

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2017. 12. 22 初版

有効成分	アルプロスタジル		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	アルプロスタジル注5 μ g「MED」	メディサ新薬
	2	アルプロスタジル注5 μ g「サワイ」	沢井製薬
	3	アルプロスタジル注5 μ g「F」	富士製薬工業
	4	アルプロスタジル注5 μ g「武田テバ」	武田テバファーマ
	5	アルプロスタジル注10 μ g「MED」	メディサ新薬
	6	アルプロスタジル注10 μ g「サワイ」	沢井製薬
	7	アルプロスタジル注10 μ g「F」	富士製薬工業
	8	アルプロスタジル注10 μ g「武田テバ」	武田テバファーマ
	9	アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「MED」	メディサ新薬
	10	アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「サワイ」	沢井製薬
	11	アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「トーワ」	東和薬品
	12	アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「日医工」	日医工
	13	アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「F」	富士製薬工業
	14	アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「科研」	武田テバファーマ
	15	アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「MED」	メディサ新薬
	16	アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「サワイ」	沢井製薬
	17	アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「トーワ」	東和薬品
	18	アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「日医工」	日医工
	19	アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「F」	富士製薬工業
	20	アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「科研」	武田テバファーマ
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	パルクス注5 μ g	大正製薬
	②	リプル注5 μ g	田辺三菱製薬
	③	パルクス注10 μ g	大正製薬
	④	リプル注10 μ g	田辺三菱製薬
	⑤	パルクス注ディスポ10 μ g	大正製薬
	⑥	リプルキット注10 μ g	田辺三菱製薬
効能・効果	http://www.bbdb.jp		
用法・用量	http://www.bbdb.jp		
添加物	http://www.bbdb.jp		
解離定数 ¹⁾	pKa = 4.89		
溶解度 ¹⁾	水にほとんど溶けない。		
原案の安定性 ¹⁾	水	なし	
	液性(pH)	溶液中での安定性 (pH 安定性) : アルプロスタジルは水溶液中で徐々に分解してプロスタグランジン A ₁ (以下、PGA ₁ と略す) を生成する。この安定性は pH によって異なり、アルプロスタジルは pH5 において最も安定である。	
	光	なし	

	その他	長期保存試験における安定性 <table border="1" data-bbox="443 165 1417 297"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 165 687 210">保存条件</th> <th data-bbox="687 165 932 210">保存期間</th> <th data-bbox="932 165 1176 210">保存形態</th> <th data-bbox="1176 165 1417 210">結 果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 210 687 297">5℃</td> <td data-bbox="687 210 932 297">39ヵ月</td> <td data-bbox="932 210 1176 297">遮光気密容器 (ガラス製)</td> <td data-bbox="1176 210 1417 297">変化なし</td> </tr> </tbody> </table>				保存条件	保存期間	保存形態	結 果	5℃	39ヵ月	遮光気密容器 (ガラス製)	変化なし
保存条件	保存期間	保存形態	結 果										
5℃	39ヵ月	遮光気密容器 (ガラス製)	変化なし										
膜透過性	記載対象外												
BCS・Biowaiver option	記載対象外												
薬効分類	219 その他の循環器官用薬												
規格単位	5 μg 1mL 1管 5 μg 1mL 1筒 10 μg 2mL 1管 10 μg 2mL 1筒												

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	純度	検査
1	アルプロスタジル注5 μ g「MED」	メディサ新薬	○+#	記載対象外		
2	アルプロスタジル注5 μ g「サワイ」	沢井製薬	○+#			
3	アルプロスタジル注5 μ g「F」	富士製薬工業	○+			
4	アルプロスタジル注5 μ g「武田テバ」	武田テバファーマ	○+#			
5	アルプロスタジル注10 μ g「MED」	メディサ新薬	○+#			
6	アルプロスタジル注10 μ g「サワイ」	沢井製薬	○+#			
7	アルプロスタジル注10 μ g「F」	富士製薬工業	○+			
8	アルプロスタジル注10 μ g「武田テバ」	武田テバファーマ	○+#			
9	アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「MED」	メディサ新薬	○+#			
10	アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「サワイ」	沢井製薬	○+#			
11	アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「トーワ」	東和薬品	○+#			
12	アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「日医工」	日医工	○+#			
13	アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「F」	富士製薬工業	○+			
14	アルプロスタジル注5 μ gシリンジ「科研」	武田テバファーマ	○+#			
15	アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「MED」	メディサ新薬	○+#			
16	アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「サワイ」	沢井製薬	○+#			
17	アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「トーワ」	東和薬品	○+#			
18	アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「日医工」	日医工	○+#			
19	アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「F」	富士製薬工業	○+			
20	アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「科研」	武田テバファーマ	○+#			

注)「BE」は、生物学的同等性 (BE) 試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータであり、#印がついているものは in vitro 試験のデータ。【4~15 ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、注射剤は検討対象外である。【16 ページ】

注)「純度」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での純度試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である (上記表中の番号は、本情報集に掲載された純度試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、純度試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【17 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【18 ページ】

注) メディサ新薬、沢井製薬、東和薬品及び日医工の製剤については、承認時において他社と共同開発されたものである (医薬品審査管理課調査による)。

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1 <参考>

標準製剤との生物学的同等性が確認されたアルプロスタジル注 10 μ g 「MED」の容れ目違いであることから、アルプロスタジル注 5 μ g 「MED」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。

(社内資料より)

2 <参考>

標準製剤との生物学的同等性が確認されたアルプロスタジル注 10 μ g 「サワイ」の容れ目違いであることから、アルプロスタジル注 5 μ g 「サワイ」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。

(社内資料より)

