

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

プロスタグランジン I₂ 製剤
エポプロステノール静注用 0.5mg「NIG」
エポプロステノール静注用 1.5mg「NIG」
Epoprostenol for I.V. Injection

剤形	注射剤（凍結乾燥）
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	0.5mg : 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 0.500mg) 1.5mg : 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 1.500mg)
一般名	和名：エポプロステノールナトリウム 洋名：Epoprostenol Sodium
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日 : 2014年 1月 23日 薬価基準収載 : 2022年 6月 17日 発売年月日 : 2011年 11月 28日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販 売 : 武田薬品工業株式会社 発 売 元 : 日医工株式会社 製造販売元 : 日医工岐阜工場株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL : 0120-517-215 FAX : 076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2022年6月改訂（第11版、承継に伴う改訂）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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式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。

2008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、添付文書で赤字・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、今後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	VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	19
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	20
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	20
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	21
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	21
7. CAS登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報	21
8. 透析等による除去率	21		
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 物理化学的性質	3	1. 警告内容とその理由	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .	22
3. 有効成分の確認試験法	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	22
4. 有効成分の定量法	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	22
IV. 製剤に関する項目	4	5. 慎重投与内容とその理由	23
1. 剤形	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
2. 製剤の組成	4	7. 相互作用	23
3. 注射剤の調製法	5	8. 副作用	24
4. 懸濁液，乳剤の分散性に対する注意	5	9. 高齢者への投与	25
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	25
6. 溶解後の安定性	7	11. 小児等への投与	25
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
8. 生物学的試験法	12	13. 過量投与	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	14. 適用上の注意	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	15. その他の注意	26
11. 力価	13	16. その他	26
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	IX. 非臨床試験に関する項目	27
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	13	1. 薬理試験	27
14. その他	13	2. 毒性試験	27
V. 治療に関する項目	15	X. 管理的事項に関する項目	28
1. 効能又は効果	15	1. 規制区分	28
2. 用法及び用量	15	2. 有効期間又は使用期限	28
3. 臨床成績	16		

3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	28
7. 容器の材質	28
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
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	29
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	29
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30
X I. 文献	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31
X II. 参考資料	31
1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31
X III. 備考	31
その他の関連資料	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、エポプロステノールナトリウムを有効成分とするプロスタグランジン I₂ 製剤である。

「エポプロステノール静注用 0.5mg 「タイヨー」」及び「エポプロステノール静注用 1.5mg 「タイヨー」」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験等を実施し、2010年1月15日に承認を取得し、2011年11月28日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

その後、販売名を「エポプロステノール静注用 0.5mg 「テバ」」及び「エポプロステノール静注用 1.5mg 「テバ」」と変更し、2014年1月23日に承認を取得し、2014年12月12日に薬価基準収載された。

2022年6月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2022年6月17日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、エポプロステノールナトリウムを有効成分とするプロスタグランジン I₂ 製剤である。
- (2) 重大な副作用（頻度不明）として、過度の血圧低下や過度の徐脈、それに引き続く意識喪失等のショック状態や尿量減少、肺水腫、甲状腺機能亢進症、血小板減少が報告されている。

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 「NIG」

エポプロステノール静注用 1.5mg 「NIG」

(2) 洋名

Epoprostenol for I.V. Injection

(3) 名称の由来

一般名より

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)

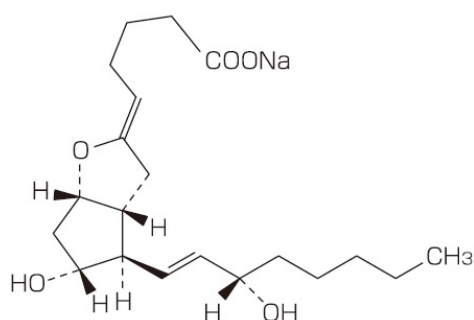
(2) 洋名 (命名法)

Epoprostenol Sodium (JAN)

(3) ステム

プロスタグランジン類 : prost

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{20}H_{31}NaO_5$

分子量 : 374.45

5. 化学名 (命名法)

Monosodium(+)-(Z)-(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-5-hydroxy-4-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxy-1-octenyl]-2*H*-cyclopenta[*b*]furan- $\Delta^{2,8}$ valerate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

61849-14-7 (エポプロステノールナトリウム)

35121-78-9 (エポプロステノール)

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，メタノール，エタノール（95）又は *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶解しやすい。

(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 $[\alpha]_D^{20}$: +89～+99°（脱水物に換算したもの 50mg, エタノール(99.5), 5mL, 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により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定性反応

