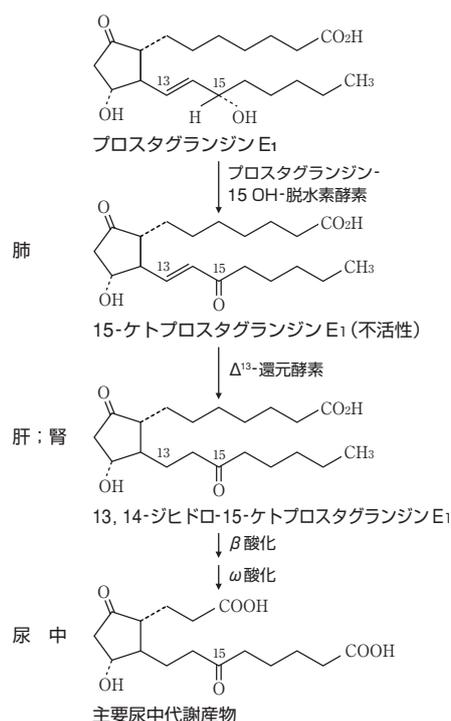
## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

PGE<sub>1</sub>は主に肺臓で15位の水酸基が酸化され15-keto PGE<sub>1</sub>となり活性を失う。次に肝臓や腎臓で13位の二重結合が還元飽和されて13,14-dihydro-15-keto PGE<sub>1</sub>となる。その後、主に肝臓で一般の脂肪酸同様β酸化を2回受けてα側鎖が短縮されるとともに、ω酸化を受けてω側鎖端にカルボキシル基が入って8-[(1R,2R,5R)-2-(2-Carboxyethyl-1-yl)-5-hydroxy-3-oxocyclopentyl]-6-oxooctanoic acidとなり水溶性が増して尿中に排泄されることが考えられる。また、アルファデクス（CD）は代謝を受けず、そのまま尿中に排泄される。

〈参考〉

雄性ラットに<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>・<sup>14</sup>C-CDを静脈内投与したとき、投与後数分間でPGE<sub>1</sub>の大部分は代謝物の13,14-dihydro-15-keto PGE<sub>1</sub>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。<sup>30)</sup>



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450等) の分子種

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- $\Delta^{13}$ -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PGE<sub>1</sub>・CDをPGE<sub>1</sub>として1、10、100  $\mu$ 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。<sup>29)</sup>

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物である13,14-dihydro-15-keto PGE<sub>1</sub>の活性をPGE<sub>1</sub>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。<sup>31)</sup>

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

## 6. 排泄

(1) 排泄部位

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

〈参考〉

雄性ラットに<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>・<sup>14</sup>C-CDを静脈内投与したとき、投与後24時間以内に<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>は投与量の30～40%が尿中に、25～30%が糞中に排泄され、<sup>14</sup>C-CDは投与量の92～98%が尿中に排泄され、糞中への排泄は0.4%以内であった。<sup>30)</sup>

## 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

無作為交叉試験で透析患者8名に、PGE<sub>1</sub>・CDをPGE<sub>1</sub>として60 $\mu$ 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。<sup>32)</sup> (外国人データ)

(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

記載なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (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) 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。〕
- (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。〕
- (4) 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）
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- (1)～(3) は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て設定した。
- (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) 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。
  - (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。
  - (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（「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項（P.30）を参照）。
  - (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「注射用プロスタンディン20」でアナフィラキシー様症状の副作用報告があるため設定した。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

記載なし

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

記載なし

## 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 心不全のある患者〔心不全の増強傾向があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〕
- (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。<sup>33)</sup>〕
- (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。〕
- (4) 衰弱患者〔状態が悪化するおそれがある。〕
- (5) 小児等（「小児等への投与」の項参照）
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(解説)

- (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。
- (2) 動物実験においてウサギ耳静脈よりPGE<sub>1</sub>を0.79 $\mu$ g/分で持続静注すると、眼圧は投与開始後上昇し始め、投与終了後は速やかに回復したという報告があるため設定した。
- (3)～(4) は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て設定した。
- (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ため設定した。
- (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ため設定した。
- (5) 「11. 小児等への投与」の項 (P.30) を参照
- (6) 「9. 高齢者への投与」の項 (P.30) を参照

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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)