3 <参考>

1) 麻酔下イヌを用いた循環動態に及ぼす影響

アルプロスタジル注および標準製剤 (0.01、0.03、0.1、0.3 μ g/kg、静脈内投与) の循環動態に対する同等性を検討するために麻酔下のビーグル犬を用いて、収縮期血圧 (SBP)・拡張期血圧 (DBP) への影響を比較検討した。

その結果、アルプロスタジル注および標準製剤のいずれの投与群において同様の血圧の低下が認められた。また、これらの変化は用量に依存しており、両製剤間の血圧低下作用に有意差は認められず、アルプロスタジル注は標準製剤と同等な作用を有すると判断した。

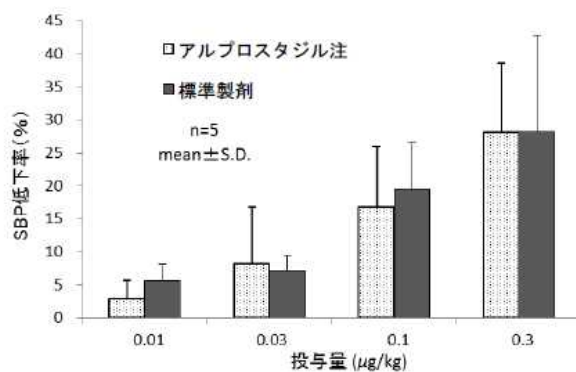


図. 投与前後の収縮期血圧 (SBP) の低下率

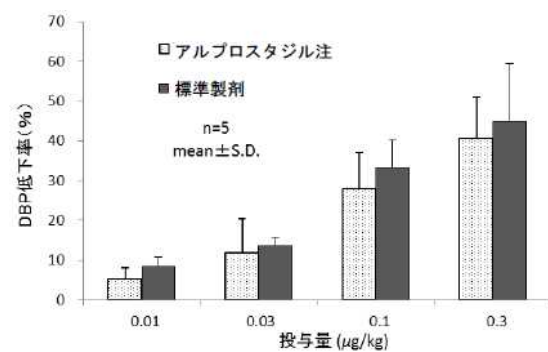


図. 投与前後の拡張期血圧 (DBP) の低下率

2) 末梢動脈閉塞症ラットモデルを用いた皮膚障害の予防効果

アルプロスタジル注 10 μ g 「F」の薬理作用の検討として、ラット末梢動脈閉塞症モデルの皮膚障害を指標に、ブランク製剤、本剤、及び標準製剤を比較検討した。

その結果、いずれの時点においても両製剤間での有意差は認められず、本剤はラット末梢動脈閉塞症モデルにおける皮膚障害を改善し、その作用は標準製剤と同程度であることが確認された。

表. 病変進展のグレード分類

部位	スコア	病変
爪	0	変化なし
	1	薄紫色に変色
	2	濃紫色に変色 (壊死)
	3	欠落 (落屑) 確認
指	0	変化なし
	1	腫脹あるいは蒼白
	2	薄紫色に変色
	3	指が濃紫色に変色し、硬化部分がある (壊死・ミイラ化)
甲	0	変化なし
	1	腫脹あるいは蒼白
	2	紫色に変色
	3	赤～暗赤色に変色した部位をもつ
	4	欠落 (落屑) 確認

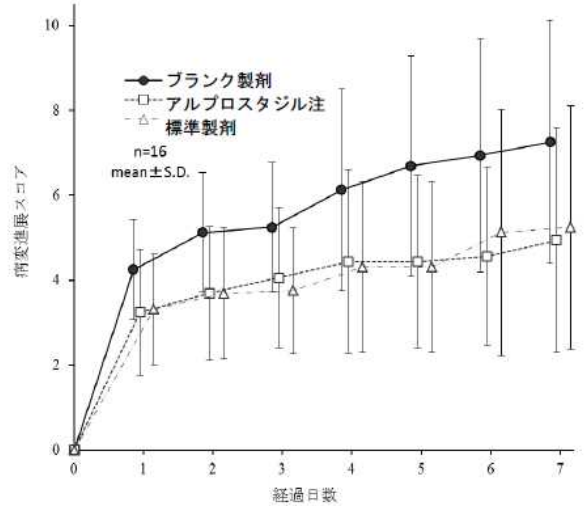


図. 病変進展スコア推移

3) 血小板凝集ラットモデルを用いた血小板凝集抑制作用の評価

アルプロスタジル注 10 μg 「F」の薬理作用の検討として、血小板凝集ラットモデルを用いた血小板数（血小板率、血小板率が90%まで回復するまでの時間、アデノシンニリン酸静脈内注入前～注入20秒後の曲線下面積（AUC_{Pre-20sec}）を指標に、ブランク製剤および標準製剤と比較検討した。

その結果、いずれの評価項目においても有意差は認められなかった。以上により、アルプロスタジル注 10 μg 「F」はラットにおいて、アデノシンニリン酸静脈内注入による血小板数の減少を抑制し、その作用は標準製剤と同程度であることが確認された。

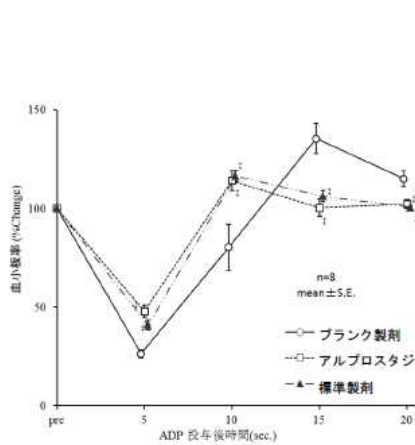


図4. 血小板率

‡ p<0.01 : 有意差あり (Dunnett型多重比較)

