

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成 [一部 2018 (2019年更新版) に準拠]

劇薬 処方箋医薬品	プロスタグランジン I ₂ 製剤
	エポプロステノール 静注用 0.5mg 「ヤンセン」 エポプロステノール 静注用 1.5mg 「ヤンセン」
Epoprostenol for injection 0.5mg/1.5mg 注射用エポプロステノールナトリウム	

剤形	専用溶解用液（生理食塩液）に用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	劇薬，処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	エポプロステノール 静注用 0.5mg 「ヤンセン」 1 バイアル中エポプロステノールナトリウム 0.531mg (エポプロステノールとして 0.5mg) エポプロステノール 静注用 1.5mg 「ヤンセン」 1 バイアル中エポプロステノールナトリウム 1.593mg (エポプロステノールとして 1.5mg)
一般名	和名：エポプロステノールナトリウム (JAN) 洋名：Epoprostenol Sodium (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年2月15日 薬価基準収載年月日：2020年8月26日（販売名変更による） 発売年月日：2020年10月26日～2020年12月11日 (旧販売名製品から順次切り替え)
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター 当社製品について：0120-183-275 担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512 FAX：0120-275-831 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医療関係者向けサイト： https://www.janssenpro.jp

本 IF は 2024年3月改訂（第1版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。昭和63年に日本病院薬剤師会(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)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成20年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名
 - (1)和名 2
 - (2)洋名 2
 - (3)名称の由来 2
2. 一般名
 - (1)和名(命名法) 2
 - (2)洋名(命名法) 2
 - (3)ステム 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 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
 - (1)外観・性状 4
 - (2)溶解性 4
 - (3)吸湿性 4
 - (4)融点(分解点)、沸点、凝固点 4
 - (5)酸塩基解離定数 4
 - (6)分配係数 4
 - (7)その他の主な示性値 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形
 - (1)剤形の区別、外観及び性状 5
 - (2)溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 5
 - (3)注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 5
2. 製剤の組成
 - (1)有効成分(活性成分)の含量 5
 - (2)添加物 5
 - (3)電解質の濃度 5
 - (4)添付溶解液の組成及び容量 5
 - (5)その他 5
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 7
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 9
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化) 11

8. 生物学的試験法 11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 11
10. 製剤中の有効成分の定量法 11
11. 力価 11
12. 混入する可能性のある夾雑物 11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 11
14. その他 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 12
2. 用法及び用量 12
3. 臨床成績
 - (1)臨床データパッケージ 15
 - (2)臨床効果 16
 - (3)臨床薬理試験 19
 - (4)探索的試験 19
 - (5)検証的試験 19
 - (6)治療的使用 24

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 25
2. 薬理作用
 - (1)作用部位・作用機序 25
 - (2)薬効を裏付ける試験成績 25
 - (3)作用発現時間・持続時間 25

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 26
 - (2)最高血中濃度到達時間 26
 - (3)臨床試験で確認された血中濃度 26
 - (4)中毒域 26
 - (5)食事・併用薬の影響 26
 - (6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 26
2. 薬物速度論的パラメータ
 - (1)解析方法 26
 - (2)吸収速度定数 26
 - (3)バイオアベイラビリティ 26
 - (4)消失速度定数 26
 - (5)クリアランス 26
 - (6)分布容積 27
 - (7)血漿蛋白結合率 27
3. 吸収 27
4. 分布
 - (1)血液-脳関門通過性 27
 - (2)血液-胎盤関門通過性 27
 - (3)乳汁への移行性 27
 - (4)髄液への移行性 27
 - (5)その他の組織への移行性 27

5. 代謝	
(1)代謝部位及び代謝経路	27
(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	27
(3)初回通過効果の有無及びその割合	28
(4)代謝物の活性の有無及び比率	28
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	28
6. 排泄	
(1)排泄部位及び経路	28
(2)排泄率	28
(3)排泄速度	28
7. トランスポーターに関する情報	28
8. 透析等による除去率	28

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	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
(1)合併症・既往歴等のある患者	30
(2)腎機能障害患者	30
(3)肝機能障害患者	30
(4)生殖能を有する者	30
(5)妊婦	30
(6)授乳婦	31
(7)小児等	31
(8)高齢者	31
7. 相互作用	
(1)併用禁忌とその理由	31
(2)併用注意とその理由	31
8. 副作用	
(1)重大な副作用と初期症状	32
(2)その他の副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
10. 過量投与	34
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	37
(1)臨床使用に基づく情報	37
(2)非臨床試験に基づく情報	37

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1)薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	38
(2)副次的薬理試験	38
(3)安全性薬理試験	38
(4)その他の薬理試験	38
2. 毒性試験	
(1)単回投与毒性試験	38
(2)反復投与毒性試験	38
(3)生殖発生毒性試験	38
(4)その他の特殊毒性	38

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	39
2. 有効期間	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1)薬局での取り扱い上の留意点について	39
(2)薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	39
(3)調剤時の留意点について	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	40
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41

XI. 文献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	
(1)妊婦に関する海外情報(米国の添付文書、オーストラリア分類)	48
(2)小児に関する記載	49

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
(1)粉碎	50
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	50
2. その他の関連資料	50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エポプロステノール(プロスタサイクリン：PGI₂)は血管拡張作用ならびに血小板凝集抑制作用といった生理活性を有するプロスタグランジンである。エポプロステノールナトリウムを含有する点滴静注用製剤は肺動脈性肺高血圧症の治療薬として、米国ならびにその他の国々で承認・販売されており、国内では1999年に原発性肺高血圧症、2004年に肺動脈性肺高血圧症の承認を受けている。

本剤エポプロステノール静注用0.5mg「ヤンセン」及びエポプロステノール静注用1.5mg「ヤンセン」は、後発医薬品として薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験を行い、2013年2月に製造販売承認を取得した。さらに2017年3月には小児における用法及び用量の追加承認を取得した。

2020年7月にアクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社よりヤンセンファーマ株式会社に製造販売承認が承継され、2020年8月にエポプロステノール静注用「ヤンセン」に販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) エポプロステノールナトリウムを主成分とするPGI₂製剤であり、持続点滴静注で用いる肺動脈性肺高血圧症治療薬である。 (「IV-1. 剤形」、「V-1. 効能又は効果」、「V-2. 用法及び用量」の項参照)

(2) PGI₂は血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を有する(*in vitro*)。 (「VI-2. 薬理作用」の項参照)

(3) 専用溶解用液(生理食塩液)を用いて溶解する製剤である。 (「V-2. 用法及び用量」の項参照)

(4) 溶解後、室温(1～30℃)で投与することができる。ただし、溶解後24時間以内に投与を終了させること。 (「IV-3. 注射剤の調製法」、「IV-6. 溶解後の安定性」の項参照)

(5) 成人に加え、小児の用法及び用量が確立している。 (「V-2. 用法及び用量」、「V-3. 臨床成績」の項参照)

(6) 副作用

重大な副作用として、ショック状態(2.9%)、肺水腫(頻度不明)、甲状腺機能亢進症(頻度不明)、血小板減少(8.6%)があらわれることがある。その他の副作用(10%以上)として、潮紅、動悸、低血圧、悪心・嘔吐、心窩部不快感、下痢、顎痛、関節痛、頭痛、感覚鈍麻、呼吸困難、出血(肺出血、消化管出血、鼻出血等)があらわれることがある。 (「VIII-8. 副作用」の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エポプロステノール静注用0.5mg「ヤンセン」

エポプロステノール静注用1.5mg「ヤンセン」

(2) 洋名

Epoprostenol for injection 0.5mg/1.5mg

(3) 名称の由来

有効成分に係る一般名 + 剤型 + 含量 + 会社名(屋号)に基づく

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

エポプロステノールナトリウム(JAN)

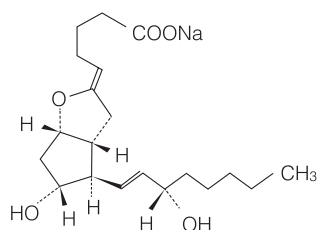
(2) 洋名(命名法)

Epoprostenol Sodium (JAN)

(3) ステム

プロスタグランジン-prost

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₃₁NaO₅

分子量：374.45

5. 化学名(命名法)

Monosodium (+) - (Z) - (3aR, 4R, 5R, 6aS) - 3, 3a, 4, 5, 6, 6a - hexahydro - 5 - hydroxy - 4 - [(E) - (3S) - 3 - hydroxy - 1 - octenyl] - 2H - cyclopenta [b] furan - Δ^{2,6} valerate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

PGI₂・Na、Prostacyclin・Na、ACT-385781A

7. CAS登録番号

61849-14-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の塊状の粉末である。

(2) 溶解性

水、エタノール(95)、メタノール又はジメチルホルムアミドに溶ける。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +76 ~ +86°

(残留溶媒及び水分を換算した乾燥物0.1g、ジメチルホルムアミド、10mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

①赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

②ナトリウム塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	エポプロステノール 静注用0.5mg「ヤンセン」	エポプロステノール 静注用1.5mg「ヤンセン」	専用溶解用液 (生理食塩液)
有効成分	(1バイアル中) エポプロステノールナトリウム 0.531mg (エポプロステノールとして 0.5mg)	(1バイアル中) エポプロステノールナトリウム 1.593mg (エポプロステノールとして 1.5mg)	
添加剤	(1バイアル中) 精製白糖(100mg)、L-アルギニン(50mg)、水酸化ナトリウム (pH調節剤)		塩化ナトリウム(0.45g)
剤形・性状	白色の凍結乾燥した粉末又は塊状になった粉末の注射剤 本剤(0.5mg、1.5mg)1バイアルを専用溶解用液(生理食塩液) 10mLに溶解したとき、無色澄明の液		無色澄明の水溶性注射液 で、弱い塩味がある。
pH	本剤(0.5mg、1.5mg)1バイアルを専用溶解用液(生理食塩液) 50mLに溶解したとき、11.3～12.0		4.5～8.0
浸透圧比	本剤(0.5mg、1.5mg)1バイアルを専用溶解用液(生理食塩液) 50mLに溶解したとき、0.9～1.1		

