

## Prostaglandin E<sub>1</sub>-CD<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>-CD) の動脈管依存性 先天性心疾患への承認

日本小児循環器学会学術委員会

学術委員長：佐地 勉(東邦大学医学部第一小児科)

学術委員：中澤 誠(東京女子医科大学循環器小児科)

理事長：原田 研介(日本大学医学部小児科)

Key words :

チアノーゼ, 動脈管開存症, プロスタグランジンE<sub>1</sub>

### 経緯

日本小児循環器学会は、PGE<sub>1</sub>-CD<sub>1</sub> アルプロスタジル アルファデクス、商品名：注射用プロスタンディン<sup>®</sup>の動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に関わる効能追加の要望を、厚生労働省研究班(大西班)小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握および対策に関する研究(主任研究者：大西鐘壽：前香川医科大学小児科教授)(同分科会、小児循環器学会代表委員：佐地 勉)の平成14年度研究品目として調査研究した結果、有用性、安全性、また必要性が高く、承認が不可欠であると判断し、平成12年3月要望書を提出した。また、平成14年度には使用実態調査を全国の主要な小児循環器専門病院で行った。

これに対して小野薬品工業株式会社は、平成14年1月、厚生労働省へ効能追加等の申請を行い、審査センターによる調査、照会、面接、審査を重ねた結果、平成15年10月17

日付で承認(保険適応)された。

### 承認内容と変更点

承認された効能・効果および用法・用量、また今回の効能追加等による添付文書の変更箇所を表1に示す。

今回の申請に際しては、PGE<sub>1</sub>は昭和50年代前半から使用されていたが、国内での先天性心疾患への臨床試験の結果がないため「小児への安全性は確かめられていない」と記載されてきた。それゆえ、重要な国内外の代表的な文献やtextbookからevidenceの高いものを集積して提出した。つまり「動脈管依存性先天性心疾患以外の低出生体重児、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)」として追記されている。これは「動脈管依存性先天性心疾患に対しては、安全性が確立している」ことを意味するものである。表2に重要性の高い文献から得られた投与開始用量と、投与維持用量、およびその文献のリストを示

表1：効能追加による変更箇所

#### [効能・効果]

動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

#### [用法・用量]

通常、アルプロスタジルとして50～100ng/kg/分の速度で静脈内投与を開始し、症状に応じて適宜増減し、有効最小量で持続投与する。

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

動脈管依存性先天性心疾患に対し投与する場合は、観察を十分行い慎重に投与量の調整を行うこと。効果が得られた場合には減量し、有効最小量で投与を持続すること。動脈管開存の維持には10ng/kg/分でも有効な場合がある。

#### [警告]

動脈管依存性先天性心疾患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、肺水腫のある患者(ただし、動脈管依存性先天性心疾患の患者は除く) 心不全、肺水腫を増悪させることがある。

別刷請求先：〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

東邦大学医学部第一小児科 佐地 勉

## [ 使用上の注意(重要な基本的注意) ]

- 1) 本剤による治療は対症療法であり投与中止後症状が悪化することがあるので注意すること。
- 2) 本剤の投与を継続しても、状態の改善がみられなければ、緊急手術など、適切な処置を行うこと。
- 3) 本剤の高用量投与により、副作用発現率が高まるおそれがあるため、有効最小量にて使用すること。
- 4) 本剤の長期投与により長管骨膜に肥厚、多毛及び脱毛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。

## [ 使用上の注意(副作用) ]

## 動脈管依存性先天性心疾患

本対象疾患については、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、国内文献等を参考にした。報告された主な副作用は発熱、頻脈、下痢、無呼吸発作、骨膜肥厚、多毛などである。

## [ 使用上の注意(副作用 重大な副作用) ]

## 無呼吸発作

動脈管依存性先天性心疾患に投与した場合、無呼吸発作(頻度不明)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、人工呼吸器の装着、皮膚への刺激など、適切な処置を行うこと。

## [ 使用上の注意(副作用 重大な副作用の脚注) ]

注) 動脈管依存性先天性心疾患への投与において、上記などの副作用が発現した場合には、患者の状態を観察し、本剤の投与継続の必要性について考慮した上で、適切な処置を行うこと。

## [ 使用上の注意(副作用 その他の副作用) ]

## 動脈管依存性先天性心疾患

本剤の投与により副作用が発現した場合には、患者の状態を観察しながら、適切な処置を行うこと。

## 頻度不明

循環器	頻脈、低血圧、徐脈、浮腫、肺動脈中膜の菲薄化
中枢神経系	発熱、痙攣、振戦、多呼吸
注射部	血管痛、静脈炎、疼痛、発赤、腫脹、 $\alpha$ 痒
その他	下痢、骨膜肥厚、脱毛、多毛、腹水、低ナトリウム血症、低カリウム血症、低クロール血症、 口腔内・気道分泌液の増加、出血傾向、アシドーシス