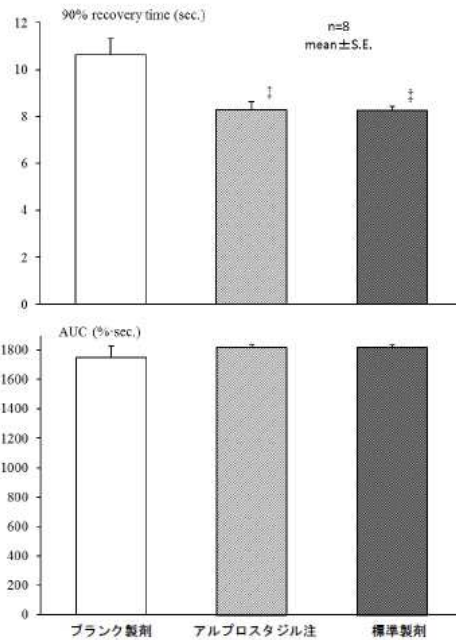


図5. 血小板率が90%まで回復するまでの時間及びAUC_{Pre-20sec}

(インタビューフォームより)

4 <参考>

1) 血管拡張作用

試験薬のイヌの循環動態に対する作用は、主薬であるアルプロスタジルに起因するものと考えられ、その作用は対照薬と同程度であった。

表2 イヌの循環動態に対する作用

検 体	例数	Δ CBF 平均±標準誤差 (%)	Δ MAP 平均±標準誤差 (%)	Δ HR 平均±標準誤差 (%)
コントロール	4	4.5 ± 1.4	4.0 ± 0.9	1.5 ± 0.6
プラセボ		4.7 ± 1.0	4.0 ± 0.8	1.7 ± 0.7
試験薬		26.4 ± 3.8 ^{*#}	14.6 ± 1.7 ^{**}	17.6 ± 5.1 [*]
対照薬		28.5 ± 4.7 [*]	13.7 ± 1.8 ^{**}	19.1 ± 6.0

4例の体重は 14.1 ± 0.5kg (平均±標準誤差)

^{*}, ^{**} : $p < 0.05$, $p < 0.01$ (対コントロール: Paired t-test)

[#], ^{**} : $p < 0.05$, $p < 0.01$ (対プラセボ: Paired t-test)

2) 血小板凝集抑制作用

試験薬の ex vivo 系における血小板凝集抑制作用は、主薬であるアルプロスタジルに起因するものと考えられた。

表3 ラット ex vivo 系における血小板凝集抑制作用

実 験 群	例数	体 重 平均±標準誤差 (g)	凝 集 率 平均±標準誤差 (%)	抑 制 率 (%)
コントロール群	10	218.5 ± 2.2	40.8 ± 1.3	—
プラセボ投与群	10	217.4 ± 2.3	39.0 ± 1.5	4.4
試験薬投与群	10	217.3 ± 2.1	26.5 ± 1.4 ^{**}	35.0
対照薬投与群	10	218.3 ± 2.5	26.1 ± 1.8 ^{**}	36.0

^{**} : $p < 0.01$ (対コントロール群: ANOVA/Tukey の多重比較法)

^{**} : $p < 0.01$ (対プラセボ投与群: ANOVA/Tukey の多重比較法)

(社内資料より)

5 <参考>

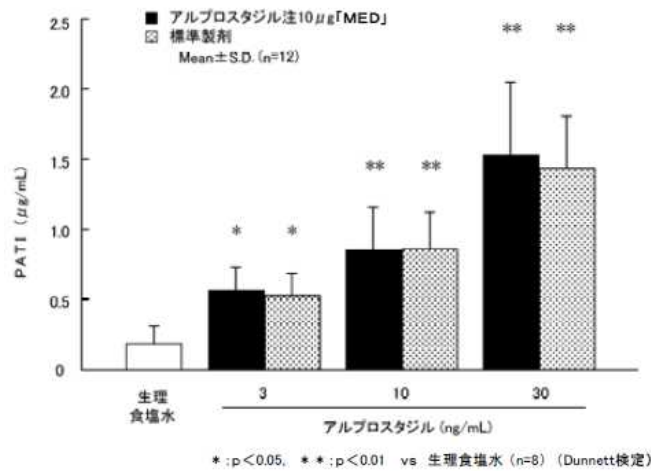
1) ヒト全血における血小板凝集に対する作用(in vitro)

<方法>

健常成人男性より得たヒト全血 160 μ L および生理食塩水で希釈した被験薬剤 20 μ L(最終濃度 3, 10, 30 ng/mL)を混合し、これにコラーゲン溶液 20 μ L を添加して血小板凝集を惹起した。37°Cで5 分間反応後、全血血小板凝集能測定装置で凝集圧を測定し、50%凝集圧を誘導するのに必要なコラーゲン濃度(Platelet Aggregation Threshold Index, PATI (μ g/mL))を算出した。

<結果>

アルプロスタジル注 10 μ g「MED」添加群および標準薬剤添加群は、コントロール(生理食塩水添加)群と比較し、濃度依存的かつ有意な血小板凝集抑制作用を示した。両薬剤の3, 10, 30 ng/mL におけるPATI の対数値の平均値の差の90%信頼区間はそれぞれ $\log(0.925) \sim \log(1.194)$ 、 $\log(0.856) \sim \log(1.110)$ 、 $\log(0.948) \sim \log(1.178)$ であり、両薬剤の作用は同等であると判断された。



2) 総頸動脈血流量に対する作用(イヌ)

<方法>

ビーグル犬 8 頭(雄性)を 2 群に分け、2 剤 2 期のクロスオーバー法により試験した。ペントバルビタール麻酔下、アルプロスタジル注 10 μ g「MED」および標準薬剤を静脈内に 0.1 μ g/kg 投与し、総頸動脈血流量の最大値を測定した。

