

epoprostenol sodium (JAN)

エポプロステノールナトリウム

プロスタグランジンI₂製剤

219

【基本電子添文】 フローラン静注用2024年7月改訂, ヤンセンの静注用2024年7月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《静注用フローラン0.5mg 1999.01.25承認》
エポプロステノール 静注用0.5・1.5mg（専用溶解用液付）静注用0.5・1.5mg 専用溶解用液（ヤンセン）
エポプロステノール [経] 静注用0.5・1.5mg [経]（専用溶解用液付）静注用0.5・1.5mg [経] 専用溶解用液（日医工岐阜—武田薬品, 日医工）
フローラン Flolan 静注用0.5・1.5mg（専用溶解液付）静注用0.5・1.5mg 専用溶解液（グラクソ・スミスクライン）

【組成】 [注射用]：1バイアル中エポプロステノールとして0.5mg, 1.5mg。（フローラン）（専用溶解液50mLに溶解後）
pH：11.7～12.3 浸透圧比：0.3～0.5
エポプロステノールナトリウム0.531mgはエポプロステノール0.5mgに相当

【効能・効果】 肺動脈性肺高血圧症
効能関連注意 ①肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用する ②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可否を検討する 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 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 ⑤〔ヤンセン製造販売品〕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 ⑥〔ヤンセン製造販売品〕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

【用法・用量】 エポプロステノールとして ①成人 ①用量設定（投与開始時）：専用溶解液を用いて溶解し、2ng/kg/分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、持続静注を開始する。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 ⑥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 ②〔ヤンセン製造

販売品〕小児 ③用量設定（投与開始時）：専用溶解用液（生理食塩液）を用いて溶解し、0.5～2ng/kg/分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、持続静注を開始する。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/分ずつ徐々に減量する ⑥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

用法関連注意 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（〔フローラン, 日医工岐阜製造販売品〕2ng/kg/分, 〔ヤンセン製造販売品〕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（副作用参照） 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。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 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 ④投与中及び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、休薬又は中止する場合は、1日当たり2ng/kg/分以下で徐々に減量する。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（副作用参照） ⑤減量中又は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（副作用参照）

【警告】 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、投与は患者の状態を十分観察しながら行う ②使用にあたっては、用法・用量、用法関連注意を遵守する ③常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しない。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。pHが低下し、安定性が損なわれ、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（適用上の注意①②③参照） ④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、休薬又は中止する場合は、徐々に減量する（副作用参照）

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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更に悪化させるので、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〕 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、その病態を更に悪化させるおそれがある〕 ④重篤な低血圧の患者〔本剤の血管拡張作用により、その病態を更に悪化させるおそれがある〕（特定背景関連注意①⑥参照） ⑤用量設定

期（投与開始時）に肺水腫が増悪した患者（特定背景関連注意①㉔、重大な副作用⑥参照）

【重要な基本的注意】①㉔〔フローラン〕本剤は、病状の変化への適切な対応が重要なので、緊急時に十分措置できる医療施設及び肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例にのみ行う ⑥

〔ヤンセン製造販売品〕㉔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 ④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、本剤が適切と判断される症例にのみ行う ②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、敗血症が現れることがあるので、注射部位を常に清潔に保つ ③甲状腺機能亢進症が現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（重大な副作用㉔参照） ④血小板減少が現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（重大な副作用④参照）【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ㉔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（重大な副作用④参照） ⑥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、血圧を更に低下させるおそれがある（禁忌④参照） ㉔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（禁忌⑤、重大な副作用⑥参照） ②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 ③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。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 ④小児等 ㉔〔フローラン〕小児等を対象とした臨床試験は実施していない ㉔〔ヤンセン製造販売品〕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 ⑤高齢者：一般に、生理機能が低下していることが多い

【相互作用】併用注意

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 ・アンギ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	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	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中止する	相互に抗凝血作用を増強することが考えられる

1, E ₂ , I ₂ 誘導体制剤 ・非ステロイド性抗炎症剤等		
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	機序不明

