

** 2017年1月改訂（第5版、使用上の注意改訂）
* 2009年6月改訂（規制区分の変更）

日本標準商品分類番号
87219

貯法：凍結を避け5℃以下にしや光して保存する。
有効期間：1年間（使用期限をシリンジ及び外箱に表示）

承認番号	21700AMZ00160000
薬価収載	2005年7月
販売開始	2005年8月

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

* 劇薬
処方箋医薬品^注 **バルクス®注ディスポ 10μg**
Palux® inj. Dispo 10μg
アルプロスタジル注射液 キット製剤

【警告】

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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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。

【組成・性状】

販売名	バルクス注ディスポ 10μg	
1シリンジ中の容量	2 mL	
成分・含量	日局アルプロスタジル	10 μg
添加物・含量	精製大豆油	200 mg
	高度精製卵黄レシチン	36 mg
	オレイン酸	4.8 mg
	濃グリセリン	44.2 mg
	水酸化ナトリウム	適量
剤形	シリンジ	
性状	白色の乳濁液で、わずかに粘性があり、特異なおいがある	
pH	4.5～6.0	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
○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	通常、成人1日1回1～2 mL（アルプロスタジルとして5～10 μg）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における動脈管の開存	輸液に混和し、開始時アルプロスタジル5 ng/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。

【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おこすおそれがある。〕
- (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（ワルファリンカリウム等）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。〕

2. 重要な基本的注意

- (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ため、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。

3. 相互作用

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
抗凝固剤 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		

** 4. 副作用

〈参考〉アルプロスタジル注射液（アンブル剤）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

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

(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。

	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	□内炎（アフタを含む）
循環器	血圧降下 ^{注)} 血管炎 顔面潮紅 胸部絞扼感 ^{注)}	発赤 ^{注)} 胸痛 ^{注)} 動悸 ^{注)} 頻脈	血圧上昇 ^{注)}

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
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。

5. 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ため減量するなど注意すること。

6. 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。]

7. 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。

8. 適用上の注意

(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。

9. 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。

【薬物動態】

1. ヒトにおける薬物動態(健康成人)

(参考) アルプロスタジル注射液(アンブル剤)での試験

本剤点滴静注直後の血中PGE₁をRIA2抗体法にて測定したが、微量定量であること、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。

2. (参考) 動物における薬物動態(ラット、イヌ)^{1),2)}

(1) 血液、血漿中濃度

³Hで標識した本剤(5 µg PGE₁/kg)のラット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24.74 ng eq.PGE₁/mL、39.82 ng 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。

(2) 分布

³Hで標識した本剤のラット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。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) 代謝、排泄

³Hで標識した本剤のラット静脈内投与後の血漿中PGE₁未変化体の割合は、³H-PGE₁-CD(PGE₁-CD：アルプロスタジリアルファデクス)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。排泄経路は主に尿中であり、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。

【臨床成績】^{3)~7)}

アンブル剤承認時に実施された成人対象疾患の二重盲検比較試験及び一般臨床試験、また、新生児対象疾患の一般臨床試験及び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。

疾患名	改善率(%)【改善以上】
慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍、安静時疼痛の改善	52.1 (75/144)
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の改善	75.3 (55/73)
糖尿病における皮膚潰瘍の改善	72.5 (50/69)
振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善、末梢循環・神経・運動機能障害の回復	31.8 (27/85)
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)

【薬効薬理】

1. 血管拡張作用^{8)~10)}

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

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^{11)~13)}

(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。

3. 作用機序^{1),2),11)}

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。

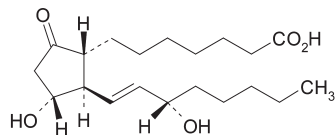
(4) ラットにおいて、³H で標識した本剤の静脈内投与後の血漿中PGE₁未変化体濃度は、³H-PGE₁-CD 投与時に比べ有意に高かった。

【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 (JAN)
alprostadil (JAN, INN)

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

構造式：



分子式：C₂₀H₃₄O₅

分子量：354.48

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。

融点：114~118°C

【取扱い上の注意】

1. しゃ光を保つため、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) プ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. プ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) 輸液に混和する場合は、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。

【包装】

2 mL×1 シリンジ、2 mL×5 シリンジ、2 mL×10 シリンジ

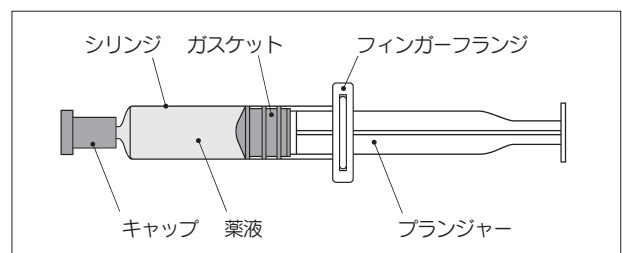
【主要文献】

- 1) 名倉一晶ほか：基礎と臨床, **20** (10), 5195 (1986)
- 2) 江角凱夫ほか：基礎と臨床, **20** (9), 4399 (1986)
- 3) 勝村達喜ほか：循環器科, **20** (4), 331 (1986)
- 4) 塩川優一ほか：炎症, **6** (3), 311 (1986)
- 5) 豊田隆謙ほか：医学のあゆみ, **155** (11・12), 749 (1990)
- 6) 阿岸祐幸ほか：臨床医薬, **2** (9), 1269 (1986)
- 7) 門間和夫ほか：小児科臨床, **39** (10), 2441 (1986)
- 8) 浜野哲夫ほか：基礎と臨床, **20** (10), 5145 (1986)
- 9) 内田武ほか：基礎と臨床, **20** (10), 5155 (1986)
- 10) 古橋忠和ほか：基礎と臨床, **20** (9), 4296 (1986)
- 11) Sim, A. K. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **36** (II), 1206 (1986)
- 12) Goto, J. et al.: *Drugs Exp. Clin. Res.*, **12** (11), 917 (1986)
- 13) 大滝裕ほか：基礎と臨床, **20** (10), 5162 (1986)

【文献請求先】

大正富山医薬品株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1
電話 0120-591-818

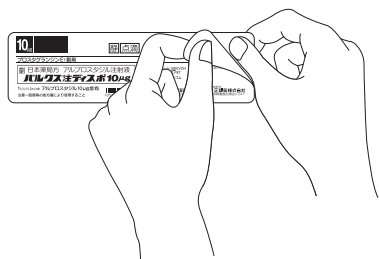
【製品仕様（構成と各部の名称）】



〈操作方法〉

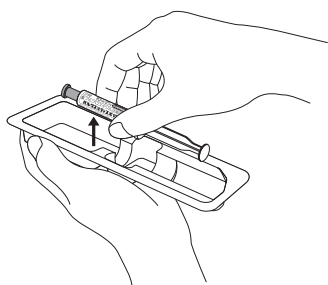
1. プリスター包装の開封口からシールをゆっくりはがして開封する。

注意：プリスター包装は使用直前まで開封しないこと。



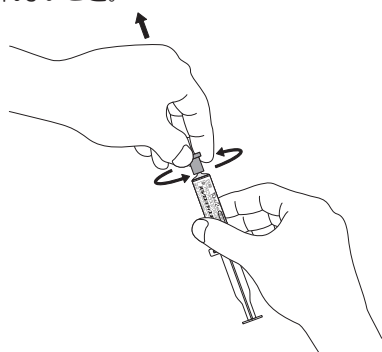
2. シリンジを取り出す。

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。

注意：キャップを矢印の方向にねじりながら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。

