2022年6月改訂（第14版）

日本標準商品分類番号　87219

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に準拠）

プロスタグランジンI_2製剤
注射用エポプロステノールナトリウム

静注用フローラン0.5mg
静注用フローラン1.5mg

Flolan for injection

静注用フローラン専用溶解液

剤形	静注用フローラン専用溶解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	静注用フローラン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0.5mg） 静注用フローラン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1.5mg）
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	静注用フローラン0.5mg 製造販売承認年月日：1999年 1月25日 薬価基準収載年月日：1999年 4月 9日 発売年月日：1999年 4月 9日 静注用フローラン1.5mg 製造販売承認年月日：2001年 3月15日 薬価基準収載年月日：2001年 7月 6日 発売年月日：2001年 7月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社　カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2020年4月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、医薬品医療機器情報提供ホームページ http://www.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

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（http://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。

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があり、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
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 2

Ⅱ．名称に関する項目 …… 3
1. 販売名 …… 3
(1) 和名 …… 3
(2) 洋名 …… 3
(3) 名称の由来 …… 3
2. 一般名 …… 3
(1) 和名（命名法） …… 3
(2) 洋名（命名法） …… 3
(3) ステム …… 3
3. 構造式又は示性式 …… 3
4. 分子式及び分子量 …… 3
5. 化学名（命名法） …… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4
7. CAS登録番号 …… 4

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

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 7
1. 剤形 …… 7
(1) 剤形の区別、外観及び性状 …… 7
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 …… 7
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 …… 7
2. 製剤の組成 …… 7
(1) 有効成分（活性成分）の含量 …… 7
(2) 添加物 …… 7
(3) 電解質の濃度 …… 7
(4) 静注用フローラン専用溶解液の組成及び容量 …… 7
(5) その他 …… 7
3. 注射剤の調製法 …… 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 9
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 9
6. 溶解後の安定性 …… 10
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 13
8. 生物学的試験法 …… 13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 13
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 13
11. 力価 …… 13
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 13
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 13
14. その他 …… 13

Ⅴ．治療に関する項目 …… 14
1. 効能又は効果 …… 14
2. 用法及び用量 …… 14
3. 臨床成績 …… 16
(1) 臨床データパッケージ …… 16
(2) 臨床効果 …… 16
(3) 臨床薬理試験 …… 18
(4) 探索的試験 …… 18
(5) 検証的試験 …… 20
(6) 治療的使用 …… 21

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 25
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 …… 25
(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 …… 26
1. 血中濃度の推移・測定法 …… 26
(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 …… 29
(5) 食事・併用薬の影響 …… 29
(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 …… 29
2. 薬物速度論的パラメータ …… 29
(1) 解析方法 …… 29
(2) 吸収速度定数 …… 29
(3) バイオアベイラビリティ …… 29
(4) 消失速度定数 …… 29
(5) クリアランス …… 29
(6) 分布容積 …… 30
(7) 血漿蛋白結合率 …… 30
3. 吸収 …… 30
4. 分布 …… 30
(1) 血液－脳関門通過性 …… 30
(2) 血液－胎盤関門通過性 …… 30
(3) 乳汁への移行性 …… 30
(4) 髄液への移行性 …… 30
(5) その他の組織への移行性 …… 30
5. 代謝 …… 31
(1) 代謝部位及び代謝経路 …… 31

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ・・ 33
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 ・・・・・・ 33
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ ・・ 33
6. 排泄 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
(1) 排泄部位及び経路 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
(2) 排泄率 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
(3) 排泄速度 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34
7. トランスポーターに関する情報 ・・・・・・・ 34
8. 透析等による除去率 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目・・ 35
1. 警告内容とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35
2. 禁忌内容とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 36
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 36
5. 重要な基本的注意とその理由 ・・・・・・・・・ 36
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ・ 36
(1) 合併症・既往歴等のある患者 ・・・・・・ 36
(2) 腎機能障害患者 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
(3) 肝機能障害患者 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
(4) 生殖能を有する者 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
(5) 妊婦 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
(6) 授乳婦 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
(7) 小児等 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
(8) 高齢者 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
7. 相互作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 38
(1) 併用禁忌とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・・ 38
(2) 併用注意とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・・ 38
8. 副作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39
(1) 重大な副作用と初期症状 ・・・・・・・・・・ 39
(2) その他の副作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 40
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ・・・・・・・・・・・ 47
10. 過量投与 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47
11. 適用上の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
12. その他の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 51
(1) 臨床使用に基づく情報 ・・・・・・・・・・・・ 51
(2) 非臨床試験に基づく情報 ・・・・・・・・・・ 51