- (1)～(5) は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、同効薬を参考にして設定した。
- (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るため、特に麻酔中の呼吸管理に注意する必要があるため設定した。

## 7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由  
記載なし
- (2) 併用注意とその理由  
記載なし

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

承認時までの調査及び市販後調査において副作用集計の対象となった2,170例中155例（7.1%）に168件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは静脈炎82件（3.8%）、PaO<sub>2</sub>低下13件（0.6%）、低血圧12件（0.6%）、頻脈19件（0.9%）、不整脈9件（0.4%）、ST上昇・低下等15件（0.7%）等であった。

（再審査終了時）

#### 1) 重大な副作用

ショック

ショック（頻度不明※）を起こすことがあるので、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。

#### 2) その他の副作用

	0.5～5%未満	0.5%未満
循環器	心電図異常(ST上昇・低下、T波逆転・平低化)、頻脈、低血圧	不整脈
注射部	静脈炎	
肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等
その他	PaO <sub>2</sub> 低下	尿量減少、タキフィラキシー

※：頻度不明は自発報告による。

(解説)

#### 1) 重大な副作用

ショック

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、状態に併せて輸液、昇圧剤、ステロイド等の投与を行うこと。場合によっては、心肺蘇生、除細動の適応も考慮するなど適切な処置を行うこと。

## (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(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。

	承認時までの調査	承認時以降の調査	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)

(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

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。<sup>14)</sup>

		調査 症例数	副作 用 発現症例数	副作用 発現率	$\chi^2$ 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 $\mu$ g/kg/分未満	527	28	5.3%	N.S.	
	0.05～0.20 $\mu$ g/kg/分未満	1142	83	7.3%		
	0.20 $\mu$ 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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、本剤と同一成分である「注射用プロスタンディン20」でアナフィラキシー様症状・発疹・瘙痒等アレルギー様症状の副作用報告があるので、観察を十分に行い、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。また、過去に本剤に対する過敏症歴を有する患者には絶対に投与しないこと。

## 9. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、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。

(解説)

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。本剤の場合、現在のところ肝、腎機能低下例については特に問題が示唆されていないが、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設定した。

## 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。  
〔アルプロスタジルには子宮収縮作用が認められている。<sup>34)</sup>〕

(解説)

妊娠ラットに<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>・<sup>14</sup>C-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が、ラット摘出子宮筋に対してPGE<sub>1</sub>・CDをPGE<sub>1</sub>として $2 \times 10^{-8} \sim 10^{-5}$ g/mL投与で収縮作用が報告されており投与禁忌である。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

(解説)

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ため慎重に投与すること。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

記載なし

## 13. 過量投与

記載なし

#### 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ため）。
- (2) 調製方法：インフュージョンポンプ使用に際しては、バッグあるいはシリンジ内に気泡が混入しないように注意すること。

（解説）

(1) 投 与 時：

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。

(2) 調製方法：

インフュージョンポンプを用いる薬剤に必要なかつ重要な一般的注意として設定した。

#### 15. その他の注意

記載なし

#### 16. その他

記載なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理<sup>34)</sup>

- (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、心筋収縮力は軽度に増加した（*in vitro*）。
- (4) モルモット摘出腸管平滑筋に対して収縮反応を示すが、結腸輪状筋に対しては、一過性の収縮後弛緩作用を示した（*in vitro*）。  
ウサギ摘出大動脈では収縮作用が認められ、腸間膜動脈ではKClでtensionをかけた条件では低濃度で弛緩作用、高濃度で収縮作用が認められた（*in vitro*）。  
モルモット摘出気管支平滑筋に対しては弛緩作用を示し、propranololによる影響を受けなかった（*in vitro*）。  
ラット摘出子宮平滑筋に対しては収縮作用を示すが（*in vitro*）、妊娠動物に静脈内投与した場合、子宮運動はラットで亢進、ウサギで抑制が観察された。
- (5) 腎機能に対しては尿量とNa排泄量の減少が認められた（ラット）。
- (6) 血管透過性はウサギでは著明に亢進するが、ラットでは用量に依存した反応は認められなかった。
- (7) モルモット下腹部神経輪精管標本の神経刺激及び経壁刺激による反応は低濃度で抑制、高濃度で増強が認められた（*in vitro*）。
- (8)  $\alpha$ -cyclodextrinにはほとんど作用は認められず、PGE<sub>1</sub>・CDとPGE<sub>1</sub>の薬理作用に差異は認められなかった。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験（LD<sub>50</sub>、mg/kg）<sup>35)</sup>