本品の水溶液はナトリウム塩の定性反応を呈する。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：ホウ酸塩緩衝液，アセトニトリル混液

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「NIG」	エポプロステノール静注用 1.5mg「NIG」	専用溶解用液
剤形	凍結乾燥注射剤		—
性状	白色～微黄白色の粉末又は塊（溶状：無色澄明※）		無色澄明の液
pH	10.2～11.2※※		
浸透圧比	0.3～0.5※※（日局生理食塩液に対する比）		

※：本品 1 バイアルを専用溶解用液 10mL に溶かした液

※※：本品 1 バイアルを専用溶解用液 50mL に溶かした液

(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

エポプロステノール静注用 0.5mg/1.5mg「NIG」：窒素

専用溶解用液：なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	エポプロステノール静注用 0.5mg「NIG」	エポプロステノール静注用 1.5mg「NIG」	専用溶解用液
	1 バイアル中		1 バイアル中(50mL)中
有効成分	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 0.500mg)	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 1.500mg)	—
添加物	グリシン…3.76mg, D-マンニトール…50mg, 塩化ナトリウム, pH 調節剤		グリシン…94mg, 塩化ナトリウム, pH 調節剤

(2) 添加物

（「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量」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. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照）

(5) その他

なし

3. 注射剤の調製法

<注射液の調製法の例示>

専用溶解用液を用い，下表を参考に調製する。

調製する注射液の 濃度(ng/mL)	バイアル数 (本)		
	エポプロステノール 静注用0.5mg 「NIG」	エポプロステノール 静注用1.5mg 「NIG」	専用溶解用液 (50mL)
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

バイアル数 (本)		調製方法
エポプロステノール静注 用0.5mg/1.5mg 「NIG」	専用溶解用液 (50mL)	
1	1	専用溶解用液 (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1本に戻す。
1	2	専用溶解用液 (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2本に戻す。
2	2	専用溶解用液 (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2本に戻す。
3	2	専用溶解用液 (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2本に戻す。
4	2	専用溶解用液 (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2本に戻す。

4. 懸濁液，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¹⁾

(1) 加速試験

加速試験 (40°C, 75%RH, 6 ヶ月) の結果, エポプロステノール静注用 0.5mg 「NIG」 及びエポプロステノール静注用 1.5mg 「NIG」 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◇エポプロステノール静注用 0.5mg 「NIG」 加速 [最終包装形態：無色ガラスバイアル]

試験項目 <規格>		保存期間			
		開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 ^{*1} <白色～微黄白色の粉末又は塊>		適合	適合	適合	適合
浸透圧比 ^{*2} n=3 ^{*1} <0.3～0.5>		0.36±0.00 ^{*7}	0.36±0.00 ^{*7}	0.36±0.00 ^{*7}	0.35±0.01 ^{*7}
pH	専用溶解液 50mL に溶解 ^{*2} <10.2～11.2> n=3 ^{*1}	10.4±0.0 ^{*7}	10.3±0.0 ^{*7}	10.4±0.0 ^{*7}	10.5±0.0 ^{*7}
	水 2mL に溶解 ^{*3} <11.6～12.2> n=3 ^{*1}	12.0±0.0 ^{*7}	—	—	12.0±0.0 ^{*7}
確認試験 n=3 ^{*1} (TLC)		適合	—	—	適合
純度 試験	溶状 ^{*4} <無色澄明> n=3 ^{*1}	適合	適合	適合	適合
	HPLC<※5> n=3 ^{*1}	適合	適合	適合	適合
水分 (%) n=3 ^{*1} <3.0%以下>		2.20±0.21 ^{*7}	—	—	2.60±0.16 ^{*7}
エンドトキシン (EU/mg) n=3 ^{*1} <100EU/mg 未満>		0.0±0.0 ^{*7}	—	—	0.1±0.0 ^{*7}
製剤均一性 (含量均一性) <15.0%以下> n=3 ^{*1}		適合	—	—	適合
不溶性異物 ^{*2} n=3 ^{*1} <澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含まない>		適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子 ^{*2} (個/容器) n=3 ^{*1} <①10μm 以上: 6000 個以下/容器 ②25μm 以上: 600 個以下/容器>		① 0～20 ② 0	①170～900 ②0～10	①290～570 ②0	①20～580 ②0～10
無菌 n=3 ^{*1} <微生物の増殖が観察されない>		適合	—	—	適合
含量 (%) ^{*6} n=3 ^{*1} <93.0～107.0%>		104.7±1.3 ^{*7}	104.3±1.3 ^{*7}	104.1±1.5 ^{*7}	102.5±0.8 ^{*7}