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目・・・・・・・・・・・・・・・・ 52
1. 薬理試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 52
(1) 薬効薬理試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 52
(2) 副次的薬理試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 52
(3) 安全性薬理試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 52
(4) その他の薬理試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 53
2. 毒性試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 54
(1) 単回投与毒性試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 54
(2) 反復投与毒性試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 54
(3) 生殖発生毒性試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 54
(4) その他の特殊毒性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 54

Ⅹ. 管理的事項に関する項目・・・・・・・・・・・・・・・・ 55
1. 規制区分 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 55
2. 有効期間又は使用期限・・・・・・・・・・・・・・・・ 55
3. 貯法・保存条件 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 55
4. 薬剤取扱い上の注意点・・・・・・・・・・・・・・・・ 55
(1) 薬局での取扱い上の留意点について ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

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：PGI_2）は、1976 年に英国のウエルカム研究所（現グラクソ・スミスクライン社）の J.R. Vane らにより発見された強力な血小板凝集抑制作用及び血管拡張作用を有する内因性生理活性物質である。Vane らは、一連のプロスタグランジンに関する業績により 1982 年にノーベル医学生理学賞を受賞した。

PGI_2 の合成と化学構造の同定は米国アップジョン社等により行なわれ、医薬品としての開発はアップジョン社とウエルカム社の共同で進められたが、臨床試験以降はウエルカム社のみで開発を進めた。なお、本剤（エポプロステノールナトリウム）の原薬はアップジョン社製造であり、外国においては同社よりドラッグマスターファイル*に登録されている。

当初はその薬理作用から全身投与による血栓形成防止作用が期待されたが、腎透析時の体外循環における抗血液凝固剤という限られた効能でウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）が 1981 年に英国で承認を取得し発売した。

肺動脈性肺高血圧症は、その成因によって原発性肺高血圧症（PPH ; primary pulmonary hypertension）**と特定の疾患に伴う肺高血圧症に大別されるが、いずれも予後は極めて悪く、確定診断後の平均生存期間は 2～3 年とされていた。海外において 1980 年代から PPH 患者への本剤の投与が試みられるようになり、1980 年代後半から 90 年代前半にかけて臨床試験が実施され、長期投与により良好な成績が得られた。

当時は、PPH の根本的な治療法は心肺移植又は肺移植であるとされ、十分な臨床効果を得られる医薬品はなかった。米国においては 1985 年にオーファンドラッグ（希少疾病用医薬品）の指定を受け、本剤を PPH 治療薬として申請し、1995 年 9 月に承認され、英国においては 1998 年 6 月に PPH 治療の効能が追加申請された。その後、北米にて実施された中等度～重度の強皮症関連病態に伴う肺高血圧症を対象とした試験においても、PPH と同様の結果を得られたことから、米国では 1998 年 12 月に効能追加の申請を行い、2000 年 4 月に強皮症関連病態に伴う肺高血圧症治療薬として承認された。

一方、国内においても 1993 年 11 月より 1995 年 3 月にかけ計 27 施設、20 例の PPH 患者を対象に臨床試験を実施し、本剤の有効性と安全性を検討した。その後に一部の非臨床的検討を追加実施した。本剤は、1994 年 7 月 1 日にオーファンドラッグの指定を受けたのち、1998 年 5 月、PPH 治療薬として申請し、1999 年 1 月に承認され、同年 4 月発売となった。さらに、2001 年 9 月より 2003 年 3 月にかけ計 17 施設、15 例の膠原病に伴う肺高血圧症***患者を対象に臨床試験を実施し、本剤の有効性と安全性を検討した。2002 年 6 月 17 日に肺動脈性肺高血圧症（PPH を除く）オーファンドラッグの指定を受けたのち、2003 年 4 月肺動脈性肺高血圧症として申請し、2004 年 6 月に承認された。

また、市販後の調査に基づき、2011 年 12 月に再審査結果が公表され、有用性が再確認された。

＊ドラッグマスターファイル
原薬（中間体含む）、医薬品添加物、包装材料等の製造業者から審査当局へ提出・登録されたもので、審査当局が治験新薬申請、新薬承認申請等の審査時に参照する文書。この制度は、原薬等の供給メーカーが所有する機密情報を審査当局に登録し、製剤のみの承認申請者にこれを一切公開することなく、登録者の許可により審査当局の参照を許す制度である。