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

「IV-1. (1) 剤形の区別、外観及び性状の項参照」

(3) 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

「IV-1. (1) 剤形の区別、外観及び性状の項参照」

(2) 添加物

「IV-1. (1) 剤形の区別、外観及び性状の項参照」

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

「IV-1. (1) 剤形の区別、外観及び性状の項参照」、容量50mL

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

〈注射液の調製法の例示〉

専用溶解用液(生理食塩液)を用い、下表を参考に調製する。

調製する 注射液の濃度 (ng/mL)	凍結乾燥品 (エポプロステノール0.5 mg) バイアル数(本)	凍結乾燥品 (エポプロステノール1.5 mg) バイアル数(本)	専用溶解用液 (生理食塩液(50 mL)) 数(本)
5,000	1		2
10,000	1 2		1 2
15,000		1	2
20,000	1	1	2
30,000		1 2	1 2
40,000	2	2	2
50,000	1	3	2

エポプロステノール静注用 「ヤンセン」(0.5mg/1.5mg) バイアル数(本)	専用溶解用液 (生理食塩液(50mL)) ボトル数(本)	調製方法
1	1	専用溶解用液(生理食塩液(50mL))1本より4mLを注射筒を用いて正確に取り、本剤バイアル内に注入し、溶解した液の全量を再び専用溶解用液(生理食塩液)1本に戻す。
1	2	専用溶解用液(生理食塩液(50mL))2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解用液(生理食塩液)2本に戻す。
2	2	専用溶解用液(生理食塩液(50mL))2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に2mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解用液(生理食塩液)2本に戻す。
3	2	専用溶解用液(生理食塩液(50mL))2本より1.5mLずつ注射筒を用いて合計3mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に1.5mLずつ専用溶解用液(生理食塩液)2本に戻す。
4	2	専用溶解用液(生理食塩液(50mL))2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解用液(生理食塩液)2本に戻す。

3,000ng/mLの調製方法

専用溶解用液(生理食塩液(50mL))1本より5mLを注射筒を用いて正確に取り、本剤0.5mgバイアル内に注入し、溶解した液1.5mLを正確に注射筒内にとる。新たな専用溶解用液(生理食塩液)1本より1.5mLを除き、これに先に注射筒内にとった液全量を注入する。

〈調製時の注意〉

- (1) 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。
- (2) 専用溶解用液(生理食塩液)は保存剤を含まないため、専用溶解用液(生理食塩液)の残液は廃棄すること。

〈調製後溶液の保存及び取扱い〉

- (1) 調製後は溶液中の有効成分が徐々に分解するため、調製後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存すること。
- (2) 調製後、冷蔵保存する場合は8日間(192時間)を超えないこと。
- (3) 専用溶解用液(生理食塩液)及び調製後溶液を凍結させないこと。凍結した場合には、溶解後も使用しないこと。
- (4) 調製後溶液は投与開始前の冷蔵保存の有無に関わらず、室温では24時間以内に投与を終了すること。また、投与中は高温をさけることが望ましい¹⁾。
- (5) 本剤は3,000ng/mL未満の希釈を避け、やむを得ず、希釈する際には、調製後4～8時間以内に投与を終了すること¹⁾。
- (6) 一旦投与を開始した溶液の残液は使用しないこと。

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

●エポプロステノール静注用0.5mg「ヤンセン」

〈長期保存試験〉保存条件：30℃、75%RH

試験項目		試験開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
性状		適合	適合	適合	適合
浸透圧比 (50mL生理食塩液)		1.1	1.1	1.1	1.1
確認試験		適合	適合	適合	適合
pH	50mL生理食塩液	11.9	11.7	11.7	11.8
	5mL水	12.7	12.7	12.7	12.8
純度試験	溶状	適合	適合	適合	適合
	類縁物質	適合	適合	適合	適合
水分(%)		4.2	5.1	5.2	5.7
エンドトキシン(EU/mg)		適合	適合	適合	適合
製剤均一性		適合	適合	適合	適合
不溶性異物		適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子	10 μ m以上	45～100	10～27	3～7	39～82
	20 μ m以上	1～14	0	0	0
無菌		適合	適合	適合	適合
定量法(%)		102.8	97.9	99.9	101.6

〈光安定性試験〉使用機器：Atlas Suntest CPS⁺ 積算照度：120万Lux・hours

試験項目		外観	定量	類縁物質
0.5mg バイアル	コントロール*	白色	97.7%	適合
	試料	白色	95.8%	適合

*コントロール：アルミニウム箔で覆ったバイアル

●エポプロステノール静注用1.5mg「ヤンセン」

〈長期保存試験〉保存条件：30℃、75%RH

試験項目		試験開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
性状		適合	適合	適合	適合
浸透圧比 (50mL生理食塩液)		1.1	1.1	1.1	1.1
確認試験		適合	適合	適合	適合
pH	50mL生理食塩液	11.7	11.7	11.7	11.7
	5mL水	12.6	12.6	12.6	12.6
純度試験	溶状	適合	適合	適合	適合
	類縁物質	適合	適合	適合	適合
水分(%)		3.3	4.2	5.1	5.6
エンドトキシン(EU/mg)		適合	適合	適合	適合
製剤均一性		適合	適合	適合	適合
不溶性異物		適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子	10 μ m以上	19~229	3~14	6~11	8~16
	20 μ m以上	0~10	0~1	0	0~1
無菌		適合	適合	適合	適合
定量法(%)		99.3	97.6	99.7	96.6

〈光安定性試験〉使用機器：Atlas Suntest CPS⁺ 積算照度：120万Lux・hours

試験項目		外観	定量	類縁物質
1.5mg バイアル	コントロール*	白色	97.3%	適合
	試料	白色	96.6%	適合

*コントロール：アルミニウム箔で覆ったバイアル

6. 溶解後の安定性

上記「3. 注射液の調製法」により希釈した本剤の各温度下における安定性を下表に示す。

●調製後溶液の5℃保存時の安定性、並びに5℃保存後25℃及び30℃保存時の安定性(海外データ)²⁾

調製後溶液濃度	保存条件	pH	定量(%)
3,000ng/mL	溶解直後	11.0	100
	5℃で1日保存	11.0	99.7
	5℃で1日保存後、25℃で24時間保存	11.0	95.6
	5℃で1日保存後、25℃で48時間保存	11.0	89.8
	5℃で1日保存後、30℃で24時間保存	11.0	90.9
	5℃で1日保存後、30℃で48時間保存	10.9	81.9
	5℃で8日保存	10.8	99.9
	5℃で8日保存後、25℃で24時間保存	10.8	96.3
	5℃で8日保存後、25℃で48時間保存	10.8	88.8
	5℃で8日保存後、30℃で24時間保存	10.8	90.8
	5℃で8日保存後、30℃で48時間保存	10.8	80.1
	15,000ng/mL	溶解直後	11.3
5℃で1日保存		11.2	100.2
5℃で1日保存後、25℃で24時間保存		11.4	97.5
5℃で1日保存後、25℃で48時間保存		11.4	95.6
5℃で1日保存後、30℃で24時間保存		11.3	94.7
5℃で1日保存後、30℃で48時間保存		11.4	89.7
5℃で8日保存		11.4	98.6
5℃で8日保存後、25℃で24時間保存		11.2	95.8
5℃で8日保存後、25℃で48時間保存		11.3	92.9
5℃で8日保存後、30℃で24時間保存		11.2	93.2
5℃で8日保存後、30℃で48時間保存		11.3	88.6
60,000ng/mL		溶解直後	11.9
	5℃で1日保存	11.9	100.1
	5℃で1日保存後、25℃で24時間保存	11.8	98.4
	5℃で1日保存後、25℃で48時間保存	11.9	96.9
	5℃で1日保存後、30℃で24時間保存	11.9	97.2
	5℃で1日保存後、30℃で48時間保存	11.9	94.3
	5℃で8日保存	11.9	98.7
	5℃で8日保存後、25℃で24時間保存	11.9	97.2
	5℃で8日保存後、25℃で48時間保存	11.9	95.8
	5℃で8日保存後、30℃で24時間保存	11.9	95.8
	5℃で8日保存後、30℃で48時間保存	11.9	93.1

いずれの溶液でも含量の低下に相応した6-ケト体の増加が認められ、他の類縁物質の増加はごくわずかで、分解のほとんどは未変化体から6-ケト体(主代謝物)への変化であった。

●調製後溶液の室温を超える温度(35℃及び40℃)における安定性¹⁾

35℃

調製濃度 (ng/mL)	残存率 (%)				
	開始時	4時間後	8時間後	24時間後	48時間後
3,000	100.0	96.5	94.4	84.7	71.0
5,000	100.0	98.5	97.3	93.8	82.9
10,000	100.0	100.5	97.7	95.4	88.4
20,000	100.0	97.8	96.9	93.5	89.0
30,000	100.0	98.5	97.9	94.2	89.9

40℃

調製濃度 (ng/mL)	残存率 (%)				
	開始時	4時間後	8時間後	24時間後	48時間後
3,000	100.0	96.8	92.3	76.3	54.0
5,000	100.0	97.8	94.8	82.6	66.2
10,000	100.0	97.5	96.1	88.3	77.4
20,000	100.0	97.8	97.0	90.4	81.3
30,000	100.0	97.2	97.0	91.1	83.8

35℃で5,000 ~ 30,000ng/mLにおける24時間後の残存率は93.5 ~ 95.4%で、3,000ng/mLにおける8時間後の残存率は94.4%であった。

40℃では、20,000 ~ 30,000ng/mLにおける24時間後の残存率は90.4 ~ 91.1%で、3,000 ~ 10,000ng/mLにおける8時間後の残存率は92.3 ~ 96.1%であった。

●調製後溶液の低濃度、室温・室内散乱光下における安定性¹⁾

冷蔵(5℃±3℃)

調製濃度 (ng/mL)	残存率 (%)			
	開始時	4時間後	8時間後	24時間後
200	100.0	97.9	96.4	95.1
500	100.0	96.1	95.5	95.5
1,000	100.0	97.5	97.1	97.5

室内散乱光下(20.7℃~22.7℃)

調製濃度 (ng/mL)	残存率 (%)			
	開始時	4時間後	8時間後	24時間後
200	100.0	94.5	88.3	77.5
500	100.0	95.5	94.9	90.6
1,000	100.0	97.2	96.0	94.6

冷蔵(5℃±3℃)で200 ~ 1,000ng/mLにおける24時間後の残存率は95.1 ~ 97.5%であった。室温(20.7 ~ 22.7℃)・室内散乱光下で500 ~ 1,000ng/mLにおける24時間後の残存率は90.6 ~ 94.6%であった。室温・室内散乱光下ではpHの変化はみられなかった。