経路 \ 動物	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PGE<sub>1</sub>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、蹠部・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PGE<sub>1</sub>・CDをPGE<sub>1</sub>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。<sup>36)</sup>
- ②雌雄ビーグル犬にPGE<sub>1</sub>・CDをPGE<sub>1</sub>として1ng、10ng、100ng、1 μg/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 μg/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。<sup>37)</sup>

### 2) 慢性毒性試験

ラットにPGE<sub>1</sub>・CDをPGE<sub>1</sub>として1 μg、10 μg、50 μg、100 μg及び1mg/kgを180日間腹腔内に連続投与した試験で、10 μg/kg以上の投与群でA/G比の低下、100 μg/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、他には著変は認められなかった。<sup>38)</sup>

## (3) 生殖発生毒性試験

### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

交配前、交配期間中の雌雄ラット及び妊娠初期の母体にPGE<sub>1</sub>・CDをPGE<sub>1</sub>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。<sup>39)</sup>

### 2) 器官形成期投与試験

- ①妊娠ラットの器官形成期にPGE<sub>1</sub>・CDをPGE<sub>1</sub>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(F<sub>1</sub>)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。<sup>40)</sup>
- ②妊娠ウサギにPGE<sub>1</sub>・CDをPGE<sub>1</sub>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PGE<sub>1</sub>・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。<sup>41)</sup>

### 3) 周産期及び授乳期投与試験

妊娠ラットにPGE<sub>1</sub>・CDをPGE<sub>1</sub>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5mg/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。<sup>42)</sup>

## (4) その他の特殊毒性

### 1) 依存性試験

ラット重急性毒性試験（静脈内及び腹腔内投与、30日間）、イヌ重急性毒性試験（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きわ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PGE<sub>1</sub>・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。<sup>35)</sup>

### 3) 変異原性試験

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。<sup>43)</sup>

### 4) がん原性試験

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

### 5) 局所刺激性試験

ウサギ仙棘筋にPGE<sub>1</sub>・CDをPGE<sub>1</sub>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繊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。<sup>35)</sup>

---

## 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

使用期限：外箱に表示（3年）。（安定性試験結果に基づく）

### 2. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

劇薬

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。

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

注射用プロスタンディン500：5バイアル

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：注射用プロスタンディン20、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「国内開発」

### 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1987年3月31日

承認番号：16200AMZ00435000

### 9. 薬価基準収載年月日

注射用プロスタンディン500：1987年8月28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

### 11. 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。

### 12. 再審査期間

4年：1987年3月31日～1991年3月30日（再審査終了）

### 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

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
注射用プロスタンディン 500	103617601	2190402D2025	642190183