＊＊肺高血圧症治療ガイドラインに準拠した疾患名は、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症である。

＊＊＊肺高血圧症治療ガイドラインに準拠した疾患名は、結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

（1）薬理学的特徴

1）実験的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（ヒツジ、ブタ）。

2）血管拡張作用（ラット、ウサギ）、血小板凝集抑制作用（*in vitro*）を示す。

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目　2. 薬理作用　（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

3）体内での半減期が非常に短く、速やかに代謝される（ウサギ）。

（「Ⅶ．薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移・測定法　（3）臨床試験で確認された血中濃度　2）血漿中濃度（動物における検討）」の項参照）

（2）治療的特徴

1）肺動脈性肺高血圧症における血行動態を改善させる。

2）肺動脈性肺高血圧症に伴う自覚症状を改善させる。

3）肺動脈性肺高血圧症における心不全症状の重症度を改善させる。

（「Ⅴ．治療に関する項目　3. 臨床成績　（2）臨床効果」の項参照）

4）特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症を対象とする国内臨床試験において、安全性判定対象症例 20 例中、副作用が報告されたのは 14 例（70%）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。

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とする国内臨床試験において、安全性判定対象症例 15 例中、副作用が報告されたのは 13 例（86.7%）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。

使用成績調査において、安全性判定対象症例 680 例中、副作用が報告されたのは 247 例であった。主な副作用は潮紅（50 例）、頭痛（45 例）、出血、下痢、低血圧（各 33 例）、顎痛（32 例）であった（再審査終了時）。

重大な副作用としてショック状態、肺水腫、甲状腺機能亢進症及び血小板減少が報告されている。

（「Ⅴ．治療に関する項目　3. 臨床成績　（2）臨床効果、（6）治療的使用」、「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　8. 副作用　（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

静注用フローラン 0.5mg

静注用フローラン 1.5mg

（2）洋名

Flolan for injection 0.5mg

Flolan for injection 1.5mg

（3）名称の由来

血流（blood flow）から Flo を、prostacyclin から lin を引用し、最終的に Flolan と命名した。

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）

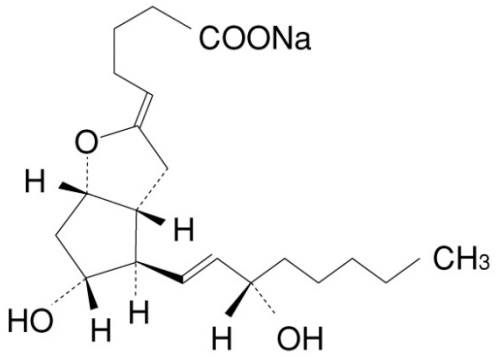
Epoprostenol Sodium（JAN，INNM）

Epoprostenol（INN）

（3）ステム

-prost-：プロスタグランジン類

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）

（日本名）：(+)-(*Z*)-(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[(*E*)-(3*S*)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-2*H*-シクロペンタ [*b*] フラン-$\Delta^{2,\delta}$-吉草酸モノナトリウム

（英　名）：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-$\Delta^{2,\delta}$-valerate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

PGI_2・Na、Prostacyclin・Na、U-53217A、4UA76

7. CAS 登録番号

61849-14-7（Epoprostenol Sodium）

35121-78-9（Epoprostenol）

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

（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

吸湿性は極めて大きいが、化学量論的水和物を形成しない。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：156～173℃の幅広い温度範囲で分解を伴い融解する。

（5）酸塩基解離定数

水溶液中で速やかに分解されるため、pH 及び解離定数の測定値はない。

参考）[1)] 半減期（0.165M リン酸緩衝液：pH7.48）
約 3.5 分（25℃）
約 14.5 分（4℃）

（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

原薬である PGI_2・Na は、吸湿性が高く、通常の室温・湿度の条件下で環境大気中の水分を吸湿するだけでなく、含有する水分により、主分解物である 6-keto-$PGF_{1\alpha}$への加水分解が進む。米国では、ドラッグマスターファイルに登録済みの製剤製造専用の医薬品原料であり、既に長期安定性を確立した専用の特殊容器に包装され、流通時及び保管時は常に冷凍保存され、使用の際に再度品質確認も行われる。よって、苛酷試験（加温、加温・加湿及び光線照射）は行わず、長期安定性のみを試験した。