7. 他剤との配合変化

(物理化学的变化)

該当資料なし

本剤は、常に専用溶解用液(生理食塩液)のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。(他の注射剤、輸液等との配合あるいは混合によりpHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。
- 5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
- 5.3 先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。
- 5.4 本剤は他の血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。
- 5.5 成人では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における安全性・有効性は確立していない。
- 5.6 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における安全性・有効性は確立していない。

2. 用法及び用量

〈成人〉

用量設定(投与開始時)

本剤は専用溶解用液(生理食塩液)を用いて溶解し、通常、成人にはエポプロステノールとして1分間当たり2ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置(シリンジポンプ又は輸液ポンプ)により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を十分観察しながら15分以上の間隔をおいて1~2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。

最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅(軽微なものを除く)、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には15分以上の間隔をおいて2ng/kg/分ずつ減量すること。

継続投与

その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を観察しながら15分以上の間隔をおいて1~2ng/kg/分ずつ増減する。

〈小児〉

用量設定(投与開始時)

本剤は専用溶解用液(生理食塩液)を用いて溶解し、通常、小児にはエポプロステノールとして1分間当たり0.5~2ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置(シリンジポンプ又は輸液ポンプ)により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を十分観察しながら、原則として1~4週の間隔をおいて0.5~2ng/kg/分ずつ増量し、20~40ng/kg/分を目安として最適投与速度を決定する。増量時に潮紅(軽微なものを除く)、頭痛、嘔気等の症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には0.5~2ng/kg/分ずつ緩徐に減量する。

継続投与

その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を観察しながら0.5~2ng/kg/分ずつ増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤による重篤な副作用は、投与開始時の最小の投与速度である0.5~2ng/kg/分でも発現するおそれがあり、また本剤による副作用の多くが最適投与速度を決定するまでの間に発現しているため、その間は患者の症状、血圧、心拍数、血行動態等を十分観察すること。[11.参照]
- 7.2 最適投与速度を決定する際に、肺動脈圧の低下のみを目安にしないこと。臨床試験において、用量設定期(投与開始時)には心拍出量は増加するが、肺動脈圧は低下しないことが認められており、過量投与となる可能性がある。
- 7.3 投与開始後1日間は、血圧低下等血行動態の変化による副作用の発現を防ぐため患者の安静を保つこと。
- 7.4 投与中及び投与中止の際の急激な減量により肺高血圧症状が増悪するおそれがあるので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、1日当り2ng/kg/分以下で徐々に減量すること。また、重篤な副作用の発現等、本剤を直ちに中止すべきと判断した場合でも、可能な限り徐々に減量し、急に中止しないこと。[11.参照]
- 7.5 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。[11.参照]

〈注射液の調製法の例示〉

「IV-3. 注射剤の調製法」の項参照

〈投与方法〉

本剤は末梢又は中心静脈内にカテーテルを留置し、フィルターを接続した精密持続点滴装置を用いて、下表に示す注射液流量に従い持続投与する。ただし、精密持続点滴装置は以下に示す機能・精度を有するものを使用する。

体重別の注射液流量(mL/時)

5,000ng/mLの濃度に調製した場合

		エボプロステノール投与速度(ng/kg/分)				
		2	4	6	8	10
		注射液の流量(mL/時)				
体重1kg当り		0.024	0.048	0.072	0.096	0.12
体 重 (kg)	10	0.24	0.48	0.72	0.96	1.20
	15	0.36	0.72	1.08	1.44	1.80
	20	0.48	0.96	1.44	1.92	2.40
	25	0.60	1.20	1.80	2.40	3.00
	30	0.72	1.44	2.16	2.88	3.60
	35	0.84	1.68	2.52	3.36	4.20
	40	0.96	1.92	2.88	3.84	4.80
	45	1.08	2.16	3.24	4.32	5.40
	50	1.20	2.40	3.60	4.80	6.00
	55	1.32	2.64	3.96	5.28	6.60
	60	1.44	2.88	4.32	5.76	7.20
	65	1.56	3.12	4.68	6.24	7.80
	70	1.68	3.36	5.04	6.72	8.40
75	1.80	3.60	5.40	7.20	9.00	
80	1.92	3.84	5.76	7.68	9.60	

注)精密持続点滴装置にセットする注射液量を算出する場合は小数点以下1桁に四捨五入する。

3,000ng/mLの濃度に調製した場合

		エボプロステノール投与速度(ng/kg/分)		
		0.5	1	2
		注射液の流量(mL/時)		
体重1kg当り		0.01	0.02	0.04
体 重 (kg)	10	0.10	0.20	0.40
	15	0.15	0.30	0.60
	20	0.20	0.40	0.80
	25	0.25	0.50	1.00
	30	0.30	0.60	1.20
	35	0.35	0.70	1.40
	40	0.40	0.80	1.60

注)精密持続点滴装置にセットする注射液量を算出する場合は小数点以下1桁に四捨五入する。

注射液流量の計算式：

$$\text{注射液の流量 (mL/時)} = \frac{\text{投与速度 (ng/kg/分)} \times \text{体重 (kg)} \times 60 \text{ (分)}}{\text{注射液の濃度 (ng/mL)}}$$

精密持続点滴装置の仕様：

流量ステップ	流量精度	警報機能
0.1mL/時以下	±6%以下	残量、過負荷、バッテリー

注) 間欠作動型の場合は駆動間隔が3分を超えないものとする。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

開発の相	海外/国内	小児	成人
第1相	海外	-	AC-066-101：健康成人(20例) PK/PD比較 EFI1 vs 先発医薬品 【参考資料】
			AC-066-102：健康成人(40例) PK/PD比較 Part 1：EFI1 vs EFI2 Part 2：EFI2 vs 先発医薬品 【参考資料】
第2相	-		
第3相	国内	AC-066A308：小児PAH(3例) EFI2のオープンラベル試験 【評価資料】	AC-066A305：成人PAH(8例) 先発医薬品からEFI2への切替え 【参考資料】
		AC-066A309：小児PAH(3例) AC-066A308継続試験 【評価資料】	
第3相	海外	-	AC-066A301：成人PAH(41例) 先発医薬品からEFI2への切替え 【参考資料】
			AC-066A302：成人PAH(41例) AC-066A301継続試験 【参考資料】
第4相	国内	-	AC-066A403：成人PAH(5例) 先発医薬品からEFI2への切替え後、 30℃条件下24時間投与 【参考資料】
	海外	-	AC-066A401：成人PAH(30例) EFI1 vs 先発医薬品の比較 【参考資料】
			AC-066A402：成人PAH(2例) AC-066A401継続試験 【参考資料】

EFI1=注射用エポプロステノール製剤(日本未発売)、EFI2=エポプロステノール静注用「ヤンセン」、
PAH=肺動脈性肺高血圧症

----：継続試験であり、同一集団の患者である。

-：該当せず

(2)臨床効果

国内第Ⅱ相試験(特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症)

特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の入院患者を対象とした、多施設共同、非対照、非盲検試験で、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症患者20例のうち、本剤が4週間以上投与された15例において、投与後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ5.7、6.1、7.3ng/kg/分であった。全肺血管抵抗及び肺動脈圧の低下、心拍出量の増加など心肺血行動態の改善が認められた。また、肺高血圧症に伴う息切れ、呼吸困難、動悸及び全身倦怠感等の自覚症状に改善が認められ(60%、9/15例)、ニューヨーク心臓協会(NYHA)の心機能分類、心不全重症度分類において、それぞれ73%(11/15例)、87%(13/15例)に1段階以上の改善が認められた。

副作用発現頻度は、70%(14/20例)であった。主な副作用は、頭痛(6例)、潮紅(5例)、血圧低下、嘔気・嘔吐(各3例)、徐脈、意識喪失(各2例)、低血圧性ショック、尿量減少(各1例)であった¹¹⁾。

国内第Ⅱ相試験(結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症)

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした、多施設共同、非対照、非盲検試験で、本剤が投与された結合組織病に伴う肺動脈性高血圧症患者14例において、投与後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ4.9、6.0、7.7ng/kg/分であった。全肺血管抵抗及び肺動脈圧の低下、心拍出量の増加など心肺血行動態の改善が認められた。また、肺高血圧症に伴う呼吸困難等の自覚症状の改善が認められ、NYHAの心機能分類において69%(9/13例)に1段階以上の改善が認められた。運動耐容能の評価である6分間歩行距離の平均値は、投与前211.0m(中央値：191.5m)、投与終了時(12週目のデータ：1例のみ6週目のデータ)313.9m(中央値：320m)であり、投与終了時において投与前から92.8m(95%信頼区間：48.0~137.6m)増加した。

副作用発現頻度は、86.7%(13/15例)であった。主な副作用は、潮紅(11例)、顎痛、頭痛(各8例)であった^{12)、13)}。

海外第Ⅲ相試験(特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症)

特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の患者81例を対象とした無作為割付比較試験(既存療法に本剤投与を併用する群：本剤投与群41例、経口血管拡張薬、抗血液凝固薬等の既存療法のみ群：既存療法群40例)において、本剤を12週間投与した。

継続投与期に移行時の平均投与速度は 5.3 ± 0.5 ng/kg/分($n=41$)、投与開始後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ 7.0 ± 0.5 ($n=39$)、 8.6 ± 0.7 ($n=38$)、 9.2 ± 0.8 ($n=37$)であり、投与期間の延長に伴い投与量の増量が必要になった。

用量設定期(投与開始時)には、既存療法群にも本剤を投与した。

用量設定期(投与開始時)の血行動態の推移を以下に示す。

用量設定期(投与開始時)における血行動態の変化

項目 ^{注)}	投与前	最大忍容速度時	最大忍容速度時95%信頼区間 (最大忍容速度時, 投与前)
心係数(L/分/m ²)	2.11	2.85	(0.538, 0.946)*
平均肺動脈圧 (mmHg)	59.17	57.26	(-3.598, -0.223)*
平均体血圧 (mmHg)	89.58	76.80	(-14.688, -10.881)*
心拍出量(L/分)	3.69	4.99	(0.925, 1.678)*
全肺血管抵抗 (mmHg・分/L)	18.96	13.65	(-6.544, -4.072)*