※1：3 ロット 各ロット n=3

※2：本品 1 バイアル(エポプロステノール 0.5mg 対応量)を専用溶解用液 50mL に溶解

※3：本品 1 バイアル(エポプロステノール 0.5mg 対応量)を水 2mL に溶解

※4：本品 1 バイアル(エポプロステノール 0.5mg 対応量)を専用溶解用液 10mL に溶解

※5：総類縁物質：5.0%以下

※6：表示量に対する含有率 (%)

※7：平均値±標準偏差 (SD) —：未実施

◇エポプロステノール静注用 1.5mg 「NIG」 加速 [最終包装形態：無色ガラスバイアル]

試験項目 ＜規格＞		保存期間			
		開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 ^{※1} ＜白色～微黄白色の粉末又は塊＞		適合	適合	適合	適合
浸透圧比 ^{※2} n=3 ^{※1} ＜0.3～0.5＞		0.36±0.00 ^{※7}	0.36±0.00 ^{※7}	0.36±0.00 ^{※7}	0.36±0.00 ^{※7}
pH	専用溶解液 50mL に溶解 ^{※2} ＜10.2～11.2＞ n=3 ^{※1}	10.4±0.0 ^{※7}	10.4±0.0 ^{※7}	10.4±0.0 ^{※7}	10.5±0.0 ^{※7}
	水 2mL に溶解 ^{※3} ＜11.6～12.2＞ n=3 ^{※1}	12.0±0.0 ^{※7}	—	—	12.0±0.0 ^{※7}
確認試験 n=3 ^{※1} (TLC)		適合	—	—	適合
純度 試験	溶状 ^{※4} ＜無色澄明＞ n=3 ^{※1}	適合	適合	適合	適合
	HPLC＜ ^{※5} ＞ n=3 ^{※1}	適合	適合	適合	適合
水分 (%) n=3 ^{※1} ＜3.0%以下＞		2.37±0.25 ^{※7}	—	—	2.80±0.10 ^{※7}
エンドトキシン (EU/mg) n=3 ^{※1} ＜100EU/mg 未満＞		0.1±0.0 ^{※7}	—	—	0.1±0.0 ^{※7}
製剤均一性 (含量均一性) ＜15.0%以下＞ n=3 ^{※1}		適合	—	—	適合
不溶性異物 ^{※2} n=3 ^{※1} ＜澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含まない＞		適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子 ^{※2} (個/容器) n=3 ^{※1} ①＜10μm 以上：6000 個以下/容器 ②25μm 以上：600 個以下/容器＞		① 10～70 ② 0	①150～740 ②0	①240～700 ②0～20	①70～510 ②0～10
無菌 n=3 ^{※1} ＜微生物の増殖が観察されない＞		適合	—	—	適合
含量 (%) ^{※6} n=3 ^{※1} ＜93.0～107.0%＞		104.4±0.8 ^{※7}	103.7±1.0 ^{※7}	105.1±0.7 ^{※7}	103.4±1.5 ^{※7}

※1：3 ロット 各ロット n=3

※2：本品 1 バイアル(エポプロステノール 1.5mg 対応量)を専用溶解液 50mL に溶解

※3：本品 1 バイアル(エポプロステノール 1.5mg 対応量)を水 2mL に溶解

※4：本品 1 バイアル(エポプロステノール 1.5mg 対応量)を専用溶解液 10mL に溶解

※5：総類縁物質：5.0%以下

※6：表示量に対する含有率 (%)

※7：平均値±標準偏差 (SD) —：未実施

◇エポプロステノール静注用「NIG」専用溶解用液 加速 [最終包装形態：無色ガラスバイアル]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{※1} ＜無色澄明の液＞	適合	適合
浸透圧比 n=3 ^{※1} ＜0.2～0.4＞	0.33±0.01 ^{※3}	0.32±0.00 ^{※3}
確認試験 n=3 ^{※1} (グリシン・塩化物・ナトリウム塩の 定性反応)	適合	適合
pH n=3 ^{※1} ＜10.2～10.8＞	10.3±0.0 ^{※3}	10.4±0.0 ^{※3}
エンドトキシン (EU/mL) n=3 ^{※1} ＜0.5EU/mL 未満＞	0.02±0.00 ^{※3}	0.03±0.00 ^{※3}
採取容量 n=3 ^{※1} ＜表示量以上＞	適合	適合
不溶性異物 n=3 ^{※1} ＜澄明で、たやすく検出される 不溶性異物を認めない＞	適合	適合
不溶性微粒子 (個/容器) n=3 ^{※1} ＜①10 μ m 以上：6000 個以下/容器 ②25 μ m 以上：600 個以下/容器＞	①0～20 ②0	①0～10 ②0
無菌 n=3 ^{※1} ＜微生物の増殖が観察されない＞	適合	適合
含量 (%) ^{※2} n=3 ^{※1} ＜95.0～105.0%＞	99.2±0.1 ^{※3}	100.1±0.4 ^{※3}