#### 15. 保険給付上の注意

##### 注射用プロスタンディン500の薬価基準収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) 後藤 文夫 ほか：麻酔, **32** (2) : 199, 1983
- 2) 山村 秀夫 ほか：麻酔, **36** (4) : 527, 1987
- 3) 富永 昌宗 ほか：現代医療, **14** (8) : 1631, 1982
- 4) 後藤 文夫 ほか：現代医療, **14** (8) : 1637, 1982
- 5) 平出 薫 ほか：現代医療, **14** (9) : 1823, 1982
- 6) 金子 敏雄 ほか：現代医療, **14** (10) : 1978, 1982
- 7) 土肥 修司 ほか：現代医療, **14** (10) : 1981, 1982
- 8) 武谷 敬之 ほか：現代医療, **14** (10) : 1987, 1982
- 9) 森口 英男 ほか：現代医療, **14** (10) : 1994, 1982
- 10) 大谷 英祥 ほか：現代医療, **16** (2) : 867, 1984
- 11) 畔 政和 ほか：現代医療, **16** (2) : 883, 1984
- 12) 吉嶺 孝和 ほか：麻酔, **30** (7) : 664, 1981
- 13) 大谷 英祥 ほか：臨床麻酔, **5** (11) : 1291, 1981
- 14) 汐見 昌夫 ほか：日本麻酔・薬理学会誌: 24, 1994
- 15) 福崎 誠 ほか：麻酔, **31** (4) : 364, 1982
- 16) 後藤 敏子 ほか：麻酔, **31** (5) : 452, 1982
- 17) 渡辺 仁 ほか：麻酔, **31** (8) : 820, 1982
- 18) 川崎 晃義 ほか：応用薬理, **17** (6) : 1043, 1979
- 19) 松前 孝幸 ほか：麻酔, **33** (8) : 832, 1984
- 20) 斉藤 重行 ほか：麻酔, **33** (9) : 947, 1984
- 21) 安部 和夫 ほか：現代医療, **21** (12) : 3471, 1989
- 22) 鈴木 夏生 ほか：第89回日本外科学会総会 (1989)
- 23) 岡本 一聖 ほか：現代医療, **14** (11) : 2204, 1982
- 24) 大谷 英祥 ほか：臨床麻酔, **6** (6) : 667, 1982
- 25) Cawello W. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **46** (3) : 275, 1994
- 26) Golub M. et al. : J. Clin. Invest., **56** : 1404, 1975
- 27) 荒井 賢一 : 麻酔, **44** (4) : 536, 1995
- 28) Judis J. : J. Pharm. Sci., **70** (8) : 945, 1981
- 29) 藤本 啓明 ほか：小野薬品工業社内資料-1 (蛋白結合率、乳汁移行率、代謝酵素への作用)
- 30) 宮本 積 ほか：現代医療, **10** (5) : 589, 1978
- 31) 石井 権二 ほか：小野薬品工業社内資料-2 (代謝物の薬理活性)
- 32) Cawello W. et al. : VASA, **28** (Suppl. 54) : 17, 1999
- 33) Chiang T. S. et al. : Arch.Ophthal., **88** : 418, 1972
- 34) 川崎 晃義 ほか：応用薬理, **17** (5) : 859, 1979
- 35) 松岡 康夫 ほか：現代医療, **10** (6) : 705, 1978
- 36) 松岡 康夫 ほか：現代医療, **10** (7) : 869, 1978
- 37) 松岡 康夫 ほか：現代医療, **10** (9) : 1217, 1978
- 38) 松岡 康夫 ほか：現代医療, **10** (8) : 1091, 1978
- 39) 市川 祐三 ほか：現代医療, **10** (6) : 719, 1978
- 40) 市川 祐三 ほか：現代医療, **10** (7) : 909, 1978
- 41) 市川 祐三 ほか：現代医療, **10** (8) : 1083, 1978

42) 市川 祐三 ほか：現代医療, **10** (7):928, 1978

43) Leuschner J. : UCB社 社内資料 (変異原性試験)

## 2. その他の参考文献

## 3. 問い合わせ窓口

小野薬品工業株式会社 医薬情報部

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190 FAX 06-6263-2969

受付時間 9:00~17:00 (土日・祝日・会社休日を除く)

医療関係者向けホームページ

URL <http://www.ono.co.jp/>

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況（2008年8月末現在）

「注射用プロスタンディン500」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「注射用プロスタンディン20」は発売されている。