注)項目によって母数は異なる。

* : 95%信頼区間において0を含まない場合は有意(p<0.05)とみなした。

継続投与期には、本剤投与群は既存療法群に比較して、心係数及び心拍出量は有意に増加し、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、体血圧及び全肺血管抵抗は有意に低下した(p<0.05)。継続投与期の血行動態の変化を以下に示す。

継続投与期における血行動態の変化

項目	本剤投与群(n=41)		既存療法群(n=40)		95%信頼区間 (本剤投与群, 既存療法群)
	開始時	12週目	開始時	12週目	
心係数(L/分/m ²)	2.0	2.4	2.1	2.0	(0.38, 0.74)*
平均肺動脈圧 (mmHg)	60.5	55.1	58.7	59.5	(-8.69, -4.67)*
肺血管抵抗 (mmHg・分/L)	15.7	12.2	16.2	17.1	(-6.25, -3.64)*
平均体血圧 (mmHg)	89.9	85.1	88.9	89.7	(-6.72, -1.18)*
心拍出量(L/分)	3.5	4.1	3.8	3.5	(0.65, 1.27)*
全肺血管抵抗 (mmHg・分/L)	19.9	15.7	18.9	20.2	(-7.56, -4.80)*

* : 95%信頼区間において0を含まない場合は有意(p<0.05)とみなした。

運動耐容能の評価である6分間歩行距離(中央値)は、本剤投与群において投与前315.0m、投与終了時362.0m(n=41)、既存療法群において投与前270.0m、投与終了時204.0m(n=40)であった。投与終了時における投与前からの変化量は本剤投与群で47m増加、既存療法群で66m減少し、既存療法群に比較して、本剤投与群において運動耐容能は有意に改善した(p<0.05)。既存療法群に比較して、本剤投与群では、呼吸困難等の自覚症状及び日常生活の制約度に関するアンケート調査で評価したQOLに有意な改善を認めた(p<0.05)。また、既存療法群では試験期間中に8例が死亡したのに対し、本剤投与群での死亡例はなく、生存率は本剤投与群で有意に高かった(p<0.01)。

本剤投与群総症例52例中、既存療法群総症例54例との発現頻度差10%以上で報告された主な有害事象は頭痛(83%)、嘔気・嘔吐(67%)、顎痛(54%)、潮紅(42%)、下痢(37%)、悪寒・発熱・敗血症・インフルエンザ様症状(25%)、不安・神経過敏・振戦(21%)であった¹⁴⁾。

海外第IV相試験(結合組織病^{注)}に伴う肺動脈性肺高血圧症)

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症の患者111例を対象とした無作為割付比較試験(既存療法に本剤投与を併用する群：本剤投与群56例、血管拡張薬等の既存療法のみ群：既存療法群55例)において、本剤を12週間投与した。

投与開始時の平均投与速度は 2.2 ± 0.8 ng/kg/分(n=56)、投与開始後1、6、12週目の平均投与速度はそれぞれ 4.1 ± 2.0 (n=52)、 7.4 ± 3.6 (n=51)、 11.2 ± 5.7 (n=51)であり、投与期間の延長に伴い投与量の増量が必要になった。

本試験における血行動態の推移を以下に示す。心係数、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、平均体血圧、心拍出量、右心房圧、混合静脈血酸素飽和度などの心肺血行動態パラメーターにおいて有意な改善が認められた(p<0.05)。

血行動態の変化

項目 ^{注)}	本剤投与群(n=56)		既存療法群(n=55)		95%信頼区間 (本剤投与群, 既存療法群)
	開始時	12週目	開始時	12週目	
心係数(L/分/m ²)	1.93	2.44	2.23	2.15	(-0.81, -0.39)*
平均肺動脈圧 (mmHg)	50.88	44.97	49.12	49.10	(2.96, 8.98)*
肺血管抵抗 (mmHg・分/L)	14.20	9.17	11.17	11.66	(3.67, 7.33)*
平均体血圧 (mmHg)	92.80	84.98	89.07	88.60	(3.20, 12.07)*
心拍出量(L/分)	3.40	4.29	4.05	3.94	(-1.42, -0.65)*
右心房圧 (mmHg)	13.14	11.71	11.13	12.24	(0.39, 4.54)*
動脈血酸素飽和度 (%)	92.65	92.82	92.52	93.06	(-2.42, 2.45)
混合静脈血酸素飽和度 (%)	57.41	61.38	58.76	59.09	(-8.30, -0.94)*
肺動脈楔入圧 (mmHg)	9.27	9.77	9.03	9.63	(-1.96, 2.64)
心拍数(拍/分)	83.70	86.91	84.46	82.90	(-9.33, 0.06)

注) 調査項目によって症例数は異なる

* : 95%信頼区間において0を含まない場合は有意(p<0.05)とみなした。

運動耐容能の評価である6分間歩行距離(中央値)は、本剤投与群において投与前270.0m、投与終了時316.0m(n=55)、既存療法群において投与前240.0m、投与終了時192.0m(n=53)であった。投与終了時における投与前からの変化量は本剤投与群で46m増加、既存療法群で48m減少し、既存療法群に比較し、本剤投与群において運動耐容能は有意に改善した(p<0.0001)。呼吸困難等の自覚症状の改善及び強皮症関連(類縁)症の徴候の改善傾向が認められた。

また、死亡例は本剤投与群において4例、既存療法群で5例と生存率に統計的な差は認められなかった。本剤投与群総症例56例中、既存療法群総症例55例との発現頻度差10%以上で報告された主な有害事象は疼痛・頸部痛・関節痛(84%)、顎痛(75%)、食欲不振(66%)、下痢(50%)、頭痛(46%)であった¹⁵⁾。

注) 対象となった疾患は、全身性強皮症、限局性強皮症、重複症候群等の強皮症関連(類縁)症である。

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

(1)無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2)比較試験

該当資料なし

(3)安全性試験

「V-3. (5)検証試験(4)患者・病態別試験」の項参照

(4)患者・病態別試験

小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績(AC-066A308)及び継続試験成績(AC-066A309)^{3,10)}

※旧販売名はエポプロステノール静注用「ACT」、同一成分製剤

目的 : 日本人小児肺動脈性肺高血圧症(PAH)患者を対象としたエポプロステノール静注用「ヤンセン」*の有効性、安全性、忍容性を検討する

試験デザイン : 多施設共同、オープンラベル、単群

対象 : 小児PAH患者3例

主な選択基準 : ・ PAHの病因が以下のいずれかである患者
特発性PAH、遺伝性PAH、先天性心疾患に伴うPAH(修復術後最低6カ月間に渡って持続/再発を繰り返している又はEisenmenger症候群)

・ 右心カテーテル検査でPAHと診断

・ 室温下、安静時の動脈血酸素飽和度が88%以上

(Eisenmenger症候群患者の場合 70%以上)

・ 投与開始時0歳以上15歳未満の日本人

・ 投与開始時4歳以上の場合はWHO機能分類がⅡ～Ⅳ

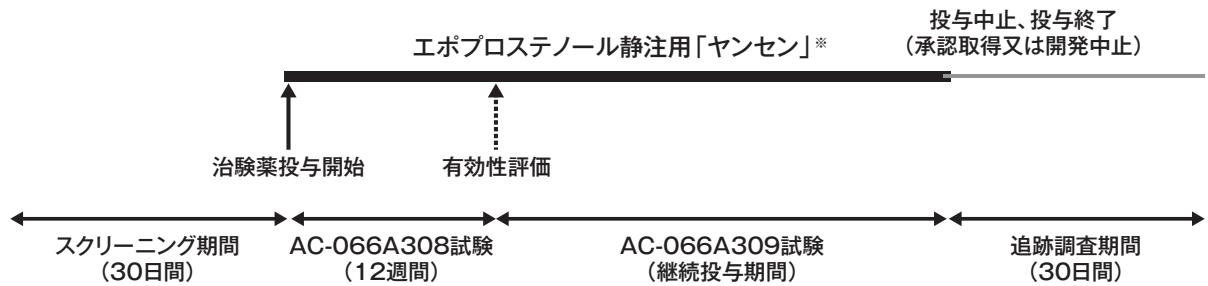
試験方法 : [AC-066A308試験]

投与開始後12週間を有効性評価期間とした。

エポプロステノール静注用「ヤンセン」*は専用溶解用液(日局生理食塩液)を用いて溶解し、エポプロステノールとして1分間当たり0.5~2.0ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置(シリンジポンプ又は輸液ポンプ)により、持続静脈内投与を開始した。患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を十分観察しながら、原則として1~4週の間隔で0.5~2.0ng/kg/分ずつ適用量に増量した。

[AC-066A309試験：継続試験]

AC-066A308試験での最終投与速度で治験薬の投与を開始し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節した。1回当りの増量は患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を十分観察しながら、原則として、1~4週の間隔で0.5~2.0ng/kg/分ずつ適用量に増量した。最適維持速度の目安は20~40ng/kg/分とした。両試験を通じて最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅(軽微なものを除く)、頭痛、嘔気等の発現を指標とした。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には原則0.5~2.0ng/kg/分ずつ減量することとした。



- 主要評価項目 : 投与12週後の肺血管抵抗係数(PVRI)のベースラインからの変化
 副次評価項目 : 投与12週後のPVRI以外の肺血行動態パラメータ、NT-proBNP、WHO機能分類の変化
 その他の評価項目 : ・NT-proBNP、WHO機能分類等の投与後12週ごとのベースラインからの変化(継続試験)
 ・長期投与時の安全性及び忍容性を確認(継続試験)

結果

●肺血管抵抗係数(PVRI)の変化(主要評価項目)

投与12週時の肺血管抵抗係数のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、 $-2.752 \pm 0.430 \text{ Wood}\cdot\text{m}^2$ (95%信頼区間: $-3.820, -1.685$)、変化率は幾何平均値で77.1% (95%信頼区間: 59.0, 100.7)であった。投与12週後のPVRIは、3例全例で低下が認められた。

小児肺動脈性肺高血圧症患者における投与速度及び肺血管抵抗係数

	年齢 (歳)	投与速度* (ng/kg/分)	肺血管抵抗係数(Wood \cdot m ²)		
			ベースライン	12週時	変化量
症例 1	14	22.44	11.69	9.26	-2.43
症例 2	8	14.83	20.88	17.64	-3.24
症例 3	10	12.91	8.20	5.61	-2.59
平均値±標準偏差 [95%信頼区間]			13.591±6.552 [0.000, 29.866]	10.839±6.167 [0.000, 26.159]	-2.752±0.430 [-3.820, -1.685]