※1：3 ロット 各ロット n=3

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：平均値±標準偏差 (SD)

(2) 光安定性試験

◇エポプロステノール静注用 0.5mg 「NIG」 曝光 25°C・60%RH [最終包装形態：無色ガラスバイアル]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60万 Lx・hr
性状 ＜白色～微黄白色の粉末又は塊＞	970351	適合	適合
浸透圧比 ^{※1} n=3 ＜0.3～0.5＞	970351	0.36	0.36
pH	専用溶解液 50mL に溶解 ^{※1} ＜10.2～11.2＞	10.5±0.0 ^{※6}	10.5±0.0 ^{※6}
	水 2mL に溶解 ^{※2} ＜11.6～12.2＞	12.0±0.0 ^{※6}	12.0±0.0 ^{※6}
純度 試験	溶状 ^{※3} ＜無色澄明＞	無色澄明	無色澄明
	HPLC ＜※4＞	適合	適合
不溶性異物 ^{※1} ＜澄明で、明らかに認められる 不溶性異物を含まない＞	970351	適合	適合
不溶性微粒子 ^{※1} (個/容器) ＜①10μm 以上：6000 個以下/容器 ②25μm 以上：600 個以下/容器＞	970351	適合	適合
含量 (%) ^{※5} n=3 ＜93.0～107.0%＞	970351	103.21～104.00	102.63～103.17

※1：本品 1 バイアル(エポプロステノール 0.5mg 対応量)を専用溶解液 50mL に溶解

※2：本品 1 バイアル(エポプロステノール 0.5mg 対応量)を水 2mL に溶解

※3：本品 1 バイアル(エポプロステノール 0.5mg 対応量)を専用溶解液 10mL に溶解

※4：総類縁物質：5.0%以下 ※5：表示量に対する含有率 (%) ※6：平均値±標準偏差 (SD)

◇エポプロステノール静注用 1.5mg 「NIG」 曝光 25°C・60%RH [最終包装形態：無色ガラスバイアル]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60万 Lx・hr
性状 ＜白色～微黄白色の粉末又は塊＞	970401	適合	適合
浸透圧比 ^{※1} n=3 ＜0.3～0.5＞	970401	0.36	0.36～0.37
pH	専用溶解液 50mL に溶解 ^{※1} ＜10.2～11.2＞	10.5±0.0 ^{※6}	10.5±0.0 ^{※6}
	水 2mL に溶解 ^{※2} ＜11.6～12.2＞	12.0±0.0 ^{※6}	12.0±0.0 ^{※6}
純度 試験	溶状 ^{※3} ＜無色澄明＞	無色澄明	無色澄明
	HPLC ＜※4＞	適合	適合
不溶性異物 ^{※1} ＜澄明で、明らかに認められる 不溶性異物を含まない＞	970401	適合	適合
不溶性微粒子 ^{※1} (個/容器) ＜①10μm 以上：6000 個以下/容器 ②25μm 以上：600 個以下/容器＞	970401	適合	適合
含量 (%) ^{※5} n=3 ＜93.0～107.0%＞	970401	103.64～104.30	102.91～103.52

※1：本品 1 バイアル(エポプロステノール 0.5mg 対応量)を専用溶解液 50mL に溶解

※2：本品 1 バイアル(エポプロステノール 0.5mg 対応量)を水 2mL に溶解

※3：本品 1 バイアル(エポプロステノール 0.5mg 対応量)を専用溶解液 10mL に溶解

※4：総類縁物質：5.0%以下 ※5：表示量に対する含有率 (%) ※6：平均値±標準偏差 (SD)

◇エポプロステノール静注用「NIG」専用溶解用液 曝光 25℃・60%RH [最終包装形態：
蛍光灯，無色ガラスバイアル]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	60万 Lx・hr
性状 <無色澄明の液>	適合	適合
浸透圧比 <0.2~0.4>	0.32~0.33	0.33
pH <10.2~10.8>	10.4±0.0 ^{※2}	10.3±0.0 ^{※2}
不溶性異物 <澄明で，たやすく検出される不溶性異物を認めない>	適合	適合
不溶性微粒子 (個/容器) <①10μm以上：6000個以下/容器 ②25μm以上：600個以下/容器>	①0 ②0	①0 ②0
含量 (%) ^{※1} <95.0~105.0%>	100.11~100.67	98.82~99.11