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う（警告②⑥、用法関連注意①④⑤参照）

①重大な副作用 ㉔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、尿量減少が現れることがある。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（特定背景関連注意①㉔参照） ㉔肺水腫（頻度不明）：（禁忌⑤、特定背景関連注意①㉔参照） ㉔甲状腺機能亢進症（頻度不明）：（重要な基本的注意③参照） ㉔血小板減少（8.6%）：（重要な基本的注意④参照） ㉔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減量又は中止するなど適切な処置を行う

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
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

【過量投与】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。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

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ㉔常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しない。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（警告②㉔、適用上の注意②㉔参照） ㉔㉔〔フローラン〕(1)調製濃度と必要バイアル数：電子添文参照 (2)注射液の調整手順：電子添文参照 ㉔〔ヤンセン製造販売品〕(1)専用溶解用液（生理食塩液）を用い調製する（電子添文参照）(2)3,000ng/mLの調製方法：電子添文参照 ㉔無色澄明に溶解しなかったものは、使用しない ㉔専用溶解液は保存剤を含まないため、専用溶解液の残液は廃棄

する ⑥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（〔フローラン〕2～8℃）する ⑦調製後、冷蔵保存する場合は8日間（192時間）を超えない ⑧専用溶解液及び調製後溶液を凍結させない。凍結した場合には、溶解後も使用しない ⑨⑦〔フローラン〕調製後溶液は投与開始前の冷蔵保存の有無に関わらず、次の設定温度毎に規定された時間内で投与を終了する。25℃以下は48時間以内、30℃以下は36時間以内、35℃以下は24時間以内、40℃以下は12時間以内。また、投与中も遮光することが望ましい ⑩〔ヤンセン製造販売品〕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。また、投与中は高温をさけることが望ましい ⑪〔ヤンセン製造販売品〕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 ⑫一旦投与を開始した溶液の残液は使用しない ⑬薬剤投与時の注意 ⑭静注にのみ使用する。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（警告②a、適用上の注意①a参照） ⑮⑦〔フローラン〕本剤は末梢又は中心静脈内にカテーテルを留置し、無菌のフィルター（0.20又は0.22μm）を接続した精密持続点滴装置を用いて持続投与する。注射液流量及び精密持続点滴装置の機能・精度は電子添文参照 ⑯〔ヤンセン製造販売品〕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持続投与する。注射液流量及び精密持続点滴装置の機能・精度は電子添文参照 ⑰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 ⑱継続投与により、注射部炎症反応（静脈炎、血管痛）が現れることがあるので、このような症状が現れた場合には注射部位を変更する等の処置を行う ⑲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 ⑳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、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。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、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。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 ㉑カテーテルの閉塞により、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 【取扱い上の注意】 〔フローラン〕外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】 ①血中濃度：ウサギに³H-PGI₂（107ng/kg）を急速静注時、血漿中未変化体濃度はα相0.49分、β相2.7分の二相性で消失。³H-PGI₂を4.2ng/kg/分で持続静注時、血漿中未変化体濃度は15分以内に定常状態に到達し、定常状態での血漿中濃度は投与量に比例して増加 ②分布：ラットに³H-PGI₂（48μg）を静注15分後の臓器・組織内分布は肝で最も高く31.3%、小腸、腎でも比較的高く、それぞれ8.9%、3.9%、その他の臓器では1%以下 ③代謝 ④健康成人から採取した静

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、未変化体消失半減期はそれぞれ6.3、10.7分（外国人データ） ⑤イヌに³H-PGI₂（5.1μg/kg）を静注時、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} ⑥排泄：健康成人男子3例に³H-PGI₂（約4ng/kg/分）を24時間持続静注後7日間の累積尿中排泄率は81.7%、累積糞中排泄率は3.7%、尿中排泄の97%は投与開始後2日以内にみられた（外国人データ） 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ⑦〔ヤンセン製造販売品〕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ボ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/分ずつ増量時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（3例） ⑧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、次のとおり。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

	症例1	症例2	症例3
年齢（歳）	14	8	10
投与速度※ （ng/kg/分）	22.44	14.83	12.91
肺血管抵抗係数 （Wood・m ² ）			
開始時	11.69	20.88	8.20
12週時	9.26	17.64	5.61
変化量	-2.43	-3.24	-2.59