<結果>

総頸動脈血流量は、投与前には約 250 mL/min/100g であったが、両薬剤の投与後速やかに増加し、約 140 秒後に最大血流量を示した。アルプロスタジル注 10 μ g「MED」および標準薬剤投与後の最大血流量は下表の通りであり、両薬剤ともに有意な血流増加作用を示した。血流変化率の平均値の差の90%信頼区間は 0.0127~0.0571 となり同等性の基準内であった。

	投与前血流量 (mL/min/100g)	投与後最大血流量 (mL/min/100g)	血流変化率 (%)
アルプロスタジル注 10 μ g「MED」	248.5 \pm 47.2	323.2 \pm 78.0**	128.9 \pm 8.2
標準薬剤	254.7 \pm 72.2	319.6 \pm 103.7**	124.6 \pm 7.3

血流変化率の平均値の差の90%信頼区間
(同等性の範囲: -0.20~0.20) 0.0127~0.0571

Mean \pm S.D. **: p<0.01 vs 投与前血流量(t-検定)

3) 血圧に対する作用(糖尿病ラット)

<方法>

ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット(雄性、Wistar 系)12 匹を2 群に分け、2 剤2 期のクロスオーバー法により試験した。ウレタン- α クロラロース麻酔下、アルプロスタジル注 $10 \mu\text{g}$ 「MED」および標準製剤 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ を尾静脈内に投与し、頸動脈の平均血圧を測定した。

<結果>

両製剤の投与後、頸動脈血圧は速やかに低下し、1~2 分後に最低血圧に到達した。アルプロスタジル注 $10 \mu\text{g}$ 「MED」および標準製剤投与後の最低平均血圧は下表の通りであり、両製剤ともに有意な血圧の降下が認められた。両製剤の平均血圧降下量の差の90%信頼区間は $\log(0.8953) \sim \log(1.2005)$ となり同等性の基準内であった。

	投与前平均血圧 (mmHg)	最低平均血圧 (mmHg)	平均血圧降下量 (mmHg)
アルプロスタジル注 $10 \mu\text{g}$ 「MED」	88 ± 12	$69 \pm 14^{**}$	19 ± 8
標準製剤	91 ± 10	$73 \pm 13^{**}$	18 ± 8
平均血圧降下量の対数値の平均値の差の90%信頼区間 [同等性の範囲： $\log(0.80) \sim \log(1.25)$]		$\log(0.8953) \sim \log(1.2005)$	

Mean \pm S.D. ** : $p < 0.01$ vs 投与前平均血圧(t-検定)

(インタビューフォームより)

6 <参考>

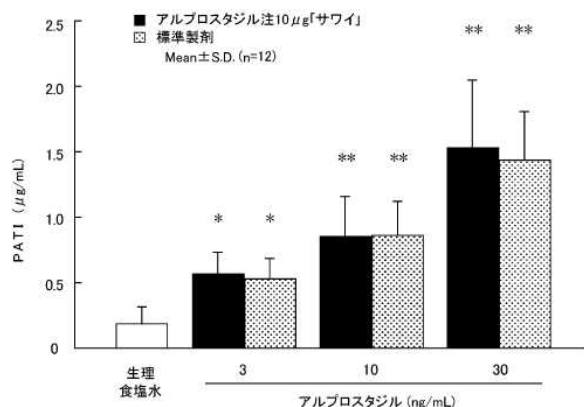
1) ヒト全血における血小板凝集に対する作用

<方法>

健常成人男性より得たヒト全血とアルプロスタジル注 10 μ g「サワイ」又は標準製剤を混合し、コラーゲン溶液の添加により血小板凝集を惹起した。その後、50%凝集圧を誘導するのに必要なコラーゲン濃度(Platelet Aggregation Threshold Index, PATI (μ g/mL))を算出した。

<結果>

アルプロスタジル注 10 μ g「サワイ」を添加した群は標準製剤添加群と同様に、生理食塩水添加群と比較し、濃度依存性かつ有意な血小板凝集抑制作用が認められた。両製剤のヒト血小板凝集抑制作用を90%信頼区間法により評価した結果、同等性の判断基準を満たしていたことから、両製剤の作用は生物学的に同等であると判断された。



* : p<0.05, ** : p<0.01 vs 生理食塩水(n=8) (Dunnett検定)

2) イヌにおける総頸動脈血流量および血圧に対する作用

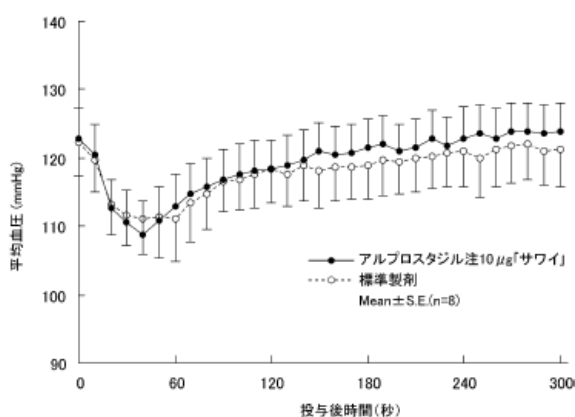
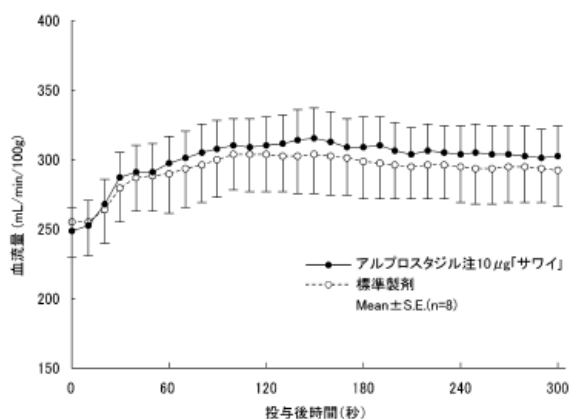
<方法>