※1：表示量に対する含有率 (%)

※2：平均値±標準偏差 (SD)

(3) 苛酷試験

◇エポプロステノール静注用「NIG」専用溶解用液 [最終包装形態：無色ガラスバイアル]

試験項目 <規格>	ロット番号	保存期間	
		開始時	21日
性状 n=3 ^{※1} <無色澄明の液>	100812K	適合	適合
浸透圧比 n=3 <0.2~0.4>	100812K	0.33	0.33
pH <10.2~10.8>	100812K	10.5±0.0 ^{※2}	10.4±0.0 ^{※2}
不溶性異物 <澄明で，たやすく検出される不溶性異物を認めない>	100812K	適合	適合
不溶性微粒子 (個/容器) <①10μm以上：6000個以下/容器 ②25μm以上：600個以下/容器>	100812K	①0 ②0	①0 ②0
含量 (%) ^{※1} n=3 <95.0~105.0%>	100812K	98.22~100.87	99.25~100.26 ^{※3}

※1：表示量に対する含有率 (%)

※2：平均値±標準偏差 (SD)

※3：n=2

6. 溶解後の安定性²⁾

試験検体：エポプロステノール静注用 0.5mg 「NIG」 1 バイアル

保存容器：無色ガラスバイアル

溶解液：専用溶解用液 2 バイアル (100mL)

保存条件		測定時点
25℃・遮光		溶解直後, 4, 8, 10 時間後
5℃・遮光		溶解直後, 24, 48, 56 時間後
5℃・遮光後, 25℃・遮光	5℃	5℃・遮光後, 25℃・遮光
	25℃	
25℃・2000Lx		溶解直後, 4, 8, 10 時間後

試験結果：

保存条件	保存時間	性状	pH	残存率 (%)
25℃・遮光	溶解直後	無色澄明	10.4	100
	4 時間後	無色澄明	10.4	94.9
	8 時間後	無色澄明	10.4	91.1
	10 時間後	無色澄明	10.4	89.7
5℃・遮光	溶解直後	無色澄明	10.3	100
	24 時間後	無色澄明	10.3	98.7
	48 時間後	無色澄明	10.3	97.4
	56 時間後	無色澄明	10.3	97.1
5℃・遮光後 25℃・遮光	5℃	溶解直後	10.4	100
		40 時間後	10.3	97.0
	25℃	44 時間後	10.3	95.0
		48 時間後	10.4	91.2
25℃・2000Lx	溶解直後	無色澄明	10.4	100
	4 時間後	無色澄明	10.4	96.0
	8 時間後	無色澄明	10.4	91.1
	10 時間後	無色澄明	10.4	89.5

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

本項の情報に関する注意：

本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

<pH変動試験>³⁾

◆エポプロステノール静注用 0.5mg 「NIG」 の pH 変動スケール

試料	規格 pH	試料 pH	0.1mol/L (A) HCl (B) NaOH	最終pH 又は 変化点pH	移動 指数	変化 所見
エポプロステノール 静注用0.5mg 「NIG」	10.2～11.2	10.62	(A) 10mL	8.99	1.63	なし
		10.59	(B) 10mL	12.11	1.52	なし

※専用溶解用液 50mL に溶解

pH 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

	0.1mol/L HCl→		←NaOH 0.1mol/L
		8.99	10.62～10.59
			12.11

◆エポプロステノール静注用 1.5mg 「NIG」 の pH 変動スケール

試料	規格 pH	試料 pH	0.1mol/L (A) HCl (B) NaOH	最終pH 又は 変化点pH	移動 指数	変化 所見
エポプロステノール 静注用1.5mg 「NIG」	10.2～11.2	10.61	(A) 10mL	8.98	1.63	なし
		10.62	(B) 10mL	12.11	1.49	なし

※専用溶解用液 50mL に溶解

pH 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

	0.1mol/L HCl→		←NaOH 0.1mol/L
		8.98	10.61～10.62
			12.11

<用法・用量に関連する使用上の注意>から抜粋

本剤は、常に専用溶解用液のみで溶解し、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

試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットの色調及び Rf 値は等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光度計