（1）試験方法

製造元において実生産された検体（5 ロット）を遮光し、窒素置換した気密容器に入れ冷凍庫の成り行き温度（-10～-20℃）で保存し、6 ヵ月を超えない間隔で、最長 30 ヵ月間（1 ロットのみ、その他のロットは 26 ヵ月以下）、性状、純度（HPLC）、水分（カールフィッシャー法）及び含量（HPLC）について経時変化を観察した。

（2）試験結果

全ての測定項目で明らかな変化は認められず安定であった。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

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

静注用フローラン

区別：静注用フローラン専用溶解液で用時溶解して用いる静注用の凍結乾燥製剤

外観：無色ガラスバイアル

性状：白色の凍結乾燥した粉末又は塊状になった粉末

静注用フローラン専用溶解液

性状：無色澄明の液

（2）溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

静注用フローラン（0.5mg，1.5mg）1 バイアルを専用溶解液 50mL で溶解したとき

pH：11.7～12.3

浸透圧比：0.3～0.5

静注用フローラン（0.5mg，1.5mg）1 バイアルを専用溶解液 10mL で溶解したとき

溶状：無色澄明

静注用フローラン専用溶解液

pH：11.7～12.3

（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

静注用フローラン 0.5mg：1 バイアル中に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 含有）

静注用フローラン 1.5mg：1 バイアル中に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 含有）

（2）添加物

1 バイアル中に添加物として、D-マンニトール 50mg、グリシン 3.76mg、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム（pH 調節剤）を含有する。

（3）電解質の濃度

該当資料なし

（4）静注用フローラン専用溶解液の組成及び容量

1 バイアル中に添加物として、グリシン 94mg、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム（pH 調節剤）を含有する。

（5）その他

特になし

3. 注射剤の調製法

〈薬剤調製時の注意〉

（1）本剤は、常に静注用フローラン専用溶解液のみで溶解し、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。（「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」の項 1.2.1 参照、「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　11. 適用上の注意」の項 14.2.1 参照）

（2）**調製濃度と必要バイアル数**

静注用フローラン専用溶解液を用い、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）	静注用フローラン専用溶解液（50mL）バイアル数（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

（3）**注射液の調製手順**

1）アルコール綿を用いてバイアルのゴム栓を消毒する。

2）静注用フローラン専用溶解液に添付された専用ベンティッドアダプターを、静注用フローラン専用溶解液のバイアルに取り付ける。

3）専用ベンティッドアダプターに注射筒を接続する。

4）注射筒内に静注用フローラン専用溶解液を全て吸引する。

5）注射筒から専用ベンティッドアダプターを取り外し、注射針を取り付ける。

6）凍結乾燥品のバイアルのゴム栓を消毒した後に、注射筒内の静注用フローラン専用溶解液を本バイアルに注入し、溶解させる。

7）6）の薬液をもとの注射筒に全て吸引する。

8）複数の凍結乾燥品のバイアルを用いる必要がある場合は 6)、7）の手順を繰り返し、注射液の濃度が適切となるよう薬液を調製する。

（4）無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。

（5）静注用フローラン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こと。

（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（2～8℃）すること。

（7）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。

（8）静注用フローラン専用溶解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。

(9) 調製後溶液は投与開始前の冷蔵保存の有無に関わらず、以下の設定温度毎に規定された時間内で投与を終了すること。また、投与中も遮光することが望ましい。

設定温度	投与終了までの時間
25℃以下	72 時間以内
30℃以下	48 時間以内
35℃以下	24 時間以内
40℃以下	12 時間以内

(10) 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

(1) 試験方法

静注用フローラン各実生産 4 ロット（無色のガラスバイアル : 密封容器）について、性状、pH、純度試験、水分（静注用フローラン）、不溶性異物検査、含量（HPLC）の各項目について試験した。

静注用フローラン専用溶解液 3 ロットについて、性状、確認試験、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌の各項目について試験した。