アルプロスタジル注 10 μ g「サワイ」および標準製剤をビーグル犬(雄性)の静脈内に0.1 μ g/kgで投与した際の総頸動脈血流量及び大腿動脈の平均血圧を測定した。

(2剤2期のクロスオーバー法)

<結果>

アルプロスタジル注 10 μ g「サワイ」投与後は標準製剤投与後と同様に、投与前値と比較し、有意な血流増加作用及び血圧降下作用が認められた。両製剤のイヌにおける血流増加作用及び血圧降下作用を90%信頼区間法により評価した結果、同等性の判断基準を満たしていたことから、両製剤の作用は生物学的に同等であると判断された。



	投与前血流量 (mL/min/100g)	最大血流量 (mL/min/100g)	血流変化率 (%)
アルプロスタジル注10 μ g 「サワイ」	248.5 \pm 47.2	323.2 \pm 78.0**	128.9 \pm 8.2
標準製剤	254.7 \pm 72.2	319.6 \pm 103.7**	124.6 \pm 7.3
Mean \pm S.D. ** : p<0.01 vs 投与前血流量(t-検定)			
	投与前平均血圧 (mmHg)	最低平均血圧 (mmHg)	平均血圧降下量 (mmHg)
アルプロスタジル注10 μ g 「サワイ」	122.9 \pm 12.4	108.2 \pm 16.9*	14.8 \pm 4.2
標準製剤	122.3 \pm 13.9	108.1 \pm 14.2**	14.0 \pm 5.0
Mean \pm S.D. * : p<0.05, ** : p<0.01 vs 投与前平均血圧(t-検定)			

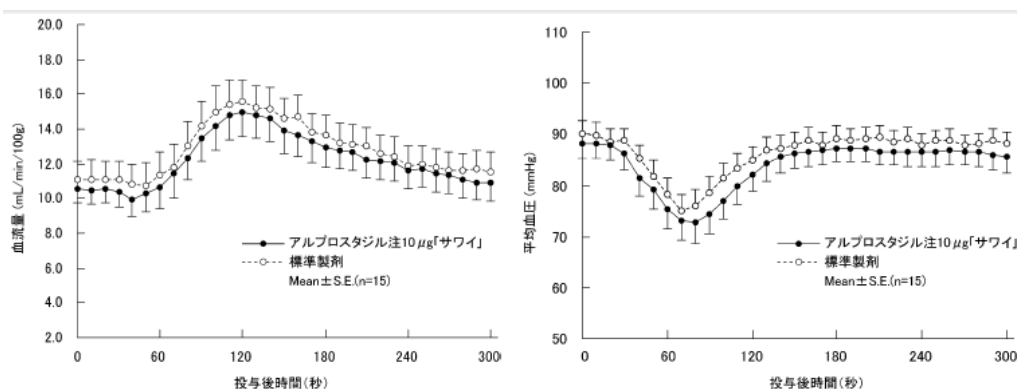
3) 糖尿病ラットモデルにおける末梢血流量および血圧に対する作用

<方法>

アルプロスタジル注10 μ g「サワイ」および標準製剤3 μ g/kgをストレプトゾトシン誘発ラット糖尿病モデル(雄性、Wistar系)に、尾静脈より投与した際の末梢血流量及び頸動脈の平均血圧を測定した。(2剤2期のクロスオーバー法)

<結果>

アルプロスタジル注10 μ g「サワイ」投与後は標準製剤投与後と同様に、投与前値と比較し、有意な血流増加作用及び血圧降下作用が認められた。両製剤のラットにおける血流増加作用及び血圧降下作用を90%信頼区間法により評価した結果、同等性の判断基準を満たしていたことから、両製剤の作用は生物学的に同等であると判断された。



	投与前血流量 (mL/min/100g)	最大血流量 (mL/min/100g)	血流変化率 (%)
アルプロスタジル注10 μ g 「サワイ」	10.6 \pm 3.3	16.0 \pm 4.9**	152.9 \pm 27.5
標準製剤	11.1 \pm 4.2	16.3 \pm 4.8**	151.6 \pm 21.3
Mean \pm S.D. ** : p<0.01 vs 投与前血流量(t-検定)			
	投与前平均血圧 (mmHg)	最低平均血圧 (mmHg)	平均血圧降下量 (mmHg)
アルプロスタジル注10 μ g 「サワイ」	87.5 \pm 11.4	67.1 \pm 14.0**	19.5 \pm 7.7
標準製剤	89.7 \pm 9.5	69.9 \pm 13.8**	18.5 \pm 7.6
Mean \pm S.D. ** : p<0.01 vs 投与前平均血圧(t-検定)			

(インタビューフォームより)