## [ 使用上の注意(小児等への投与) ]

動脈管依存性先天性心疾患以外の低出生体重児、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)。

## [ 臨床成績 ]

## 動脈管依存性先天性心疾患

- 1) 国内文献で動脈管依存性先天性心疾患患者において、有効であったとの報告がある。
- 2) 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に対して、維持用量として10ng/kg/分以下でも有効なことがある。

## [ 薬効薬理 ]

## 動脈管拡張作用

ラット新生児及びウサギ新生児に対し、PGE<sub>1</sub>はそれぞれ200～1,000 $\mu$ g/kg及び1,000 $\mu$ g/kgの投与により、動脈管拡張作用が認められている。

ラット新生児に対し、PGE<sub>1</sub>を1～1,000 $\mu$ g/kgの投与により、動脈管拡張作用が認められている。

表2 本邦の公表論文14報(1977~1987年)における投与開始用量と投与維持用量(文献1~14より引用)  
(初回から本剤が投与された代表的な症例報告の公表論文を調査し集計した)

公表論文	症例数	投与開始用量(ng/kg/min)	投与維持用量(ng/kg/min)
1) 医学のあゆみ 1977; 101: 650-652	3	100~150	100~150
2) 心臓 1977; 9: 36-45	3	100	100
3) 心臓 1977; 9: 826-831	4	50~100	25~100
4) 現代医療 1979; 11: 827-833	8	50	10~40
5) 日本小児科学会雑誌 1979; 83: 1540-1545	12	100~160	50~100
6) 心臓 1979; 11: 507-513	9	100	25~150
7) 小児科臨床 1980; 33: 1913-1922	21	50~150	10~150
8) 小児科紀要 1980; 26: 135-140	21	10~50	10~50
9) 心臓 1981; 13: 315-321	7	10	4.8~11
10) 日本新生児学会雑誌 1981; 17: 163-167	12	10~50	1~100
11) 日本新生児学会雑誌 1982; 18: 139-146	14	25~100	12~150
12) 宮崎医会誌 1983; 6: 9-13	5	25~50	10~100
13) 心臓 1984; 16: 921-927	17	30~50	10~30
14) 胸部外科 1987; 40: 271-277	21	50~100	10~20

す。この他81編の引用文献(計95編)がまとめられて、使用実態調査の結果を踏まえて承認が得られたと思われる。症例数は計157例であり、そのうち副作用の有無が確認された134例中123例で何らかの副作用が認められていた。これらの報告において1割以上の患児に認められた副作用の内訳は発熱78例(58%)、頻脈58例(43%)、下痢48例(36%)、無呼吸発作33例(25%)、骨膜肥厚30例(22%)、多毛29例(22%)、口腔内・気道分泌液の増加15例(11%)、低ナトリウム血症14例(11%)、痙攣14例(11%)、低血圧13例(10%)であった。有効性は、PaO<sub>2</sub>の上昇、心雑音の増大・出現、チアノーゼの改善などを指標に評価されており、有効率は52~100%であった。

以下に、公表されている審査センターからの審査内容の一部(平成15年9月19日付、衛研発第3474号)を示すのでご参照いただきたい。

最後に、この申請にあたりご尽力いただきました門間和夫先生(前東京女子医科大学循環器小児科教授)ならびに資料収集、作成にご協力いただきました森 剛彦、北野義晴(小野薬品工業株式会社開発本部)の両氏に深謝いたします。

#### 【引用文献】

- 横地一興, 加藤裕久, 阪田保隆, ほか: Prostaglandin E<sub>1</sub>による新生児チアノーゼ心疾患の緊急療法. 医学のあゆみ 1977; 101: 650-652
- 上村 茂, 門間和夫, 高尾篤良: 動脈管依存型チアノーゼ性心疾患に対するプロスタグランジンE<sub>1</sub>投与の経験. 心臓 1977; 9: 36-45
- 高松哲郎, 岡本 力, 石原義紀, ほか: 動脈管依存チアノーゼ性心奇形に対するProstaglandin E<sub>1</sub>の使用経験. 心臓 1977; 9: 826-831
- 本田 恵, 浜崎雄平, 福田省史, ほか: 動脈管依存型チアノーゼ性心疾患に対するProstaglandin E<sub>1</sub>の使用適応. 現代医療 1979; 11: 827-833
- 全 勇, 宝田正志, 佐藤秀郎, ほか: Prostaglandin E<sub>1</sub>の効果と副作用について. 日本小児科学会雑誌 1979; 83: 1540-1545
- 郡 建男, 小佐野満, 辻 敦敏, ほか: Prostaglandin E<sub>1</sub>による動脈管拡張, 閉鎖阻止. 心臓 1979; 11: 507-513
- 横地一興, 田中地平, 松永伸二, ほか: 動脈管依存性先天性心疾患とプロスタグランジン. 小児科臨床 1980; 33: 1913-1922
- 小野安生, 山田 修, 新垣義夫, ほか: 動脈管依存性先天性心疾患に対するプロスタグランジンE<sub>1</sub>の治療効果と副作用の検討. 小児科紀要 1980; 26: 135-140
- 友政 剛, 曾根克彦, 田代雅彦, ほか: Prostaglandin E<sub>1</sub>の先天性心疾患に対する治療. 心臓 1981; 13: 315-321
- 曾根克彦, 藤永 隆, 田代雅彦, ほか: Prostaglandin E<sub>1</sub>の新生児期先天性心疾患に対する治療. 日本新生児学会雑誌 1981; 17: 163-167
- 山田雅明, 河野寿夫, 菅野訓子, ほか: 動脈管依存性心疾患の新生児14例に対するprostaglandin E<sub>1</sub>投与の経験. 日本新生児学会雑誌 1982; 18: 139-146
- 沖島寛洋, 佐藤雄一, 松岡裕二, ほか: 動脈管依存性心疾患に対するプロスタグランジンE<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>の使用経験. 宮崎医会誌 1983; 6: 9-13
- 上田 憲, 野島恵子, 斉藤彰博, ほか: 動脈管依存性チアノーゼ性心疾患. 心臓 1984; 16: 921-927
- 田代 忠, 藤堂景茂, 楊井 剛, ほか: 新生児期肺血流減少性心疾患に対するPGE<sub>1</sub>投与後の外科治療. 胸部外科 1987; 40: 271-277