*投与量(ポンプの流量、溶解液濃度、投与速度のいずれか)の変更日以前の直近の体重を用いて算出

●PVRI以外の肺血行動態(副次評価項目)

PVRI以外の肺血行動態パラメータで、ベースラインに比べて投与12週後に改善又は維持が確認された。ベースラインからの変化量の平均値は、肺血管抵抗が -2.885Wood (95%信頼区間： $-6.497, 0.727$)、心係数が $0.69\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ (95%信頼区間： $-0.98, 2.35$)、平均右心房圧が 1.7mmHg (95%信頼区間： $-2.1, 5.5$)、平均肺動脈圧が -1.3mmHg (95%信頼区間： $-15.7, 13.0$)、全身血管抵抗係数が $-4.509\text{Wood}\cdot\text{m}^2$ (95%信頼区間： $-10.997, 1.979$)、肺血管抵抗/全身血管抵抗比が 0.027 (95%信頼区間： $-0.253, 0.306$)、混合静脈血酸素飽和度が 0.97% (95%信頼区間： $-2.76, 4.70$)であった。

●投与12週後のWHO機能分類の変化(副次評価項目)

ベースライン時のWHO機能分類はクラスIIIが1例、クラスIIが2例であり、投与12週後にクラスIIIの1例はクラスIIに改善し、クラスIIの2例はベースラインの状態を維持した。

●投与48週後までのWHO機能分類の変化(継続試験：その他の評価項目)

ベースライン時にクラスIIであった2例のうち1例は投与36週後にクラスIIIへ一時的に悪化したが、投与48週後にクラスIIへ改善した。投与48週後時点で3例全例がクラスIIであった。

●投与12週後のNT-proBNPの変化(副次評価項目)

投与12週後のベースラインからのNT-proBNP変化量の平均値は $-18.0\text{pg}/\text{mL}$ (95%信頼区間： $-75.3, 39.3$)、変化率の幾何平均値は 78.2% (95%信頼区間： $38.4, 159.2$)であった。

●投与48週後までのNT-proBNPの変化(継続試験：その他の評価項目)

投与24週後、36週後、48週後のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ、 $-44.0\text{pg}/\text{mL}$ (95%信頼区間： $-126.7, 38.7$)、 $-38.7\text{pg}/\text{mL}$ (95%信頼区間： $-93.3, 16.0$)、 $-20.3\text{pg}/\text{mL}$ (95%信頼区間： $-187.4, 146.8$)であった。

●安全性

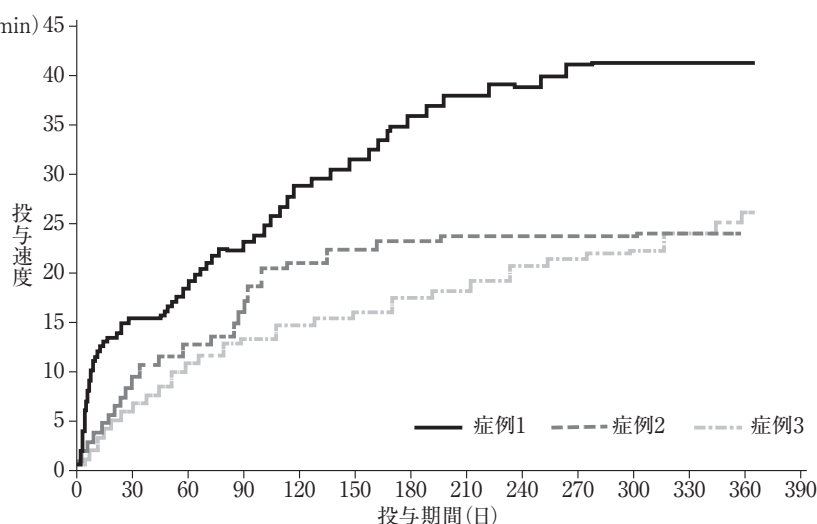
治験薬の投与

投与を開始した全3例とも52週間の投与を完了しており、投与期間(平均値 \pm 標準偏差)は、 51.90 ± 0.66 週(363.3 ± 4.6 日)であった。総曝露量(平均値 \pm 標準偏差)は、 $467.936\pm 343.673\text{mg}$ で、3例のそれぞれの総曝露量は 244.10 、 296.07 及び 863.64mg であった。

1回あたりの増量は $0.04\sim 1.78\text{ng}/\text{kg}/\text{分}$ で、投与12週時点の投与速度は $12.9\sim 22.4\text{ng}/\text{kg}/\text{分}$ 、投与24週時は $17.5\sim 34.5\text{ng}/\text{kg}/\text{分}$ 、投与52週時は $24.0\sim 41.2\text{ng}/\text{kg}/\text{分}$ であった。

52週間に投与の中止及び中断した患者は認められなかった。

治験薬の投与速度の推移(患者ごと)



投与速度：投与量(ポンプの流速、溶解液濃度、投与速度のいずれか)の変更日以前の直近の体重を用いて算出

投与12週後の有害事象

投与12週までに、少なくとも1件以上の有害事象が治験薬の投与を受けた3例全例に発現し、有害事象の総発現件数は26件であった。発現割合が高かった有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、そう痒症及び接触性皮膚炎がそれぞれ2例に、その他は1例ずつに発現した。鼻咽頭炎は同一患者に複数回発現したが、いずれの事象も治験薬との関連は否定された。医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した有害事象は2例に認められ、頭痛の発現割合が2例と最も高く、その他は各1例に認められた。

投与24週後の有害事象

投与24週までに、少なくとも1件以上の有害事象が治験薬の投与を受けた3例全例に発現し、有害事象の総発現件数は32件であった。2例以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎、血小板数減少、そう痒症、下痢、接触性皮膚炎及び頭痛で各2例に発現した。投与12週後以降、血小板数減少、下痢、ほてり、中耳炎及び水痘が新たに各1例で発現した。鼻咽頭炎は同一患者に複数回発現したが、いずれの事象も治験薬との関連は否定された。医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した有害事象は3例全例に認められ、血小板数減少、下痢及び頭痛の発現が各2例に、その他は各1例に認められた。

投与52週後の有害事象

投与52週までに、少なくとも1件以上の有害事象が治験薬の投与を受けた3例全例に報告され、有害事象の総発現件数は50件であった。2例以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎、血小板数減少、そう痒症、下痢、接触性皮膚炎及び頭痛で、いずれも各2例に発現し、その他の事象は各1例ずつに発現した。投与24週後以降に新たに発現した有害事象は18件で、鼻咽頭炎が2例に新たに発現し、下痢、接触性皮膚炎、ほてり、血中アルカリホスファターゼ減少、誤用量投与、汗疹、紅斑、伝染性紅斑、肺炎、鼻出血及び不安障害が各1例で新たに発現した。鼻咽頭炎は同一患者に複数回発現したが、いずれの事象も治験薬との関連は否定された。医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した有害事象は3例全例に18件認められ、血小板数減少、下痢及び頭痛の発現が各2例に、その他は各1例に認められた。

投与52週後までに発現した有害事象

	12週間	24週間	52週間
安全性解析対象例数	3	3	3
有害事象発現例数(%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)
有害事象発現件数	26	32	50

有害事象	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
鼻咽頭炎	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
下痢	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
血小板数減少	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
接触性皮膚炎	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
そう痒症	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
頭痛	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
ほてり	—	1 (33.3%)	1 (33.3%)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
誤用量投与	—	—	1 (33.3%)
中耳炎	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
ざ瘡	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
ウイルス性上気道感染	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
悪心	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
胃腸炎	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
医療機器不具合	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
貨幣状湿疹	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
顎痛	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
汗疹	—	—	1 (33.3%)
筋肉痛	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
倦怠感	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
紅斑	—	—	1 (33.3%)
水痘	—	1 (33.3%)	1 (33.3%)
潮紅	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
伝染性紅斑	—	—	1 (33.3%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
肺炎	—	—	1 (33.3%)
鼻出血	—	—	1 (33.3%)
不安障害	—	—	1 (33.3%)

MedDRA/J ver 18.0

死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象

投与52週間の治験期間中に死亡した症例は認められなかった。

重篤な有害事象は、52週間で3例中1例(33.3%)に2件認められ、事象は投与12週後の胃腸炎、投与24週後の肺炎であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験期間中に治験薬の投与中止、中断又は減量に至った有害事象を発現した症例は認められなかった。

(6)治療的使用

(1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)
該当しない

(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

プロスタグランジン類縁体(プロスタノイド)

プロスタグランジン(PG)、トロンボキサン(TX)、ロイコトリエン(LT)

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

PGI₂は血管平滑筋及び血小板のプロスタサイクリン受容体を介して、細胞内のcAMP産生を促進することにより血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を発現する(モルモット、*in vitro*)^{4,5)}。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1. 病態モデルに対する作用

(1)トロンビンにより誘発したヒツジ肺高血圧症モデルにおいて、肺血管抵抗及び平均肺動脈圧の上昇を抑制した⁶⁾。

(2)ガラスビーズ(静脈内注入)により誘発したブタ肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させ、心拍出量を増加させた⁷⁾。

2. 血管拡張作用⁸⁾

血圧低下作用を指標として麻酔ウサギ及びラットにおいて血管拡張作用を検討した結果、用量依存的に血圧を低下させた。

3. 血小板凝集抑制作用⁹⁾

ヒト血小板のADP誘発凝集を抑制(50%抑制濃度：0.5±0.1ng/mL)した(*in vitro*)。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

ウサギに³H - PGI₂ (107ng/kg)を急速静脈内投与した場合、血漿中未変化体濃度は二相性の消失を示し、消失半減期は α 相0.49分、 β 相2.7分であった¹⁶⁾。また³H - PGI₂を4.2ng/kg/分で持続静脈内投与した場合、血漿中未変化体濃度は15分以内に定常状態に到達し、定常状態における血漿中濃度は投与量に比例して増加した。

(5) クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6.特定の背景を有する患者に関する注意(5)妊婦、(6)授乳婦」の項参照)