移動相：ホウ酸，四ホウ酸ナトリウム十水和物，水，アセトニトリル

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

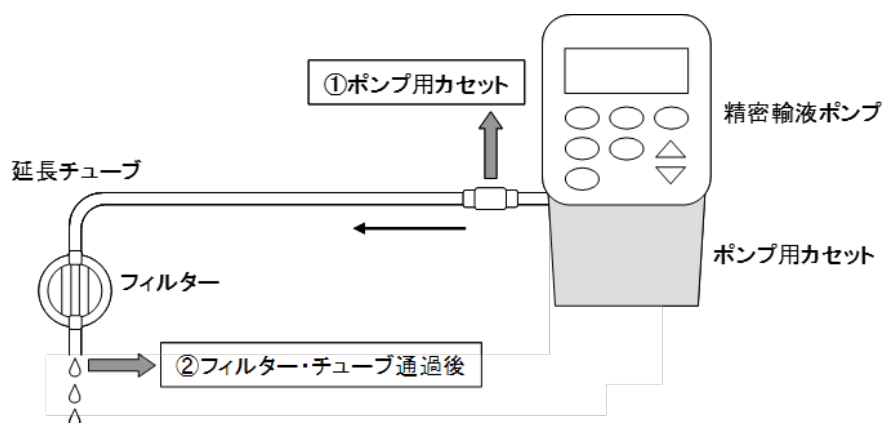
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他⁴⁾

◇試験方法

検体	エボprostenoール静注用0.5mg「NIG」 1バイアル		薬液濃度	5,000ng/mL					
溶解液	専用溶解用液 2バイアル (100mL)								
輸液用 器材	精密輸液ポンプ	携帯型精密輸液ポンプ CADD Legacy PLUS (Model 6500)	製造販売元： スミスマディカル・ ジャパン株式会社						
	ポンプ用カセット	メディケーションカセット 100mL							
	フィルター付延長 チューブ	0.2 μ フィルタ付エクステンションセット (品番：21-7106-24)							
流量	1mL/時	環境条件	5 $^{\circ}$ C・遮光						
試験 方法	<p>フィルター・チューブへの吸着量測定</p> <p>溶解液で溶かした検体をポンプ用カセットに注入し，精密輸液ポンプに取り付けた。フィルター付延長チューブを装着し，上記の条件で送液した。</p> <p>①ポンプ用カセットおよび②フィルター・チューブ通過後より，所定の時間に薬液を採取し，エボprostenoール含量を測定した。</p>								
	<p>(参考試験) 溶解後の安定性試験</p> <p>溶解液で溶かした検体をバイアル内で保存し，所定の時間に薬液を採取してエボprostenoール含量を測定した。</p>		<table border="1"> <thead> <tr> <th>採取箇所</th> <th>採取時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>①ポンプ用カセット</td> <td>送液前(0時間後)，24時間後</td> </tr> <tr> <td>②フィルター・ チューブ通過後</td> <td>送液開始直後～1時間後， 1～2時間後，2～3時間後， 3～4時間後，4～5時間後， 23～24時間後</td> </tr> </tbody> </table>		採取箇所	採取時間	①ポンプ用カセット	送液前(0時間後)，24時間後	②フィルター・ チューブ通過後
採取箇所	採取時間								
①ポンプ用カセット	送液前(0時間後)，24時間後								
②フィルター・ チューブ通過後	送液開始直後～1時間後， 1～2時間後，2～3時間後， 3～4時間後，4～5時間後， 23～24時間後								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>採取時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>溶解直後，4.5時間後，24時間後</td> </tr> </tbody> </table>		採取時間	溶解直後，4.5時間後，24時間後			
採取時間									
溶解直後，4.5時間後，24時間後									



◇試験結果

フィルター・チューブへの吸着量

試験条件：5℃・遮光，薬液濃度 5,000ng/mL，流量 1mL/時

採取箇所	採取時間 / 含量 (%) <規格：93.0~107.0%> n=2					
ポンプ用 カセット	0時間					24時間
	97.11~ 103.33					94.26~ 100.80
フィルター・ チューブ通過後	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間	24時間
	96.99~ 102.02	97.32~ 103.39	97.07~ 103.56	96.20~ 103.28	96.82~ 103.03	94.26~ 100.80

(参考) 溶解後の安定性

試験条件：5℃・遮光，薬液濃度 5,000ng/mL

採取時間 / 残存率 (%)		
0時間	4.5時間	24時間
100	99.6	97.9

◇試験方法

検体	エポプロステノール静注用1.5mg「NIG」 1バイアル		薬液濃度	15,000ng/mL
溶解液	専用溶解用液 2バイアル (100mL)			
輸液用 器材	精密輸液ポンプ	携帯型精密輸液ポンプ CADD Legacy PLUS (Model 6500)		製造販売元： スミスマディカル・ジ ヤパン株式会社
	ポンプ用カセット	メディケーションカセット 100mL (品番：21-7002-24)		
	フィルター付延長 チューブ	0.2μ フィルタ付エクステンションセット (品番：21-7106-24)		
流量	3mL/時		環境条件	5℃・遮光
試験方法	溶解液で溶かした検体をポンプ用カセットに注入し，精密輸液ポンプに取り付けた。フィルター付延長チューブを装着し，上記の条件で送液した。 送液開始から3日間，同じフィルター付延長チューブに送液を続け，閉塞等の異常の有無を確認した。なお，24時間ごとに薬液を再調製して交換し，同時にカセットも新品に交換した。			