## 【添付資料】

厚生労働省医薬食品局長 殿

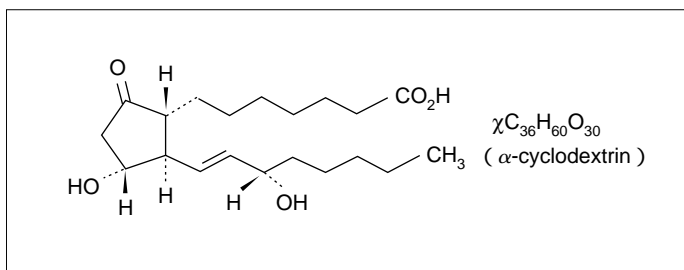
衛研発第3474号  
平成15年9月19日  
国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

## 記

- [販売名]: 注射用プロスタンディン  
[一般名]: アルプロスタジル アルファデクス  
[申請者]: 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日]: 平成14年1月24日(製造承認事項一部変更承認申請)  
[申請区分]: 1(4), (6) 新効能医薬品, 新用量医薬品  
[化学構造]:

分子式:  $C_{20}H_{34}O_5 \cdot \gamma C_{36}H_{60}O_{30}$ 

分子量: 354.49(アルプロスタジルとして)

[化学名]: 英名: 7- { (1R, 2R, 3R) -3-hydroxy-2- [ (1E, 3S) -3-hydroxyoct-1-en-1-yl] -5- oxocyclopentyl}heptanoic acid- $\alpha$ -cyclodextrin

日本名: 7- { (1R, 2R, 3R) -3-ヒドロキシ-2- [ (1E, 3S) -3-ヒドロキシオクタ-1-エン-1-イル] -5-オキシソクロペンチル} ヘプタン酸- $\alpha$ -シクロデキストリン

[特記事項]: なし

[審査担当部]: 審査第二部

## 審査結果

平成15年9月19日

- [販売名]: 注射用プロスタンディン  
[一般名]: アルプロスタジル アルファデクス  
[申請者]: 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日]: 平成14年1月24日(製造承認事項一部変更承認申請)  
[剤型・含量]: 1 アンプル中, アルプロスタジル20 $\mu$ gをアルプロスタジル アルファデクスとして含有

## [審査結果]

本剤の動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に対する有用性は, 教科書及び診療ガイドライン等の記載内容から医学薬学上公知であると判断できる。

以上, 医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果, 下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し, 医薬品第一部会において報告することが妥当と判断した。

[ 効能・効果 ]:( 下線部今回追加 )

I . 動脈内投与

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

II . 静脈内投与

- 1 . 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
- 2 . 血行再建術後の血流維持
- 3 . 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症( 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
- 4 . 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

[ 用法・用量 ]:( 下線部今回追加 )

I . 動脈内投与

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

- 1 . 本品 1 管( アルプロスタジル $20\mu\text{g}$  )を生理食塩液 5mL に溶かし , 通常成人 1 日量アルプロスタジルとして $10\sim 15\mu\text{g}$  およそ $0.1\sim 0.15\text{ng/kg/分}$  )をインフュージョンポンプを用い持続的に動脈内へ注射投与する .
- 2 . 症状により $0.05\sim 0.2\text{ng/kg/分}$ の間で適宜増減する .

II . 静脈内投与

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 , 血行再建術後の血流維持 , 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症( 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

- 1 . 通常成人 1 回量本品 2~3 管( アルプロスタジル $40\sim 60\mu\text{g}$  )を輸液500mL に溶解し , 2 時間かけて点滴静注する (  $5\sim 10\text{ng/kg/分}$  ) .  
なお , 投与速度は体重 1 kg 2 時間あたり $1.2\mu\text{g}$ をこえないこと .
- 2 . 投与回数は 1 日 1~2 回 .
- 3 . 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

通常 , アルプロスタジルとして $50\sim 100\text{ng/kg/分}$ の速度で静脈内投与を開始し , 症状に応じて適宜増減し , 有効最小量で持続投与する .