(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>

ラットに³H - PGL₂ (48 μg)を静脈内投与した場合、投与15分後の臓器・組織内分布は肝で最も高く(投与量の31.3%)、小腸、腎でも比較的高く、それぞれ8.9%、3.9%であり、その他の臓器では1%以下であった¹⁷⁾。

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

健康成人より採取した静脈血の全血及び血漿に³H - PGL₂ (最終濃度：約4ng/mL)を添加した*in vitro*試験で、未変化体の消失半減期はそれぞれ6.3、10.7分であった¹⁸⁾ (外国人データ)。

イヌに³H - PGL₂ (5.1 μg/kg)を静脈内投与した場合、7種の血漿中代謝物が認められ、投与直後では血漿中放射能の約60%は6 - keto - PGF_{1α}であった¹⁹⁾。

(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

(2)排泄率

該当資料なし

<参考>

健康成人男子3例に³H - PGI₂ (約4ng/kg/分)を24時間静脈内持続投与した場合、標識体投与後7日間の累積尿中排泄率は投与量の81.7%、累積糞中排泄率は3.7%で、尿中排泄の97%は投与開始後2日以内にみられた²⁰⁾(外国人データ)。

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

1. 警告

1.1 過度の血圧低下、低血圧性ショック、徐脈、意識喪失・意識障害等の重大な副作用が認められているので、本剤の投与は患者の状態を十分観察しながら行うこと。

1.2 本剤の使用にあたっては、6.用法及び用量、7.用法及び用量に関連する注意を遵守すること。

1.2.1 本剤は常に専用溶解用液(生理食塩液)のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。pHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。[14.1.1、14.2.1参照]

1.2.2 外国で長期投与後の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。[11.参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 右心不全の急性増悪時の患者[本剤の血管拡張作用によりその病態をさらに悪化させるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。]

2.3 重篤な左心機能障害のある患者[本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。]

2.4 重篤な低血圧の患者[本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。]
[9.1.2参照]

2.5 用量設定期(投与開始時)に肺水腫が増悪した患者[9.1.3、11.1.2参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の専用溶解用液(生理食塩液)は、他の注射用エポプロステノールナトリウムの専用溶解用液と組成が異なることから、本剤は、専用溶解用液(生理食塩液)のみで溶解すること。

- 8.2 本剤の投与に際しては、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分措置できる医療施設並びに肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験を有する医師(特に小児については、小児肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を有する医師)のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。
- 8.3 長期間にわたって持続注入する際には注射部位からの感染、敗血症があらわれることがあるので、注射部位を常に清潔に保つこと。
- 8.4 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。
[11.1.3参照]
- 8.5 血小板減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行うこと。
[11.1.4参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高度に全肺血管抵抗が上昇(40mmHg・分/L以上)している患者

全肺血管抵抗が40mmHg・分/L以上を示し特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の末期と考えられる症例で、重大な副作用(血圧低下及び徐脈)を発現し死亡に至った報告がある。[11.1.1参照]

9.1.2 低血圧(収縮期血圧100mmHg以下)の患者

本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。[2.4参照]

9.1.3 肺静脈閉塞を有する患者

特に用量設定期(投与開始時)に肺静脈閉塞に由来する肺水腫を増悪させることがある。[2.5、11.1.2参照]

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。類薬の動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

(7)小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 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
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジンE ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体製剤等	過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若しくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。	相互に降圧作用を増強することが考えられる。
抗凝血剤 ワルファリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン プロスタグランジンE ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体製剤 非ステロイド性抗炎症剤等	出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。	相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。
ジゴキシン	一過性であるが、ジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されているので注意すること。	機序不明

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。[1.2.2、7.1、7.4、7.5参照]

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック状態 (2.9%)

過度の血圧低下や過度の徐脈に引き続き、意識喪失等のショック状態、尿量減少があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与中止に加え輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.2 肺水腫 (頻度不明)

[2.5、9.1.3参照]

11.1.3 甲状腺機能亢進症 (頻度不明)

[8.4参照]

11.1.4 血小板減少 (8.6%)

[8.5参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
循環器	潮紅(45.7%)、動悸、低血圧	徐脈、頻脈	蒼白、腹水
消化器	悪心・嘔吐、心窩部不快感、下痢	腹痛、消化不良	口内乾燥
筋骨格	顎痛、関節痛	胸痛	骨痛、背痛、筋肉痛
精神神経系	頭痛(40%)、感覚鈍麻	めまい、振戦	手のしびれ、異常感覚、不安、神経過敏、激越、感覚過敏
呼吸器	呼吸困難		
血液	出血(肺出血、消化管出血、鼻出血等)		
皮膚		発疹、発汗	
全身症状		胸部絞扼感、疼痛、全身倦怠感、悪寒	発熱、インフルエンザ様症状

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験における副作用発現頻度

国内の小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験において、安全性解析対象例3例中3例(100.0%)に副作用が認められた。投与52週までの主な副作用は、血小板数減少2例(66.7%)、下痢2例(66.7%)、及び頭痛2例(66.7%)であった(小児用法及び用量追加申請時)。

調査症例数	3
副作用等の発現例数	3
副作用等の発現症例率	100.0%

	発現例数	発現率
下痢	2	66.7%
血小板数減少	2	66.7%
頭痛	2	66.7%
ほてり	1	33.3%
血中アルカリホスファターゼ減少	1	33.3%
悪心	1	33.3%
貨幣状湿疹	1	33.3%
顎痛	1	33.3%
筋肉痛	1	33.3%
倦怠感	1	33.3%
潮紅	1	33.3%

MedDRA/J ver 18.0

国内臨床試験で発現した有害事象

有害事象が治験薬の投与を受けた3例全例に報告され、投与52週後までの有害事象の総発現件数は50件であった。2例以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎、血小板数減少、そう痒症、下痢、接触性皮膚炎及び頭痛で、いずれも各2例に発現した。重篤な有害事象は3例中1例(33.3%)に2件(胃腸炎及び肺炎)認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止・中断・減量に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

調査症例数	3
有害事象の発現例数	3
有害事象の発現件数	50
有害事象の発現症例率	100.0%

	発現例数	発現率
鼻咽頭炎	2	66.7%
下痢	2	66.7%
血小板数減少	2	66.7%
接触性皮膚炎	2	66.7%
そう痒症	2	66.7%
頭痛	2	66.7%
ほてり	1	33.3%
血中アルカリホスファターゼ減少	1	33.3%
誤用量投与	1	33.3%
中耳炎	1	33.3%
ざ瘡	1	33.3%
ウイルス性上気道感染	1	33.3%

	発現例数	発現率
悪心	1	33.3%
胃腸炎	1	33.3%
医療機器不具合	1	33.3%
貨幣状湿疹	1	33.3%
顎痛	1	33.3%
汗疹	1	33.3%
筋肉痛	1	33.3%
倦怠感	1	33.3%
紅斑	1	33.3%
水痘	1	33.3%
潮紅	1	33.3%
伝染性紅斑	1	33.3%
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1	33.3%
肺炎	1	33.3%
鼻出血	1	33.3%
不安障害	1	33.3%

MedDRA/J ver 18.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

減量又は投与中止に加え、輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物を投与するなど必要な対症療法を行うこと。投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化又は再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とした後に中止すること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、常に専用溶解用液(生理食塩液)のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。他の注射剤、輸液等との配合あるいは混合によりpHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。[1.2.1、14.2.1参照]

14.1.2 専用溶解用液(生理食塩液)を用い、下表を参考に調製する。

調製する 注射液の濃度 (ng/mL)	凍結乾燥品 (エポプロステノール0.5mg) バイアル数(本)	凍結乾燥品 (エポプロステノール1.5mg) バイアル数(本)	専用溶解用液 (生理食塩液(50mL)) ボトル数(本)
5,000	1		2
10,000	1 2		1 2
15,000		1	2
20,000	1	1	2
30,000		1 2	1 2
40,000	2	2	2
50,000	1	3	2

エポプロステノール 静注用「ヤンセン」 (0.5mg/1.5mg) バイアル数(本)	専用溶解用液 (生理食塩液(50mL)) ボトル数(本)	調製方法
1	1	専用溶解用液(生理食塩液(50mL))1本より4mLを注射筒を用いて正確に取り、本剤バイアル内に注入し、溶解した液の全量を再び専用溶解用液(生理食塩液)1本に戻す。
1	2	専用溶解用液(生理食塩液(50mL))2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解用液(生理食塩液)2本に戻す。
2	2	専用溶解用液(生理食塩液(50mL))2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に2mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解用液(生理食塩液)2本に戻す。
3	2	専用溶解用液(生理食塩液(50mL))2本より1.5mLずつ注射筒を用いて合計3mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に1.5mLずつ専用溶解用液(生理食塩液)2本に戻す。
4	2	専用溶解用液(生理食塩液(50mL))2本より2mLずつ注射筒を用いて合計4mLを正確に取り、本剤バイアル内に1mLずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に2mLずつ専用溶解用液(生理食塩液)2本に戻す。

3,000ng/mLの調製方法

専用溶解用液(生理食塩液(50mL))1本より5mLを注射筒を用いて正確に取り、本剤0.5mgバイアル内に注入し、溶解した液1.5mLを正確に注射筒内にとる。新たな専用溶解用液(生理食塩液)1本より1.5mLを除き、これに先に注射筒内にとった液全量を注入する。

14.1.3 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。

14.1.4 専用溶解用液(生理食塩液)は保存剤を含まないため、専用溶解用液(生理食塩液)の残液は廃棄すること。

14.1.5 調製後は溶液中の有効成分が徐々に分解するため、調製後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存すること。

14.1.6 調製後、冷蔵保存する場合は8日間(192時間)を超えないこと。

14.1.7 専用溶解用液(生理食塩液)及び調製後溶液を凍結させないこと。凍結した場合には、溶解後も使用しないこと。

14.1.8 調製後溶液は投与開始前の冷蔵保存の有無に関わらず、室温では24時間以内に投与を終了すること。また、投与中は高温をさけることが望ましい¹⁾。

14.1.9 本剤は3,000ng/mL未満の希釈を避け、やむを得ず、希釈する際には、調製後4~8時間以内に投与を終了すること¹⁾。

14.1.10 一旦投与を開始した溶液の残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。[1.2.1、14.1.1参照]

14.2.2 本剤は末梢又は中心静脈内にカテーテルを留置し、フィルターを接続した精密持続点滴装置を用いて、下表に示す注射液流量に従い持続投与する。ただし、精密持続点滴装置は以下に示す機能・精度を有するものを使用する。