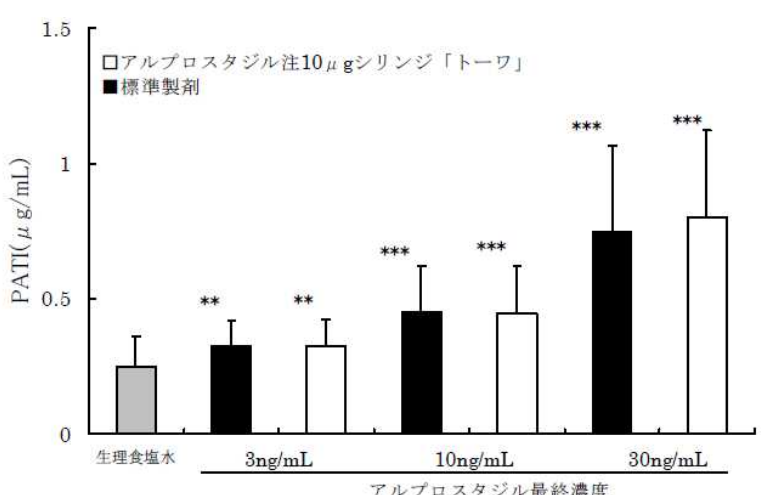
<p>7 <参考> 標準製剤との生物学的同等性が確認されたアルプロスタジル注5μg「F」の容れ目違いであることから、アルプロスタジル注10μg「F」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。 (社内資料より)</p>	<p>8 <参考> 標準製剤との生物学的同等性が確認されたアルプロスタジル注5μg「武田テバ」の容れ目違いであることから、アルプロスタジル注10μg「武田テバ」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。 (社内資料より) (社内資料より)</p>
<p>9 <参考> 標準製剤との生物学的同等性が確認されたアルプロスタジル注10μg「MED」の容れ目違いであることから、アルプロスタジル注5μgシリンジ「MED」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。 (社内資料より)</p>	<p>10 <参考> 標準製剤との生物学的同等性が確認されたアルプロスタジル注10μg「サワイ」の容れ目違いであることから、アルプロスタジル注5μgシリンジ「サワイ」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。 (社内資料より)</p>
<p>11 <参考> アルプロスタジル注10μgシリンジ「トーワ」と標準製剤の生物学的同等性が確認されたことから、容れ目違いであるアルプロスタジル注5μgシリンジ「トーワ」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。 (インタビューフォームより)</p>	<p>12 <参考> アルプロスタジル注5μgシリンジ「日医工」は、アルプロスタジル注10μgシリンジ「日医工」(2mL)と同一処方の注射液1mLをシリンジ充填したものである。 ヒト全血を用いた in vitro 血小板凝集抑制作用及び正常イヌ並びにストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットを用いた血管拡張作用を検討した結果、アルプロスタジル注10μgシリンジ「日医工」と標準製剤(注射剤, 10μg)との生物学的同等性が検証された。 (社内資料より)</p>

<p>13 <参考> 標準製剤との生物学的同等性が確認されたアルプロスタジル注5μg「F」と同じ容れ目であることから、アルプロスタジル注5μgシリンジ「F」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。 (社内資料より)</p>	<p>14 <参考> 標準製剤との生物学的同等性が確認されたアルプロスタジル注5μg「武田テバ」と同じ容れ目であることから、アルプロスタジル注5μgシリンジ「科研」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。 (社内資料より)</p>
--	--

<p>15 <参考> 標準製剤との生物学的同等性が確認されたアルプロスタジル注10μg「MED」と同じ容れ目であることから、アルプロスタジル注10μgシリンジ「MED」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。 (社内資料より)</p>	<p>16 <参考> 標準製剤との生物学的同等性が確認されたアルプロスタジル注10μg「サワイ」と同じ容れ目であることから、アルプロスタジル注10μgシリンジ「サワイ」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。 (社内資料より)</p>
--	--

17 <参考>
1) 血小板凝集に対する作用³⁾
アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「トーワ」(試験製剤)及び標準製剤について、全血血小板凝集能測定装置を用いてヒト全血での血小板凝集能を測定し、50%凝集圧を誘導するのに必要なコラーゲン濃度 [Platelet Aggregation Threshold Index, PATI(μ g/mL)] について、アルプロスタジルの最終濃度毎(3、10、30 ng/mL)に90%信頼区間法により生物学的同等性を評価した。

試験製剤添加群及び標準製剤添加群のいずれにおいても、濃度依存的にPATI 値が上昇し、有意な血小板凝集抑制作用が認められた。また、両群のPATI 値について90%信頼区間法により評価したところ、生物学的同等性の判定基準を満たしており、本剤及び標準製剤は生物学的に同等であると判断された。



(Mean \pm S.D., n=15)
** : p<0.01、*** : p<0.001vs 生理食塩水(対応のある t 検定)

アルプロスタジル最終濃度におけるPATI の対数値の平均値の差の90%信頼区間 (同等性の範囲 : log(0.80)~log(1.25))		
3ng/mL	10ng/mL	30ng/mL
-0.039552~0.040252 log(0.9130)~log(1.0971)	-0.034279~0.044913 log(0.9241)~log(1.1090)	-0.054205~0.008041 log(0.8827)~log(0.9817)

2) 総頸動脈血流量及び血圧に対する作用

アルプロスタジル注10 μ g シリンジ「トーワ」(試験製剤)及び標準製剤(0.1 μ g/kg)を麻酔下で正常イヌ(1群26匹)に右大腿静脈より投与し、総頸動脈における最大血流変化率及び平均血圧の最大降下量を90%信頼区間法により生物学的同等性を評価した。

試験製剤投与群及び標準製剤投与群のいずれにおいても、有意な総頸動脈血流量の増加及び血圧降下が認められた。また、両群の最大血流変化率及び平均血圧の最大降下量について90%信頼区間法により評価したところ、生物学的同等性の判定基準を満たしており、本剤及び標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

正常イヌにおける血流量増加作用の比較

試験群	投与前血流量 (mL/min)	投与後最大血流量 (mL/min)	最大血流量変化率 (%)
標準製剤	223.4 \pm 63.9	273.2 \pm 70.8**	123.6 \pm 12.5
アルプロスタジル注10 μ g シリンジ「トーワ」	222.5 \pm 60.4	270.7 \pm 70.9**	122.3 \pm 9.6
最大血流量変化率の平均値の差の90%信頼区間 (同等性の範囲：-0.20~0.20)			-0.03~0.01
(Mean \pm S.D.,n=26)			