◇試験結果

観察項目	連続送液日数	
	送液開始直後	3日
閉塞	なし	なし
気泡発生	なし	なし
フィルター変色	なし	なし
結晶析出	なし	なし

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (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。
- (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。
- (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。
- (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) 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。

2. 用法及び用量

用量設定（投与開始時）

本剤は専用溶解用液を用いて溶解し、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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は、常に専用溶解用液のみで溶解し、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。〕

続き

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (2) 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。（「副作用」の項参照）
- (3) 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。[エポプロステノール製剤の臨床試験において、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]
- (4) 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。
- (5) 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ため、本剤を休業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。（「副作用」の項参照）
- (6) 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ため、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。（「副作用」の項参照）
- (7) 小児等においては使用経験が少なく、用法・用量が確立していない。

<注射液の調製法の例示>

専用溶解用液を用い、下表を参考に調製する。

調製する注射液の濃度(ng/mL)	バイアル数 (本)		
	エポプロステノール 静注用0.5mg「NIG」	エポプロステノール 静注用1.5mg「NIG」	専用溶解用液 (50mL)
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

バイアル数 (本)		調製方法
エポプロステノール静注用0.5mg/1.5mg「NIG」	専用溶解用液 (50mL)	
1	1	専用溶解用液 (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1本に戻す。
1	2	専用溶解用液 (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2本に戻す。
2	2	専用溶解用液 (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2本に戻す。
3	2	専用溶解用液 (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2本に戻す。
4	2	専用溶解用液 (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2本に戻す。

<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	

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

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(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

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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)

該当資料なし

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⁵⁾

エポプロステノールナトリウムは、プロスタサイクリン（PGI₂）誘導体である。PGI₂は強力な血管拡張作用、血小板凝集抑制作用により二次的血栓塞栓を予防する。また、血管平滑筋増殖抑制作用により血管リモデリングを抑制する効果もあり、肺高血圧症に有効であることが報告されている。

（2）薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

（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. 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

(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

(「VIII. 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII. 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

(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

【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，本剤の投与は患者の状態を十分観察しながら行うこと。
- (2) 本剤の使用にあたっては，【用法及び用量】，〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を遵守すること。
 - 1) 本剤は常に専用溶解用液のみで溶解し，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。]
 - 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。（「副作用」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (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]
- (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]
- (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]
- (5) 用量設定期（投与開始時）に肺水腫が増悪した患者（「副作用」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

（「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使用上の注意とその理由

（「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照）

5. 慎重投与内容とその理由

- (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ので、観察を十分に行い慎重に投与すること〕
- (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〕
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (5) 小児等（「小児等への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与は、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、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。
- (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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

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	これらの薬剤との併用により、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	これらの薬剤との併用により、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

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

- 1) **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ので、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。
- 2) **肺水腫**があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止すること。〔肺静脈閉塞を有する患者では、本剤の投与により、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〕
- 3) **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い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) **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い、異常が認められた場合には減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（【警告】、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

(3) その他の副作用

本剤投与中に次のような副作用があらわれることがある。これらは最適投与速度を決めるための重要な指標であるので、用量設定期（投与開始時）には副作用の発現に留意し、観察を十分に行い、最適投与速度を決定すること。なお、異常が認められた場合には、その後の増量を中止し、症状が消失しない場合には 15 分以上の間隔において 2ng/kg/分ずつ減量すること。（【用法及び用量】の項参照）

また、継続投与期に異常が認められた場合には、15 分以上の間隔において 1～2ng/kg/分ずつ減量すること。

	頻度不明
循環器	潮紅、動悸、低血圧、徐脈、頻脈、蒼白、腹水
消化器	下痢、腹痛、悪心・嘔吐、心窩部不快感、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、手のしびれ、感覚鈍麻、めまい、振戦、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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔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〕

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

13. 過量投与

- (1) **徴候・症状**：一般的に本剤の過量投与後には過度の薬理学的効果があらわれる結果として、過度の血圧低下、意識消失等の事象が発現する。
- (2) **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