〈参考〉

#### 1. 同一成分薬（アルプロスタジル アルファデクス）の本邦と同様の効能・効果での発売状況

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）、  
褥瘡・皮膚潰瘍（OI）

国名	販売名	適 応	承認年月	発売年月	含 量
参 考  日 本	プロスタンディン	PAOD（動注）	1979年 8月	1979年10月	20 $\mu$ g/A
		VD、VR（静注）	1982年12月	—	
		PAOD（静注）	1987年 5月	—	
		PDA（静注）	2003年10月	—	
	プロスタンディン 20	（販売名変更） （包装変更）	2005年 2月 2006年 3月	2005年 7月 2006年 8月	20 $\mu$ g/Vial
プロスタンディン 500	PBP	1987年 3月	1987年 9月	500 $\mu$ g/Vial	
プロスタンディン軟膏	OI	1997年 7月	1997年10月	30 $\mu$ g/g軟膏	
プロスタンディン軟膏 0.003%	（販売名変更）	2005年 5月	2006年 1月		
台湾	Promostan	PAOD VR	1982年 4月 1985年 2月	1985年 5月	20 $\mu$ g/A
韓国	東亞 Prostandin	PAOD VD、VR	1985年 1月 1996年 5月	1986年 1月 —	20 $\mu$ g/A
ドイツ	Prostvasin	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	20 $\mu$ g/A 40 $\mu$ g/Vial
ルクセンブルク	Prostvasin	PAOD	1987年 1月	1987年 3月	20 $\mu$ g/A
ブルガリア	Prostvasin	PAOD	1991年 1月	1991年 3月	20 $\mu$ g/A
チェコ共和国	Prostvasin	PAOD	1990年 2月	1990年 2月	20 $\mu$ g/A
パキスタン	Prostvasin	PAOD	1990年 5月	1991年 3月	20 $\mu$ g/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10月予定	20 $\mu$ g/A 60 $\mu$ g/Vial
ウクライナ	Vasaprostan	PAOD	1990年10月	1990年12月	20 $\mu$ g/A
オーストリア	Prostvasin	PAOD	1991年 3月	1991年 3月	20 $\mu$ g/A
アラブ首長国連邦	Prostvasin	PAOD	1991年11月	2005年 6月	20 $\mu$ g/A
香港	Prostvasin	PAOD	1992年 4月	1994年	20 $\mu$ g/A
ポーランド	Prostvasin	PAOD （用量追加）	1992年 7月 1999年 7月	1992年 9月 2000年	20 $\mu$ g/A 60 $\mu$ g/Vial
アルゼンチン	Prostvasin	PAOD	1992年 9月	1995年 9月	20 $\mu$ g/A

国名	販売名	適応	承認年月	発売年月	含量
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 2000年 9月 —	20 µg/A 60 µg/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	20 µg/Vial 60 µg/Vial
ヨルダン	Prostavasin	PAOD	1993年 4月	1994年 4月	20 µg/A
スロバキア共和国	Prostavasin	PAOD	1993年 7月	1993年 7月	20 µg/A
エジプト	Prostavasin	PAOD	1993年 7月	1993年10月	20 µg/A
ハンガリー	Prostavasin	PAOD	1993年 9月	2008年予定	20 µg/A
中国	Prostavasin	PAOD	1994年 1月	1994年	20 µg/A
フィリピン	Prostavasin	PAOD	1995年12月	1996年	20 µg/A
スペイン	Sugiran	PAOD	1996年 9月	1997年 1月	20 µg/A
ウズベキスタン	Vasaprostan	PAOD	1996年 7月	1996年 9月	20 µg/A
ポルトガル	Vasoprost	PAOD	1998年 1月	1998年	20 µg/A
レバノン	Prostavasin	PAOD	1997年12月	1999年	20 µg/A
ブラジル	Prostavasin	PAOD	1999年 3月	2000年	20 µg/A
リトアニア	Vasaprostan	PAOD	1999年 9月	2000年	20 µg/A
モルドバ	Vasaprostan	PAOD	1999年11月	2000年	20 µg/A
ラトビア	Vasaprostan	PAOD	1999年12月	2000年	20 µg/A
アルメニア	Vasaprostan	PAOD	2001年11月	2001年	20 µg/A
シリア	Prostavasin	PAOD	2003年 4月	2003年	20 µg/A
キルギスタン	Vasaprostan	PAOD	2003年 7月	2003年	20 µg/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〕

## 2. 同一成分薬（アルプロスタジル アルファデクス）の本邦で未承認の男性勃起機能不全（ED）での発売状況

国名	販売名	承認年月	発売年月	剤形・含量
フランス	Edex	1997年 4月	1997年10月	10/20 µg/カートリッジ
米国	Edex	1997年 6月	1997年 8月	10/20/40 µg/Vial
		1998年 7月	1998年10月	10/20/40 µg/カートリッジ
英国	Viridal Duo	1997年 5月	1997年 9月	10/20 µg/カートリッジ
		1998年10月	1999年 1月	40 µg/カートリッジ
アイルランド	Viridal Duo	1997年11月	1998年 2月	10/20 µg/カートリッジ
		1999年 3月	1999年 9月	40 µg/カートリッジ
ドイツ	Viridal Duo	1998年 2月	1998年 3月	10/20 µg/カートリッジ
	Viridal	2000年 3月	2002年 7月	40 µg/カートリッジ
イタリア	Viridal	1999年 9月	2002年 2月	10/20 µg/カートリッジ

販売会社：Edex・Viridal・Viridal Duo〔UCB〕

---

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

特になし