最大血流量変化率(%) = 投与後の最大血流量 \div 投与前血流量 \times 100

** : p<0.01vs投与前血流量 (対応のあるt-検定)

正常イヌにおける血圧降下作用の比較

試験群	投与前平均血圧 (mmHg)	投与後最低平均血圧 (mmHg)	平均血圧最大降下量 (mmHg)
標準製剤	129.0 \pm 16.0	112.9 \pm 19.1**	16.1 \pm 5.6
アルプロスタジル注10 μ g シリンジ「トーワ」	129.9 \pm 15.7	115.6 \pm 18.3**	14.3 \pm 4.6
平均血圧最大降下量の平均値の差の90%信頼区間 (同等性の範囲：-0.20~0.20)			-0.16~0.06
(Mean \pm S.D.,n=26)			

平均血圧最大降下量 = 投与前平均血圧 - 投与後の最低平均血圧

** : p<0.01vs投与前平均血圧 (対応のあるt-検定)

3) 末梢血流量及び血圧に対する作用

アルプロスタジル注10 μ g シリンジ「トーワ」(試験製剤)及び標準製剤(3 μ g/kg)をストレプトゾトシン(STZ)誘発糖尿病ラット(1群15匹)に尾静脈より投与し、後肢足蹠皮下における最大血流変化率及び平均血圧の最大降下量を90%信頼区間法により生物学的同等性を評価した。

試験製剤投与群及び標準製剤投与群のいずれにおいても、有意な後肢足蹠皮下血流量の増加及び血圧降下が認められた。また、両群の最大血流変化率及び平均血圧の最大降下量について90%信頼区間法により評価したところ、生物学的同等性の判定基準を満たしており、本剤及び標準製剤は生物学的同等であると判断された。

STZ 誘発糖尿病ラットにおける血流増加作用の比較

試験群	投与前血流量 (mL/min/100g)	投与後最大血流量 (mL/min/100g)	最大血流量変化率 (%)
標準製剤	11.7±1.8	18.5±5.6**	157.8±34.2
アルプロスタジル注10 μ g シリンジ「トーワ」	11.4±1.7	18.5±4.7**	162.1±34.5
最大血流量変化率の平均値の差の90%信頼区間 (同等性の範囲：-0.20～0.20)			-0.02～0.07
(Mean±S.D.,n=15)			

最大血流量変化率(%)=投与後の最大血流量÷投与前血流量×100

**：p<0.01vs投与前血流量（対応のあるt-検定）

STZ 誘発糖尿病ラットにおける血圧降下作用の比較

試験群	投与前平均血圧 (mmHg)	投与後最低平均血圧 (mmHg)	平均血圧最大降下量 (mmHg)
標準製剤	73.7±10.2	55.1±6.3**	18.7±5.6
アルプロスタジル注10 μ g シリンジ「トーワ」	73.4±10.8	55.5±7.3**	17.9±6.1
平均血圧最大降下量の平均値の差の90%信頼区間 (同等性の範囲：-0.20～0.20)			-0.12～0.03
(Mean±S.D.,n=15)			

平均血圧最大降下量=投与前平均血圧-投与後の最低平均血圧

**：p<0.01vs投与前平均血圧（対応のあるt-検定）

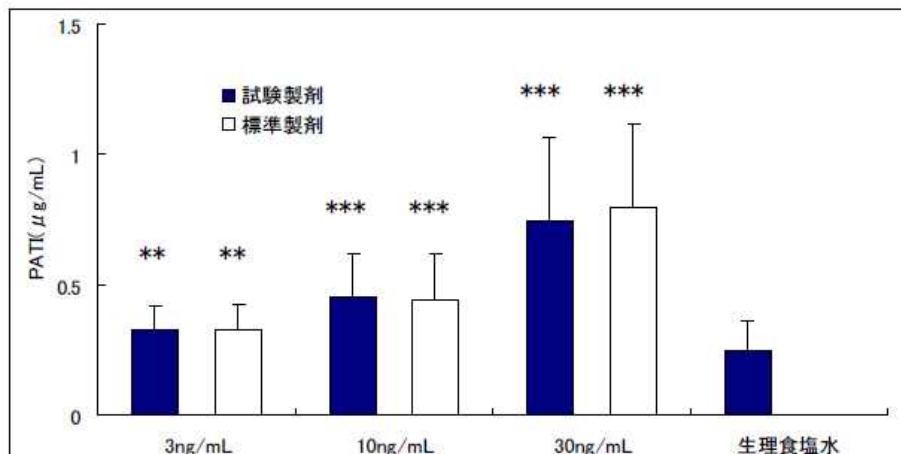
（インタビューフォームより）

18 <参考>

1) ヒト全血における血小板凝集に対する作用

ヒト全血を用いた in vitro 血小板凝集抑制作用における 50%凝集圧を誘導するのに必要なコラーゲン濃度 (Platelet Aggregation Threshold Index : PATI (μ g/mL)) を評価パラメータとした試験製剤及び標準製剤の生物学的同等性について検討した結果、ヒト全血に試験製剤又は標準製剤を添加することにより、添加アルプロスタジル濃度の増加とともに PATI 値の増加が認められ、全てのアルプロスタジル最終濃度 (3, 10, 30ng/mL) で試験製剤又は標準製剤とコントロール群の間に有意差が認められた。

両製剤の PATI 値について全てのアルプロスタジル最終濃度で 90%信頼区間法による判定基準を満たした。以上のことから試験製剤及び標準製剤はともに in vitro において有意な血小板凝集抑制作用を示し、その作用は両製剤で同等であると判断した。



試験製剤及び標準製剤のヒト全血血小板凝集抑制作用の比較 (Mean±S.D.,n=12)

2) イヌにおける総頸動脈血流量及び血圧に対する作用

正常イヌ(1群 26匹)を用いて総頸動脈血流量及び血圧を評価パラメータに試験製剤及び標準製剤の生物学的同等性を検討した結果、両製剤のイヌにおける血流量増加作用及び血圧降下作用はいずれも同等であると判断された。