- (1) 投与経路：本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
- (2) 調製時：
 - 1) 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。
 - 2) 専用溶解用液は保存剤を含まないため、専用溶解用液の残液は廃棄すること。
- (3) 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) 冷蔵保存する場合は調製後 24 時間以内に投与開始することが望ましい。また、40 時間を超えて冷蔵保存しないこと。
 - 3) 専用溶解用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 8 時間以内に投与を終了すること。また、投与中もしゃ光することが望ましい。
 - 5) 一旦投与を開始した溶液の残液は使用しないこと。

続き

(4) 投与時：

- 1) 本剤は、常に専用溶解用液のみで溶解し、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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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〕
- 6) 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、至急適切な処理を行うこと。

15. その他の注意

該当記載事項なし

16. その他

該当記載事項なし

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)

(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

製 剤	エポプロステノール静注用 0.5mg 「NIG」 エポプロステノール静注用 1.5mg 「NIG」	劇薬 処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用する）
有効成分	エポプロステノールナトリウム	劇薬

2. 有効期間又は使用期限

バイアル及び外装に表示の使用期限内に使用すること。（3年：安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

しゃ光・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

（「X. 1. 規制区分」，「X. 3. 貯法・保存条件」の項参照）

(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）

くすりのしおり：有

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」の項参照）

(3) 調剤時の留意点について

（「VIII. 9. 適応上の注意」の項参照）

5. 承認条件等

なし

6. 包装

販売名	包装
エポプロステノール静注用 0.5mg 「NIG」	1 バイアル（専用溶解用液 50mL×2 バイアル添付） 5 バイアル
エポプロステノール静注用 1.5mg 「NIG」	1 バイアル（専用溶解用液 50mL×2 バイアル添付） 5 バイアル
専用溶解用液	50mL×5 バイアル

7. 容器の材質

バイアル：無色ガラス製バイアル

ゴム栓：ブチルゴム製ゴム栓

8. 同一成分・同効薬

同一成分：静注用フローラン 0.5mg・1.5mg

同効薬：ベラプロストナトリウム 等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	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 「NIG」	2014年1月23日	22600AMX00096000
エポプロステノール静注用 1.5mg 「NIG」	2014年1月23日	22600AMX00097000

旧販売名	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 「テバ」	2014年1月23日	22600AMX00096000
エポプロステノール静注用 1.5mg 「テバ」	2014年1月23日	22600AMX00097000

旧販売名	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 「タイヨー」	2010年1月15日	22200AMX00211000
エポプロステノール静注用 1.5mg 「タイヨー」	2010年1月15日	22200AMX00212000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載 年月日
エポプロステノール静注用 0.5mg 「NIG」	2022年6月17日
エポプロステノール静注用 1.5mg 「NIG」	2022年6月17日

旧販売名	薬価基準収載 年月日
エポプロステノール静注用 0.5mg 「テバ」	2014年12月12日
エポプロステノール静注用 1.5mg 「テバ」	2014年12月12日

旧販売名	薬価基準収載 年月日
エポプロステノール静注用 0.5mg 「タイヨー」	2011年11月28日
エポプロステノール静注用 1.5mg 「タイヨー」	2011年11月28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

該当しない

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
エポプロステノール静注用 0.5mg 「NIG」	2190413F2083	621975903	119759403
エポプロステノール静注用 0.5mg 「NIG」 (専用溶解用液付)	2190413F1087	621976003	119760003
エポプロステノール静注用 1.5mg 「NIG」	2190413F3080	621976103	119761703
エポプロステノール静注用 1.5mg 「NIG」 (専用溶解用液付)	2190413F4086	621976203	119762403
専用溶解用液	2190415A1062	621976303	119763103

旧販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
エポプロステノール静注用 0.5mg 「テバ」	2190413F2067	621975902	119759402
エポプロステノール静注用 0.5mg 「テバ」 (専用溶解用液付)	2190413F1060	621976002	119760002
エポプロステノール静注用 1.5mg 「テバ」	2190413F3063	621976102	119761702
エポプロステノール静注用 1.5mg 「テバ」 (専用溶解用液付)	2190413F4060	621976202	119762402
専用溶解用液	2190415A1054	621976302	119763102

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

原発性肺高血圧症は特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、特定疾患医療受給者証の交付を受けている患者には、この事業による医療費の公費負担制度が適用される。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (溶解後の安定性試験)
- 3) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (pH変動試験)
- 4) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (フィルター吸着性試験)
- 5) 水谷：総合臨牀, 58 (11) , 2301, 2009

2. その他の参考文献

なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

X III . 備 考

その他の関連資料

なし