

貯 法：遮光、室温保存

使用期限：4年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

承認番号	22400AMX00135
薬価収載	2012年6月
販売開始	2018年12月
再審査結果	1992年12月 (注射用プロスタジン500)
国際誕生	1979年8月

プロスタグランジンE₁製剤

劇薬、処方箋医薬品^注

プロスタンディン[®]点滴静注用500 μ g

PROSTANDIN[®] for Intravenous Infusion 500 μ g

注射用アルプロスタジル アルファデクス

®登録商標

(小野薬品工業株式会社所有)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (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(「5. 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

- (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。]
- (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(「6. 小児等への投与」の項参照)
- (6) 高齢者(「4. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (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。

3. 副作用

承認時の臨床試験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%)、PaO₂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 ₂ 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。

【組成・性状】

販売名	プロスタンディン点滴静注用500 μ g
成分・含量 (1バイアル中)	アルプロスタジル500 μ 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	白色の塊又は粉末、凍結乾燥品

【効能・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

【用法・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 μ g)を輸液100mLに溶解し毎分5～10 μ g(0.1～0.2 μ g/kg/分)の注入速度で点滴静注を開始する。血圧の下降に注意しながら目的とする血圧まで下げ、以後それを維持できる点滴速度に調節する。低血圧を維持するためには通常毎分25～10 μ g(0.05～0.2 μ g/kg/分)を必要とする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (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。]

4. 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。

5. 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。²⁾〕

6. 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)。

7. 適用上の注意

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)。

【薬物動態】

ICUへ入室しSwan-Ganzカテーテルを挿入した正常肺動脈圧患者(平均肺動脈圧25mmHg以下、5例)にPGE₁を20~40ng/kg/分で持続投与し、1時間後肺動脈血と末梢動脈血を同時に採取して、血中PGE₁濃度をRIA(ラジオイムノアッセイ法)にて測定すると、肺動脈血は916pg/mL、末梢動脈血は172pg/mLであった。また、PGE₁肺内代謝率を100×(1-末梢動脈血濃度/肺動脈血濃度)%として表現したとき、肺内代謝率は77.6%であった。³⁾

(参考)動物における吸収・分布・代謝・排泄〔ラット〕

³H標識PGE₁・¹⁴C標識CDをラットに動脈又は静脈内に投与を行った実験では、いずれもPGE₁血中濃度は2相性を示し、6分で血中から速やかに消失する。

静脈内投与5分後の主要臓器内のPGE₁は、肺12%、腎16%、肝25%であり、投与24時間以内に投与量の30~40%が尿中に、25~30%が糞中に排泄される。この時の主代謝物は8-[(1R,2R,5R)-2-(2-Carboxyethyl-yl)-5-hydroxy-3-oxocyclopentyl]-6-oxooctanoic acidである。一方、CDは代謝を受けずに、そのままの形で90~100%が尿中に排泄される。なお、7日間連続静脈内投与した場合、PGE₁及びCDとも各臓器への蓄積は認められない。⁴⁾

【臨床成績】

- 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。^{5,6)}
- 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。⁷⁾

【薬効薬理】

1. 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. 薬理作用

(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7.9μg/kg/分及び3~4μg/kg/分)。^{8,9)}
- 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0.13μg/kg/分)。¹⁰⁾

(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(1μg/kg/分)。¹¹⁾
- 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0.106μg/kg/分)。¹²⁾

(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7.9μg/kg/分)、⁸⁾血流量を増加することが認められている(0.2~1.0μg/kg/分)。¹³⁾

(4) 臓器に対する影響

1) 心臓

- ① 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(3~4μg/kg/分)、⁹⁾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7.9μg/kg/分)。⁸⁾
- 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、心拍数に有意の変化を認めず、左室仕事係数及び脈係数は有意の低下が認められている(平均0.13μg/kg/分)。¹⁰⁾

2) 腎臓

- ① イヌに低血圧麻酔の目的で静脈内持続投与する時、低血圧麻酔群の腎動脈血流量は増加傾向が認められている(1μg/kg/分)。¹¹⁾
- 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、腎機能は保持されることが認められている(平均0.106μg/kg/分)。¹²⁾

3) 脳

- ① 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5.6μg/kg/分)。¹⁴⁾
- 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、脳脊髄液圧への影響は少ない(0.2μg/kg/分)。¹⁵⁾

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(3~4μg/kg/分)。⁹⁾

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0.13μg/kg/分)。¹⁰⁾

(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0.19μg/kg/分)。¹⁶⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

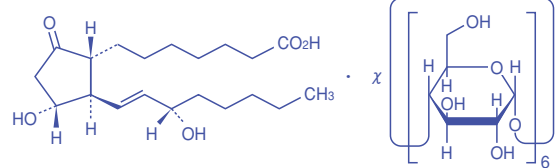
一般名：アルプロスタジル アルファデクス(Alprostadi Alfadex)

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

分子式：C₂₀H₃₄O₅·x C₃₆H₆₀O₃₀

分子量：354.48(アルプロスタジルとして)

構造式：



性状：白色の粉末である。

水に溶けやすく、エタノール(95)、酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

吸湿性である。

融点：114~118℃(アルプロスタジルとして)

【包装】

プロスタンディン点滴静注用500μg：5バイアル

【主要文献】

- 1) Chiang T. S. et al. : Arch. Ophthalmol. 88 : 418, 1972
- 2) 川崎晃義他：応用薬理, 17 : 859, 1979
- 3) 荒井賢一：麻酔, 44 : 536, 1995
- 4) 宮本 積他：現代医療, 10 : 589, 1978
- 5) 後藤文夫他：麻酔, 32 : 199, 1983
- 6) 山村秀夫他：麻酔, 36 : 527, 1987
- 7) 丸石製薬：臨床成績集計(社内資料)
- 8) 福崎 誠他：麻酔, 31 : 364, 1982
- 9) 後藤敏子他：麻酔, 31 : 452, 1982
- 10) 吉嶺孝和他：麻酔, 30 : 664, 1981
- 11) 渡辺 仁他：麻酔, 31 : 820, 1982
- 12) 大谷英祥他：臨床麻酔, 5 : 1291, 1981
- 13) 川崎晃義他：応用薬理, 17 : 1043, 1979
- 14) 松前孝幸他：麻酔, 33 : 832, 1984
- 15) 斎藤重行他：麻酔, 33 : 947, 1984
- 16) 岡本一聖他：現代医療, 14 : 2204, 1982

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

丸石製薬株式会社 学術情報部

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2

TEL. 0120-014-561

【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)

製造販売元

 **丸石製薬株式会社**

大阪市鶴見区今津中2-4-2