

プロスタグランジン₂製剤

注射用エポプロステノールナトリウム

劇薬
処方箋医薬品*

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

*注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	0.5mg	1.5mg
承認番号	22500AMX00028000	22500AMX00027000
販売開始	2013年6月	2013年6月

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（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. 組成・性状

3.1 組成

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)

3.2 製剤の性状

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）
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		

4. 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。

6. 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週の間隔を以て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日当たり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]

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

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 誘導体制剤等	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 誘導体制剤 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

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]

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]

* 11.1.5 腹水（頻度不明）

腹水が認められた場合には、本剤や他の要因（右心不全、肝障害等）に起因する可能性などを考慮し原因検索の上、本剤に起因すると疑われる場合は本剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

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
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

	10%以上	10%未満	頻度不明
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

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。

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。

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
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
	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、本剤の投与量が過多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。投与量の過多又は不足により、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ので、

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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²⁾。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。

16.3 分布

ラットに³H-PGI₂ (48μg) 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³⁾。

16.4 代謝

健康成人より採取した静脈血の全血及び血漿に³H-PGI₂ (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⁴⁾ (外国人データ)。イヌに³H-PGI₂ (5.1μg/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⁵⁾。

16.5 排泄

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⁶⁾ (外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をエポプロステノールとして0.5~2ng/kg/分の投与速度で開始し、患者の状態を十分観察しながら、0.5~2ng/kg/分ずつ増量した際の有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した (n=3)。各症例の投与12週時の投与速度、主要評価項目とした投与12週時の肺血管抵抗係数のベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。また、投与12週後のWHO機能分類は1例 (症例2) が改善し、2例 (症例1及び3) が不変であった。

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 ^{注)} (ng/kg/分)	肺血管抵抗係数 (Wood · m ²)		
			開始時	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

注) 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

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。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⁷⁾。

17.1.2 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⁸⁾。

17.1.3 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肺高血圧症患者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。運動耐容性の評価である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^{9), 10)}。

17.1.4 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±0.5ng/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	95%信頼区間 (最大忍容速度時、投与前)	
			開始時	12週目
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¹¹⁾。

17.1.5 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±0.8ng/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。本治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¹²⁾。

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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

PGI₂は血管平滑筋及び血小板の特異的受容体に結合し、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^{13), 14)}。

18.2 血管拡張作用

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る¹⁵⁾。

18.3 血小板凝集抑制作用

ヒト血小板のADP誘発凝集を抑制 (50%抑制濃度: 0.5±0.1ng/mL) する (*in vitro*)¹⁶⁾。

18.4 病態モデルに対する作用

18.4.1 トロンピ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する¹⁷⁾。

18.4.2 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る¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)

化学名: 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, a}-valerate

分子式: C₂₀H₃₁NaO₅

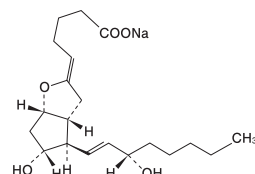
分子量: 374.45

性状: 白色～微黄白色の塊状の粉末である。

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。

吸湿性である。

化学構造式:



旋光度 [α]_D²⁰: +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)

22. 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

23. 主要文献

- 1) 古石誉之, 他. 新薬と臨床. 2014 ; 63 : 887-893
- 2) Skrinska VA, et al. : J Lab Clin Med. 1986 ; 107 : 187-193
- 3) Taylor BM, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1980 ; 214 : 24-30
- 4) Lucas FV, et al. : Thromb Res. 1986 ; 43 : 379-387
- 5) Taylor BM, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1983 ; 224 : 692-698
- 6) Brash AR, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1983 ; 226 : 78-87
- 7) 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)
- 8) 国枝武義, 他. 臨床医薬. 1998 ; 14 : 1091-1119
- 9) 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)
- 10) 国枝武義, 他. Prog Med. 2003 ; 23 : 3011-3022
- 11) Barst RJ, et al. : N Engl J Med. 1996 ; 334 : 296-301
- 12) 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)
- 13) Macdermot J, et al. : Eur J Pharmacol. 1981 ; 75 : 127-130
- 14) Tateson JE, et al. : Prostaglandins. 1977 ; 13 : 389-397
- 15) Armstrong JM, et al. : Br J Pharmacol. 1978 ; 62 : 125-130
- 16) Whittle BJR, et al. : Prostaglandins. 1978 ; 16 : 373-388
- 17) Perlman MB, et al. : J Appl Physiol. 1986 ; 60 : 546-553
- 18) Prielipp RC, et al. : Crit Care Med. 1991 ; 19 : 60-67

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2