3) 糖尿病ラットモデルにおける末梢血流量及び血圧に対する作用

ストレプトゾトシン(STZ)誘発糖尿病ラット(1群 15匹)を用いて末梢血流量及び血圧を評価パラメータに試験製剤及び標準製剤の生物学的同等性を検討した結果、有意な血圧低下とともに総頸動脈血流量の増加が認められ、両製剤のSTZ誘発糖尿病ラットにおける血流量増加作用及び血圧降下作用はいずれも同等であると判断された。

(インタビューフォームより)

19 <参考>

標準製剤との生物学的同等性が確認されたアルプロスタジル注5 μ g「F」の容れ目違いであることから、アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「F」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。

(社内資料より)

20 <参考>

標準製剤との生物学的同等性が確認されたアルプロスタジル注5 μ g「武田テバ」の容れ目違いであることから、アルプロスタジル注10 μ gシリンジ「科研」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。

(社内資料より)

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】
記載対象外

【純度試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

アルプロスタジル注射液

Alprostadil Injection

純度試験

(1) 重金属〈1.07〉 本品 4.0 mL をとり、第 2 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える(5ppm 以下)。

(2) プロスタグランジン A₁ 定量法で得た試料溶液を試料溶液とする。別にプロスタグランジン A₁ をデシケーター(減圧、酸化リン(V))で 4 時間乾燥し、その約 10 mg を精密に量り、エタノール(99.5)に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2.5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、内標準溶液 1 mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 40 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するプロスタグランジン A₁ のピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求め、次式によりアルプロスタジルに換算したプロスタグランジン A₁ の量を求めるとき、本品のアルプロスタジル(C₂₀H₃₄O₅) 5 μg に対応する容量当たり 3.0 μg 以下である。
アルプロスタジルに換算したプロスタグランジン A₁ (C₂₀H₃₂O₄) の量(μg)

$$=M_S \times Q_T / Q_S \times 1/2 \times 1.054$$

M_S : プロスタグランジン A₁ の秤取量(mg)

内標準溶液 1-ナフトール 50 mg をエタノール(99.5) 20mL に溶かす。この液 3 mL に移動相を加えて 100 mL とする。

試験条件

定量法の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能及びシステムの再現性は定量法のシステム適合性を準用する。

検出の確認：標準溶液 1 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 5 mL とする。この液 40 μL から得たプロスタグランジン A₁ のピーク面積が、標準溶液のプロスタグランジン A₁ のピーク面積の 14 ~ 26% になることを確認する。

(3) 過酸化物質 本品 4 mL を正確に量り、共栓フラスコに入れ、あらかじめ 30 分間窒素置換を行った酢酸(100) / イソオクタン混液(3 : 2) 15 mL を加え、静かに振り混ぜて溶かす。この液に、飽和ヨウ化カリウム試液 0.5 mL を加え、容器内を窒素置換し、正確に 5 分間振り混ぜる。次にデンプン試液 0.5 mL を加え、激しく振り混ぜた後、水 15 mL を加え、激しく振り混ぜる。この液を、窒素気流下で、液の色が消えるまで 0.01 mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定〈2.50〉する。別に水 4 mL を用い、同様の方法で空試験を行い、補正する。
次式により過酸化物質の量を求めるとき、0.5 meq/L 以下である。

$$\text{過酸化物質の量 (meq/L)} = V \times 2.5$$

V : 0.01 mol/L チオ硫酸ナトリウム液の消費量(mL)

(4) 遊離脂肪酸 本品 3 mL を正確に量り、2-プロパノール/ヘプタン/0.5 mol/L 硫酸試液混液(40 : 10 : 1) 15 mL を正確に加えて 1 分間振り混ぜる。10 分間放置した後、ヘプタン 9 mL 及び水 9 mL をそれぞれ正確に加え、試験管を 10 回倒立して振り混ぜた後、15 分間放置し、上層液 9 mL を正確にとる。この液に、ヘプタンで 5 回洗ったニールブルー溶液(1→5000) 1 容量に 9 容量のエタノール(99.5)を加えた液 3 mL を加え、試料溶液とする。この液を、窒素気流下で 0.02 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定〈2.50〉する。別にオレイン酸 5.65 g をヘプタンに溶かし正確に 200 mL とし、標準溶液とする。標準溶液 25 mL を正確に量り、フェノールフタレイン試液 2 滴を加え、0.1 mol/L 水酸化カリウム・エタノール液で淡赤色を呈するまで滴定〈2.50〉し、補正係数 f を求める。標準溶液 30 mL を正確に量り、ヘプタンを加えて 200 mL とする。この

液 3 mL を正確に量り、2-プロパノール／ヘプタン／0.5 mol/L 硫酸試液混液(40 : 10 : 1) 15 mL を正確に加えて 1 分間振り混ぜる。10 分間放置した後、ヘプタン 6 mL 及び水 12 mL をそれぞれ正確に加え、試験管を 10 回倒立して振り混ぜた後、以下試料溶液と同様の方法で滴定〈2.50〉する。試料溶液及び標準溶液の 0.02 mol/L 水酸化ナトリウム液の消費量(mL)をそれぞれ V_T 及び V_S とするとき、遊離脂肪酸の量は、12.0 meq/L 以下である。

$$\text{遊離脂肪酸の量 (meq/L)} = V_T / V_S \times f \times 15$$

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) パルクス注 5 μ g/10 μ g/デイスポ 10 μ g (製造販売元: 大正製薬株式会社) 医薬品インタビューフォーム (2017年1月改訂、第11版)
- 2) 第十七改正日本薬局方 (平成28年3月7日厚生労働省告示第64号)