(2) 試験結果及び結論

1) 静注用フローラン（凍結乾燥品）の安定性

保存条件	剤形	保存期間	試験結果
50℃/暗所	0.5mg	3 ヵ月	変化なし
25℃/1,000 ルクス光照射	0.5mg	50 日	変化なし
25℃/暗所	0.5mg	36，46 ヵ月 （各 2 ロット）	変化なし
	1.5mg	36 ヵ月（2 ロット） 46 ヵ月（1 ロット）	
40℃、75％RH/暗所	0.5mg	6 ヵ月	変化なし
	1.5mg	6 ヵ月	変化なし

本凍結乾燥品（静注用フローラン）は、高温条件及び曝光条件下では不安定であり、特に曝光条件では構造未知の分解物が認められる。しかし、遮光保存した場合には、室温で 3 年間その品質を保持し安定であった。

2) 静注用フローラン専用溶解液の安定性

保存条件	保存期間	試験結果
30°C/35％RH	24 ヵ月	変化なし
40°C/25％RH	6 ヵ月	変化なし

本溶解液は実施したいずれの試験項目においても経時的な変化は認められず、試験期間を通じて安定であった。

6．溶解後の安定性

（1）化学的安定性

〈3,000ng/mL 及び 150,000ng/mL〉

1）試験方法

pH を 11.7、12.0、12.3 に調整した専用溶解液を用いて、通常臨床現場で使用される代表的な薬液濃度である 3,000ng/mL 及び 150,000ng/mL の薬液を調製した。これを 5℃で 8 日間保存した後、投薬カセットに移し、25℃で 72 時間、30℃で 48 時間、35℃で 24 時間及び 40℃で 12 時間の条件でそれぞれ保存した。保存後の薬液について、エポプロステノール含量、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 含量、不溶性微粒子及び pH を測定した。
また、光安定性を調べるため、pH12 の専用溶解液を用いて薬液を調製し、投薬カセットに保存し、曝光量が 99,000lux･hr になるよう､成り行き温度で 9 時間照射した｡遮光して同様に保存した試料を対照とし、薬液中のエポプロステノール含量及び 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 含量を測定した。

2）試験結果

投薬カセット中の薬液（3,000ng/mL 及び 150,000ng/mL）の安定性

専用溶解液の pH	保存条件	3,000ng/mL	150,000ng/mL
11.7	5℃/8 日間+ 25℃/72 時間	許容基準内	許容基準内
	5℃/8 日間+ 30℃/48 時間	許容基準内	許容基準内
	5℃/8 日間+ 35℃/24 時間	許容基準内	許容基準内
	5℃/8 日間+ 40℃/12 時間	許容基準内	許容基準内
12.0	5℃/8 日間+ 25℃/72 時間	許容基準内	許容基準内
	5℃/8 日間+ 30℃/48 時間	許容基準内	許容基準内
	5℃/8 日間+ 35℃/24 時間	許容基準内	許容基準内
	5℃/8 日間+ 40℃/12 時間	許容基準内	許容基準内
12.3	5℃/8 日間+ 25℃/72 時間	許容基準内	許容基準内
	5℃/8 日間+ 30℃/48 時間	許容基準内	許容基準内
	5℃/8 日間+ 35℃/24 時間	許容基準内	許容基準内
	5℃/8 日間+ 40℃/12 時間	許容基準内	許容基準内

光安定性

曝光後の薬液中のエポプロステノール含量は、遮光保存した薬液と変わらず、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ の増加量もわずかであった。

3）結論

これらの結果から、以下のとおりであることを確認した。

エポプロステノール含量は、pH 規格の下限値（pH11.7）であっても、実施したすべての保存条件下で、あらかじめ設定した許容基準を満たし、エポプロステノールの分解は、実施したすべての保存条件下で6-keto-$PGF_{1\alpha}$に限定され、且つその増加量はあらかじめ設定した許容基準である 10%以下を満たした。さらに、不溶性微粒子は実施したすべての保存条件下で日本薬局方の判定基準に適合した。

投薬カセット中での安定性成績から、pH12.0 の専用溶解液は、下記の安定性を示す。

調製した注射液の濃度が 150,000ng/mL 以下の場合[注)]