体重別の注射液流量(mL/時)
5,000ng/mLの濃度に調製した場合

		エポプロステノール投与速度(ng/kg/分)				
		2	4	6	8	10
		注射液の流量(mL/時)				
体重1kg当り		0.024	0.048	0.072	0.096	0.12
体重 (kg)	10	0.24	0.48	0.72	0.96	1.20
	15	0.36	0.72	1.08	1.44	1.80
	20	0.48	0.96	1.44	1.92	2.40
	25	0.60	1.20	1.80	2.40	3.00
	30	0.72	1.44	2.16	2.88	3.60
	35	0.84	1.68	2.52	3.36	4.20
	40	0.96	1.92	2.88	3.84	4.80
	45	1.08	2.16	3.24	4.32	5.40
	50	1.20	2.40	3.60	4.80	6.00
	55	1.32	2.64	3.96	5.28	6.60
	60	1.44	2.88	4.32	5.76	7.20
	65	1.56	3.12	4.68	6.24	7.80
	70	1.68	3.36	5.04	6.72	8.40
75	1.80	3.60	5.40	7.20	9.00	
80	1.92	3.84	5.76	7.68	9.60	

3,000ng/mLの濃度に調製した場合

		エポプロステノール投与速度 (ng/kg/分)		
		0.5	1	2
		注射液の流量 (mL/時)		
体重1kg当り		0.01	0.02	0.04
体 重 (kg)	10	0.10	0.20	0.40
	15	0.15	0.30	0.60
	20	0.20	0.40	0.80
	25	0.25	0.50	1.00
	30	0.30	0.60	1.20
	35	0.35	0.70	1.40
	40	0.40	0.80	1.60

注射液流量の計算式

注射液の流量 (mL/時) = 投与速度 (ng/kg/分) × 体重 (kg) × 60 (分) / 注射液の濃度 (ng/mL)

精密持続点滴装置にセットする注射液量は小数点以下1桁に四捨五入する。

精密持続点滴装置^{注)}の仕様

流量ステップ	流量精度	警報機能
0.1mL/時以下	±6%以下	残量、過負荷、バッテリー

注) 間欠作動型の場合は駆動間隔が3分を超えないものとする。

14.2.3 調製後溶液のpHは高く、薬液が血管外に漏れると組織障害を起こすおそれがあるので、薬液が血管外へ漏れないように慎重に投与すること。

14.2.4 継続投与により、注射部炎症反応(静脈炎、血管痛)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には注射部位を変更する等の処置を行うこと。

14.2.5 本剤の血漿中半減期は非常に短いため、精密持続点滴装置の注射液を新たにセットする場合又は注射部位を変更する場合は、速やかに行うこと。

14.2.6 精密持続点滴装置の誤操作により、過量投与となる可能性があるため、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過剰若しくは不足となる可能性があるため、注射液と精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。投与量の過剰又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。

14.2.7 カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるため、カテーテルの閉塞が疑われた場合(精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い等)には、至急適切な処置を行うこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

2. 有効期間

エポプロステノール静注用「ヤンセン」0.5mg：3年

エポプロステノール静注用「ヤンセン」1.5mg：3年

専用溶解用液：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2)薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〈エポプロステノール静注用0.5mg「ヤンセン」〉

1バイアル(専用溶解用液(生理食塩液)(50mL)×2本)

5バイアル

〈エポプロステノール静注用1.5mg「ヤンセン」〉

1バイアル(専用溶解用液(生理食塩液)(50mL)×2本)

5バイアル

〈エポプロステノール静注用「ヤンセン」専用溶解用液(生理食塩液(50mL))〉

10本

7. 容器の材質

本体：無色ガラスバイアル、ブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬(先発品)：静注用フローラン0.5mg、静注用フローラン1.5mg(グラクソ・スミスクライン)

(旧販売名)：エポプロステノール静注用0.5mg「ACT」、エポプロステノール静注用1.5mg「ACT」

同効薬：ベラプロストナトリウム、ボセンタン水和物、アンブリセンタン、マシテンタン、シルденаフィルクエン酸塩、タダラフィル、リオシグアト、トレプロスチニル、イロプロスト、セレキシパグ

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
エポプロステノール静注用0.5mg 「ヤンセン」	2013年2月15日	22500AMX00028000
エポプロステノール静注用1.5mg 「ヤンセン」	2013年2月15日	22500AMX00027000

〈旧販売名〉

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
エポプロステノール静注用0.5mg 「ACT」	2013年2月15日	22500AMX00028000
エポプロステノール静注用1.5mg 「ACT」	2013年2月15日	22500AMX00027000

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	販売開始年月日*
エポプロステノール静注用0.5mg 「ヤンセン」	2020年8月26日	2020年11月17日 (専用溶解用液付) 2020年10月26日
エポプロステノール静注用1.5mg 「ヤンセン」	2020年8月26日	2020年12月11日 (専用溶解用液付) 2020年11月19日

※受注開始日

〈旧販売名〉^{注)}

製品名	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エポプロステノール静注用0.5mg 「ACT」	2013年6月21日	2013年6月24日
エポプロステノール静注用1.5mg 「ACT」	2013年6月21日	2013年6月24日

注)経過措置期限2021年3月31日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2017年3月2日(小児用法及び用量追加)

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)による薬剤投与期間の制限をうけない。

16. 各種コード

製品名	HOT (9桁)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
エポプロステノール 静注用0.5mg「ヤンセン」	122623202	2190413F2075	622262302
エポプロステノール 静注用0.5mg「ヤンセン」 (専用溶解用液付)	122624902	2190413F1079	622262402
エポプロステノール 静注用1.5mg「ヤンセン」	122625602	2190413F3071	622262502
エポプロステノール 静注用1.5mg「ヤンセン」 (専用溶解用液付)	122626302	2190413F4078	622262602
専用溶解用液	107675207	3311401H2016	620767507

*エポプロステノール静注用「ヤンセン」専用溶解用液は「生理食塩液」として薬価収載されており、生理食塩液の薬価基準収載医薬品コードが適用される。

〈旧販売名〉

製品名	HOT (9桁)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
エポプロステノール 静注用0.5mg「ACT」	122623201	2190413F2059	622262301
エポプロステノール 静注用0.5mg「ACT」 (専用溶解用液付)	122624901	2190413F1052	622262401
エポプロステノール 静注用1.5mg「ACT」	122625601	2190413F3055	622262501
エポプロステノール 静注用1.5mg「ACT」 (専用溶解用液付)	122626301	2190413F4051	622262601
専用溶解用液	107675206	3311401H2016	620767506

エポプロステノール静注用「ACT」は2021年3月31日の経過措置終了をもって薬価削除となった。

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 古石 誉之, 他. 新薬と臨牀. 2014 ; 63 : 887-893 [J110546]
- 2) Lambert O, et al. : Drug Des Devel Ther. 2012 ; 6 : 235-244 (PMID : 23049244) [J111473]
- 3) 社内資料 : 日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした臨床第3相試験 (2017年3月2日承認、CTD2.7.6.2) [J9X0752]
- 4) Macdermot J, et al. : Eur J Pharmacol. 1981 ; 75 : 127-130 (PMID : 6274663) [J111471]
- 5) Tateson JE, et al. : Prostaglandins. 1977 ; 13 : 389-397 (PMID : 191877) [J111468]
- 6) Perlman MB, et al. : J Appl Physiol. 1986 ; 60 : 546-553 (PMID : 3512510) [J111472]
- 7) Prielipp RC, et al. : Crit Care Med. 1991 ; 19 : 60-67 (PMID : 1986891) [J111470]
- 8) Armstrong JM, et al. : Br J Pharmacol. 1978 ; 62 : 125-130 (PMID : 339981) [J110397]
- 9) Whittle BJR, et al. : Prostaglandins. 1978 ; 16 : 373-388 (PMID : 364545) [J111469]
- 10) 佐地 勉 等, 日本小児循環器学会雑誌 2018 ; 34 (1) : 30-38 [J110935]
- 11) 国枝武義, 他. 臨床医薬. 1998 ; 14 : 1091-1119 [J114023]
- 12) 国内臨床試験 (静注用フローラン : 2004年6月22日承認、審査報告書)
- 13) 国枝武義, 他. Prog Med. 2003 ; 23 : 3011-3022 [J114024]
- 14) Barst RJ, et al. : N Engl J Med. 1996 ; 334 : 296-301 (PMID : 8532025) [J114025]
- 15) 海外臨床試験 (静注用フローラン : 2004年6月22日承認、審査報告書)
- 16) Skrinska VA, et al. : J Lab Clin Med. 1986 ; 107 : 187-193 (PMID : 3512745) [J114028]
- 17) Taylor BM, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1980 ; 214 : 24-30 (PMID : 6993658) [J114029]
- 18) Lucas FV, et al. : Thromb Res. 1986 ; 43 : 379-387 (PMID : 3532417) [J114030]
- 19) Taylor BM, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1983 ; 224 : 692-698 (PMID : 6338207) [J114031]
- 20) Brash AR, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1983 ; 226 : 78-87 (PMID : 6345756) [J114032]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

エポプロステノール静注用「ヤンセン」は、米国、スイス、カナダをはじめ、世界27ヵ国で承認されている(2023年3月時点)

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

肺動脈性肺高血圧症

【用法及び用量】

〈成人〉

用量設定(投与開始時)

本剤は専用溶解用液(生理食塩液)を用いて溶解し、通常、成人にはエポプロステノールとして1分間当たり2ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置(シリンジポンプ又は輸液ポンプ)により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を十分観察しながら15分以上の間隔をおいて1~2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。

最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅(軽微なものを除く)、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には15分以上の間隔をおいて2ng/kg/分ずつ減量すること。

継続投与

その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を観察しながら15分以上の間隔をおいて1~2ng/kg/分ずつ増減する。

〈小児〉

用量設定(投与開始時)

本剤は専用溶解用液(生理食塩液)を用いて溶解し、通常、小児にはエポプロステノールとして1分間当たり0.5~2ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置(シリンジポンプ又は輸液ポンプ)により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を十分観察しながら、原則として1~4週の間隔をおいて0.5~2ng/kg/分ずつ増量し、20~40ng/kg/分を目安として最適投与速度を決定する。増量時に潮紅(軽微なものを除く)、頭痛、嘔気等の症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には0.5~2ng/kg/分ずつ緩徐に減量する。