※：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

⑨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%） ⑩国内第Ⅱ相試験（特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症） ⑪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、患者20例のうち、本剤が4週間以上投与された15例で、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。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、心不全重症度分類で、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 ⑫副作用発現頻度は、70%（14/20例）。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） ⑬国内第Ⅱ相試験（結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症） ⑭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。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、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 ⑤副作用発現頻度は、86.7%（13/15例）。主な副作用は、潮紅（11例）、顎痛、頭痛（各8例） 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）：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ための群：既存療法群40例）において、本剤を12週間投与③継続投与期に移行時の平均投与速度は5.3 ± 0.5ng/kg/分（41例）、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（39例）、8.6 ± 0.7（38例）、9.2 ± 0.8（37例）で、投与期間の延長に伴い投与量の増量が必要 ⑥用量設定期（投与開始時）には、既存療法群にも本剤を投与。用量設定期（投与開始時）の血行動態の推移は次表のとおり

項目 （項目によって 母数は異なる）	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）
心係数 (L/min/m ²)	2.11	2.85	(0.538, 0.946) ※
平均肺動脈圧 (mmHg)	59.17	57.26	(-3.598, -0.22 3) ※
平均体血圧 (mmHg)	89.58	76.80	(-14.688, -10. 881) ※
心拍出量 (L/min)	3.69	4.99	(0.925, 1.678) ※
全肺血管抵抗 (mmHg・min/L)	18.96	13.65	(-6.544, -4.07 2) ※

※：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

③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、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（p<0.05）。継続投与期の血行動態の変化は次表のとおり

項目	本剤群41例 （開始時、 12週目）	既存療法群 40例（開始時、 12週目）	95%信頼区間 （本剤群、 既存療法群）
心係数 (L/min/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・min/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/min)	3.5, 4.1	3.8, 3.5	(0.65, 1.27) ※
全肺血管抵抗 (mmHg・min/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

④運動耐容能の評価である6分間歩行距離（中央値）は、本剤投与群で投与前315.0m、投与終了時362.0m（41例）、既存療法群で投与前270.0m、投与終了時204.0m（40例）。投与終了時での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、既存療法群に比較して、本剤投与群で運動耐容能は有意に改善（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）。

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） ⑥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%） ⑤海外第Ⅳ相試験（結合組織病[#]に伴う肺動脈性肺高血圧症）：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ための群：既存療法群55例）で、本剤を12週間投与〔[#]：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〕 ③投与開始時の平均投与速度は2.2 ± 0.8ng/kg/分（56例）、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（52例）、7.4 ± 3.6（51例）、11.2 ± 5.7（51例）で、投与期間の延長に伴い投与量の増量が必要 ⑥本治験での血行動態の推移を次表に示す。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で有意な改善が認められた（p<0.05）

項目 （調査項目によっ て 症例数は異なる）	本剤群56例 （開始時、 12週目）	既存療法群 55例（開始時、 12週目）	95%信頼区間 （本剤群、 既存療法群）
心係数 (L/min/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・min/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/min)	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/min)	83.70, 86.91	84.46, 82.90	(-9.33, -0.06)

※：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

③運動耐容能の評価である6分間歩行距離（中央値）は、本剤投与群で投与前270.0m、投与終了時316.0m（55例）、既存療法群で投与前240.0m、投与終了時192.0m（53例）。投与終了時での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、既存療法群に比較し、本剤投与群で運動耐容能は有意に改善（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で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 ④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%） 【薬効薬理】 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で血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を発現 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で血管拡張作用を検討した結果、用量依存的に血圧が低下 ③血小板凝集抑制作用 (*in vitro*)：ヒト血小板のADP誘発凝集を抑制 (50%抑制濃度：0.5 ± 0.1ng/mL) ④病態モデルに対する作用 ⑤a) トロンビンにより誘発したヒツジ肺高血圧症モデルで、肺血管抵抗及び平均肺動

脈圧の上昇を抑制 ⑤b) ガラスビーズ (静注) により誘発したブタ肺高血圧症モデルで、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させ、心拍出量が増加

【性状】 エボプロステノールナトリウムは白色～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