25℃で 72 時間又は

30℃で 48 時間又は

35℃で 24 時間又は

40℃で 12 時間

なお、製剤（凍結乾燥品）の安定性試験の結果から、溶解後も遮光して使用及び保存することが望ましい。

注）調製した注射液の濃度が 150,000ng/mL となる場合

静注用フローラン 1.5mg 10 バイアルを静注用フローラン専用溶解液 100mL で溶解

〈300,000 ng/mL〉

1）試験方法

pH を 11.7、12.0、12.3 に調整した専用溶解液を用いて、300,000ng/mL の薬液を調製した。これを 5℃で 5 日間保存した後、投薬カセットに移し、25℃で 48 時間及び 35℃で 24 時間の条件でそれぞれ保存した。同様に、5℃で 7 日間保存した後、投薬カセットに移し、25℃で 24 時間の条件で保存した。保存後の薬液について、エポプロステノール含量、6-keto-$PGF_{1\alpha}$含量、不溶性微粒子及び pH を測定した。

2）試験結果

投薬カセット中の薬液（300,000ng/mL）の安定性

専用溶解液のpH	保存条件	300,000ng/mL
11.7	5℃/5 日間+ 25℃/48時間	許容基準内
	5℃/5 日間+ 35℃/24時間	許容基準内
	5℃/7 日間+ 25℃/24時間	許容基準内
12.0	5℃/5 日間+ 25℃/48時間	許容基準内[注1)]
	5℃/5 日間+ 35℃/24時間	許容基準内[注1)]
	5℃/7 日間+ 25℃/24時間	許容基準内[注1)]
12.3	5℃/5 日間+ 25℃/48時間	許容基準内
	5℃/5 日間+ 35℃/24時間	許容基準内
	5℃/7 日間+ 25℃/24時間	許容基準内

注1）ただし、不溶性微粒子についてはテストしていない。

3）結論

これらの結果から、以下のとおりであることを確認した。

エポプロステノール含量は、pH 規格の下限値（pH11.7）であっても、実施したすべての保存条件下で、あらかじめ設定した許容基準を満たし、エポプロステノールの分解は、実施したすべての保存条件下で6-keto-$PGF_{1\alpha}$に限定され、且つその増加量はあらかじめ設定した許容基準である 10%以下を満たした。さらに、不溶性微粒子は pH 規格の下限値（pH11.7）及び上限値（pH12.3）の保存条件下で日本薬局方の判定基準に適合した。

投薬カセット中での安定性成績から、pH12.0 の専用溶解液は、下記の安定性を示す。

調製した注射液の濃度が 150,000ng/mL より高く 300,000ng/mL 以下の場合[注)]

調製後 5 日までの期間で冷蔵保存した溶液

25℃で 48 時間又は

35℃で 24 時間

調製後 7 日までの期間で冷蔵保存した溶液

25℃で 24 時間

なお、製剤（凍結乾燥品）の安定性試験の結果から、溶解後も遮光して使用及び保存することが望ましい。

注）調製した注射液の濃度が 150,000ng/mL となる場合

静注用フローラン 1.5mg 10 バイアルを静注用フローラン専用溶解液 100mL で溶解

調製した注射液の濃度が 300,000ng/mL となる場合

静注用フローラン 1.5mg 20 バイアルを静注用フローラン専用溶解液 100mL で溶解

（2）微生物学的安定性

1）試験方法

pH12 の専用溶解液を用いて 15μg/mL の薬液を調製し、10～100CFU/mL の黄色ブドウ球菌、緑膿菌、大腸菌、カンジダ・アルビカンス、アスペルギルス brasiliensis と化膿レンサ球菌を接種した。この液を投薬カセット中に冷蔵（2～8℃）で 21 日間、冷蔵（2～8℃）で 7 日間、その後 25℃で 6 日間まで、冷蔵（2～8℃）で 7 日間、その後 35℃で 3 日間までの条件で保存し、保存期間中の微生物発育の有無を評価した。

2）試験結果

	黄色ブドウ球菌	緑膿菌	大腸菌	カンジダアルビカンス	アスペルギルス brasiliensis	化膿連鎖球菌
5℃/21日間	適合	適合	適合	適合	適合	適合
5℃/7日間+25℃/6日間	適合	適合	適合	適合	適合	適合
5℃/7日間+35℃/3日間	適合	適合	適合	適合	適合	適合

3）結論

以上の結果から、静注用フローラン専用溶解液を用いて調製した薬液は、化学的安定性を確認した保存期間である、5℃で 8 日間保管した後 25℃で 3 日間、30℃で 2 日間、35℃で 1 日間及び 40℃で 12 時間において微生物の増加を認めず、想定される薬液の保存、投与期間をとおして微生物学的品質規格に適合すると考えられる。