継続投与

その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を観察しながら0.5~2ng/kg/分ずつ増減する。

国名	米国
会社名	Actelion Pharmaceuticals US, Inc.
販売名	VELETTRI
剤形・規格	VELETTRI contains epoprostenol sodium equivalent to 0.5 mg (500,000 ng) or 1.5 mg (1,500,000 ng) epoprostenol and is supplied as a sterile lyophilized material in a 10 mL vial.
承認年	1995年
効能又は効果	VELETTRI is indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) (WHO Group I) to improve exercise capacity. Studies establishing effectiveness included predominantly patients with NYHA Functional Class III-IV symptoms and etiologies of idiopathic or heritable PAH or PAH associated with connective tissue diseases.
用法及び用量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>Important Note: Reconstitute VELETTRI only as directed with Sterile Water for Injection, USP, or Sodium Chloride 0.9% Injection, USP. Do not dilute reconstituted solutions of VELETTRI or administer it with other parenteral solutions or medications.</p> <p>Dosage</p> <p>Prepare continuous chronic infusion of VELETTRI as directed, and administer through a central venous catheter. Temporary peripheral intravenous infusion may be used until central access is established. Initiate chronic infusion of VELETTRI at 2 ng/kg/min and increase in increments of 2 ng/kg/min every 15 minutes or longer until a tolerance limit to the drug is established or further increases in the infusion rate are not clinically warranted. If dose-limiting pharmacologic effects occur, then decrease the infusion rate until VELETTRI is tolerated. In clinical trials, the most common dose-limiting adverse events were nausea, vomiting, hypotension, sepsis, headache, abdominal pain, or respiratory disorder (most treatment-limiting adverse events were not serious). If the initial infusion rate of 2 ng/kg/min is not tolerated, use a lower dose.</p> <p>In the controlled 12-week trial in PAH/SSD, for example, the dose increased from a mean starting dose of 2.2 ng/kg/min. During the first 7 days of treatment, the dose was increased daily to a mean dose of 4.1 ng/kg/min on day 7 of treatment. At the end of week 12, the mean dose was 11.2 ng/kg/min. The mean incremental increase was 2 to 3 ng/kg/min every 3 weeks.</p> <p>Dosage Adjustments</p> <p>Base changes in the chronic infusion rate on persistence, recurrence, or worsening of the patient's symptoms of pulmonary hypertension and the occurrence of adverse events due to excessive doses of VELETTRI. In general, expect increases in dose from the initial chronic dose.</p> <p>Consider increments in dose if symptoms of pulmonary hypertension persist or recur. Adjust the infusion by 1- to 2-ng/kg/min increments at intervals sufficient to allow assessment of clinical response; these intervals should be at least 15 minutes. In clinical trials, incremental increases in dose occurred at intervals of 24 to 48 hours or longer. Following establishment of new chronic infusion rate, observe the patient, and monitor</p>

<p>用法及び 用量</p>	<p>standing and supine blood pressure and heart rate for several hours to ensure that the new dose is tolerated.</p> <p>During chronic infusion, the occurrence of dose-limiting pharmacological events may necessitate a decrease in infusion rate, but the adverse event may occasionally resolve without dosage adjustment. Make dosage decreases gradually in 2-ng/kg/min decrements every 15 minutes or longer until the dose-limiting effects resolve. Avoid abrupt withdrawal of VELETRI or sudden large reductions in infusion rates. Except in life-threatening situations (e.g., unconsciousness, collapse, etc.), infusion rates of VELETRI should be adjusted only under the direction of a physician.</p> <p>In patients receiving lung transplants, doses of epoprostenol were tapered after the initiation of cardiopulmonary bypass.</p> <p>Administration</p> <p>VELETRI, once prepared as directed, is administered by continuous intravenous infusion via a central venous catheter using an ambulatory infusion pump. During initiation of treatment, VELETRI may be administered peripherally.</p> <p>Infusion sets with an in-line 0.22 micron filter should be used.</p> <p>The ambulatory infusion pump used to administer VELETRI should: (1) be small and lightweight, (2) be able to adjust infusion rates in 2-ng/kg/min increments, (3) have occlusion, end-of-infusion, and low-battery alarms, (4) be accurate to +6% of the programmed rate, and (5) be positive pressure-driven (continuous or pulsatile) with intervals between pulses not exceeding 3 minutes at infusion rates used to deliver VELETRI. The reservoir should be made of polyvinyl chloride, polypropylene, or glass. The infusion pump used in the most recent clinical trials was the CADD-1 HFX 5100 (SIMS Deltec). A 60-inch microbore non-DEHP extension set with proximal antisiphon valve, low priming volume (0.9 mL), and in-line 0.22 micron filter was used during clinical trials.</p> <p>To avoid potential interruptions in drug delivery, the patient should have access to a backup infusion pump and intravenous infusion sets. Consider a multi-lumen catheter if other intravenous therapies are routinely administered.</p>
--------------------	---

(2023年4月時点)

国名	カナダ
会社名	Janssen-Cilag International NV
販売名	CARIPUL
剤形・規格	CARIPUL [®] (epoprostenol for injection) is a sterile lyophilized product for intravenous (IV) administration. CARIPUL [®] contains epoprostenol sodium equivalent to 0.5 mg (500,000 ng) or 1.5 mg (1,500,000 ng) epoprostenol in a 10 mL vial, individually package in a carton.
承認年	2012年
効能又は効果	<p>CARIPUL[®] (epoprostenol sodium) is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● the long-term intravenous treatment of idiopathic pulmonary arterial hypertension (iPAH), heritable pulmonary arterial hypertension (HPAH) and pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease in NYHA functional Class III and Class IV patients who did not respond adequately to conventional therapy. <p>Prior to initiation of therapy, the potential benefit of CARIPUL[®] should be weighed against the risks associated with use of the drug and the presence of an indwelling central venous catheter. CARIPUL[®] should be used only by clinicians experienced in the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The diagnosis of iPAH, HPAH or PAH associated with connective tissue disease (CTD) should be carefully established by standard clinical tests.</p>
用法及び用量	<p><u>Dosage</u></p> <p>Continuous chronic infusion of CARIPUL[®] should be prepared as directed and administered through a central venous catheter. Temporary peripheral intravenous infusion may be used until central access is established. Chronic infusion of CARIPUL[®] should be initiated at 2 ng/kg/min and increased in increments of 2 ng/kg/min every 15 minutes or longer until dose-limiting pharmacologic effects are elicited or until a tolerance limit to the drug is established or further increases in the infusion rate are not clinically warranted. If dose-limiting pharmacologic effects occur, then the infusion rate should be decreased to the point that the pharmacologic effects of CARIPUL[®] are tolerated. In clinical trials, the most common dose-limiting adverse events were nausea, vomiting, hypotension, sepsis, headache, abdominal pain, or respiratory disorder (most treatment-limiting adverse events were not serious). If the initial infusion rate of 2 ng/kg/min is not tolerated, use a lower dose.</p> <p>In the controlled 12-week trial in PAH associated with CTD, for example, the dose increased from a mean starting dose of 2.2 ng/kg/min. During the first 7 days of treatment, the dose was increased daily to a mean dose of 4.1 ng/kg/min on day 7 of treatment. At the end of week 12, the mean dose was 11.2 ng/kg/min. The mean incremental increase was 2 to 3 ng/kg/min every 3 weeks.</p> <p><u>Dosage Adjustments</u></p> <p>Changes in the chronic infusion rate should be based on persistence, recurrence, or worsening of the patient's symptoms of pulmonary hypertension and the occurrence of adverse events due to excessive doses of CARIPUL[®]. In general, increases in dose from the initial chronic dose should be expected.</p> <p>Increments in dose should be considered if symptoms of pulmonary hypertension persist or recur after improving. The infusion should be increased by 1- to 2-ng/kg/min increments at</p>

<p>用法及び 用量</p>	<p>intervals sufficient to allow assessment of clinical response; these intervals should be at least 15 minutes. In clinical trials, incremental increases in dose occurred at intervals of 24 to 48 hours or longer. Following establishment of a new chronic infusion rate, the patient should be observed, and standing and supine blood pressure and heart rate monitored for several hours to ensure that the new dose is tolerated.</p> <p>During chronic infusion, the occurrence of dose-limiting pharmacological events may necessitate a decrease in infusion rate, but the adverse event may occasionally resolve without dosage adjustment. Dosage decreases should be made gradually in 2-ng/kg/min decrements every 15 minutes or longer until the dose-limiting effects resolve. Abrupt withdrawal of CARIPUL[®] or sudden large reductions in infusion rates should be avoided. Except in life-threatening situations (e.g., unconsciousness, collapse, etc.), infusion rates of CARIPUL[®] should be adjusted only under the direction of a physician.</p> <p>In patients receiving lung transplants, doses of epoprostenol were tapered after the initiation of cardiopulmonary bypass.</p>
--------------------	---

(2023年4月時点)

最新の米国、カナダの承認情報は以下をご確認ください。(2023年4月アクセス)

・米国の添付文書：

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022260>

・カナダの添付文書：

https://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/prod_files/live/caripul_cpm.pdf

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報(米国の添付文書、オーストラリア分類)

本邦の電子添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載、オーストラリアの分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。類薬の動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

<米国の添付文書(2023年4月時点)>

Pregnancy

Risk Summary

Limited published data from case series and case reports with VELETRI have not established a drug associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes when used during pregnancy. There are risks to the mother and fetus from untreated pulmonary arterial hypertension. In animal reproduction studies, pregnant rats and rabbits received epoprostenol sodium during organogenesis at exposures of 2.5 and 4.8 times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively, and there was no effect on the fetus (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Pregnant women with untreated pulmonary arterial hypertension are at risk for heart failure, stroke, preterm delivery, and maternal and fetal death.

Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of epoprostenol in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effect on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VELETRI and any potential adverse effects on the breastfed child from epoprostenol or from the underlying maternal condition.

<オーストラリアの分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)
(2023年4月時点)> : B1

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2)小児に関する記載

本邦の電子添付「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びカナダの添付文書の記載とは異なる。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年4月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
カナダの添付文書 (2023年4月)	Pediatrics (< 18 years of age): The safety and effectiveness of epoprostenol in pediatric patients has not been established.

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