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

本剤は、常に静注用フローラン専用溶解液のみで溶解し、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

エポプロステノールナトリウムの製造工程における中間体、副生成物又は分解物の混在が予想される。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果

（1）効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

（2）効能又は効果に関連する注意

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 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。

〈設定理由〉

5.1 本剤の適正使用に対する注意を喚起するため設定した。

5.2 肺高血圧症治療ガイドラインに準拠した疾患名で記載している。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の患者のうち、左→右短絡が両方向性あるいは右左に逆転した Eisenmenger 症候群に伴う肺高血圧、あるいは欠損孔の閉鎖手術後に残存した肺高血圧以外の患者では、本剤の肺動脈拡張作用により肺動脈血流量が増加し、肺高血圧症の病態を悪化させる可能性があることから、本注意を設定した。

5.4 肺動脈性肺高血圧症の臨床経過において、比較的安定な時期における治療薬としては経口血管拡張薬を第一選択薬として使用することが知られている。本剤が肺動脈性肺高血圧症治療の第一選択薬との誤解を避けるために設定した。

5.5 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を対象とした臨床試験成績は得られていないことから、本注意を設定した。

2．用法及び用量

（1）用法及び用量

用量設定（投与開始時）

本剤は専用溶解液を用いて溶解し、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。

(2) 用法及び用量に関連する注意

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 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ので、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］

〈設定理由〉

7.1、7.3 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症を対象とする国内臨床試験の経験から、本剤の投与開始直後の血行動態の変化による重大な副作用を防ぐため設定した。（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　8．副作用」の項　表 2 中　症例番号 23 参照）

7.2 本剤の投与速度は忍容性が良好な限りできるだけ増加して設定する必要がある。その際（用量設定期）の血行動態の特徴として心拍出量は増加するが肺動脈圧はほとんど変化せず、肺動脈圧の低下のみを目安にすると過量投与となる可能性があるため設定した。

7.4「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」の項 1.2.2 参照

7.5 本剤の投与により症状が安定し減量・休薬した場合であっても、肺動脈性肺高血圧症は進行性の疾患であるため急激に状態が変化する危険性を考慮し、引き続き患者の状態に注意することが必要である。更に、再び症状が悪化した際の再投与等適切な対応が重要であるため設定した。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当しない（2009 年 3 月以前承認品目）

（2）臨床効果

1）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[2]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他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。

2）国枝武義ほか：臨床医薬．1998；14（6）：1091-1119.

2）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[3, 4]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。

3）社内資料：国内臨床試験
4）国枝武義ほか：Prog Med．2003；23（11）：3011-3022.

3）海外第Ⅲ相試験（特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症）

（外国人における成績）

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[5]（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の群：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±0.5ng/kg/分（n=39）、8.6±0.7ng/kg/分（n=38）、9.2±0.8ng/kg/分（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下表に示す。

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）
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下表に示す。

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。

5）Barst RJ，et al.：N Engl J Med. 1996；334（5）：296-301.

4）海外第Ⅳ相試験（結合組織病*に伴う肺動脈性肺高血圧症）

（外国人における成績）
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[6)]（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の群：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±2.0ng/kg/分（n=52）、7.4±3.6ng/kg/分（n=51）、11.2±5.7ng/kg/分（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下表に示す。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/m²)	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・頚部痛・関節痛（84％）、顎痛（75％）、食欲不振（66％）、下痢（50％）、頭痛（46％）であった。
＊：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。

6）社内資料：海外臨床試験

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし
本剤の安全性については、先行する海外での臨床試験の結果より既に情報が得られており、投与に際しては血行動態測定のため心臓カテーテルの施行が必要となるため、健康成人を対象に臨床試験を実施することは倫理的に問題があると考えられた。また、本剤は、生体内において速やかに加水分解し、血漿中未変化体濃度の測定は現在においても技術的に困難であり、薬物動態に関して得られる情報は少ない。これらのことから国内での第Ⅰ相臨床試験は実施しなかった。

(4) 探索的試験 [2)]

全国多施設共同で、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症入院患者 20 例に対して、以下の投与スケジュール及び投与方法で、本剤を 2～10ng/kg/分の用量範囲で投与し、本剤の臨床的有用性を検討した。（「(2) 臨床効果　1）国内第Ⅱ相試験（特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症）」の項参照）

＜投与スケジュール＞

項　　目		スケジュール	
用法・用量	観察期（2 週間以上）	治療期	
	Baseline（投与期）	用量設定期（1 日目）	継続投与期（12 週間）
		投与速度（ng/kg/分） 0 → 2（+2） → 4（+2） → 6（+2） → 8（+2） → 10（+2） 最大忍容速度 15 分以上の間隔をおいて増量する	用量設定期終了後 24 時間以内に投与速度を調節し、至適用量を決定する。 （必要に応じて適宜増減） 投与速度の増減は 15 分以上の間隔をおいて 2ng/kg/分ずつ行う 注）本剤の投与を中止する場合はできるだけ徐々に減量し 1 日あたり 2ng/kg/分を超えないことが望ましい
	基　礎　治　療　薬　（併　用　薬）＊		
		○：必ず実施　　△：可能な場合実施	

観察・検査項目及び時期		Baseline		投与速度（ng/kg/分）					最大忍容速度	2 週	4 週	8 週	12 週
				2	4	6	8	10					
血行動態	心臓カテーテル		○	○	○	○	○	○	○				
	心エコー（UCG）	○									○		○
心電図・血圧		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部 X 線		○									○		○
血液ガス			○						○	○	○	○	○
身体所見		○								○	○	○	○
運動耐容能		△									△		△
重症度		○								○	○	○	○
臨床検査		○								○	○	○	○
血漿中 6-keto-$PGF_{1\alpha}$		○							○	○	○	○	○
蓄尿中 2,3-dinor-6-keto-$PGF_{1\alpha}$		△								△	△	△	△

＊血管拡張薬、利尿薬、強心薬、抗凝固薬、酸素吸入などによる基礎治療は、担当医師の判断で選択し、試験期間中は併用薬の種類及び投与量はできるかぎり変更しないことと規定した。また、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症以外の合併症に対する治療薬は併用可能とした。

〈投与方法〉

エポプロステノールを精確に静脈内に投与するため、精密持続点滴装置を使用した。

また、本剤を継続投与するため留置カテーテルを用いた。注射液は通常 1 日 1 回調製し、8 時間ごとに精密持続点滴装置にセットして、残液は冷蔵庫に保存した。観察期は 2 週間以上とし、その間に患者が試験対象として適当であることを確認した。

1）用量設定期（投与開始時）

Swan-Ganz カテーテルを施行後、エポプロステノールとして 2ng/kg/分の投与速度で投与を開始し、15 分以上の間隔をおいて 2ng/kg/分ずつ 10ng/kg/分までの範囲で可能な限り増量した。ただし、担当医の判断で 10ng/kg/分を超えて増量することは可とした。なお、患者の血行動態やバイタルサインに過度の変動や強い潮紅等の自他覚症状が発現した場合はその後の増量を中止し、良好な忍容性が維持できる最大の投与速度（最大忍容速度）まで減量することとした。

本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．治療に関する項目　2. 用法及び用量　（1）用法及び用量」の項参照。

2）継続投与期（12 週間）
Swan-Ganz カテーテルによる血行動態の測定終了後も患者の状態を常に観察して、至適用量となるよう本剤の投与速度を調節し、継続投与を行うこととした。なお、エポプロステノールの増減は 15 分以上の間隔をおいて 2ng/kg/分ずつ行い、本剤を投与中止する場合にはできるだけ徐々に減量し、1 日当たり 2ng/kg/分を超えて減量しないこととした。
なお、12 週間の試験終了時に、本剤の投与中止が患者の予後に好ましくないと担当医が判断した場合は、治験総括医師に患者の登録を行うこととした。

〈試験結果〉

1）用量設定期における検討では、本剤は、最大忍容速度において全肺血管抵抗を平均 18.5％減少させ、心拍出量は平均 26.5％増加させた。一方、肺動脈圧には有意な変化はみられなかった。
2）継続投与期における検討では、急性期にみられた全肺血管抵抗性の減少と心拍出量の増加に加えて、肺動脈圧の低下も認められた。
3）患者の自覚症状、他覚所見及び臨床所見については、投与 2 週目よりほとんどの症例において何らかの改善が認められ、いずれの項目についても悪化した症例はなかった。
4）担当医による全般改善度の判定では、「改善」以上と判定された症例は 80％（12 例/15 例）であった。（用量設定期のみ投与された 5 例は除外した。）
5）本剤の副作用は 14 例（33 件）70％に発現したが、うち 1 例（1 件）を除くとすべて用量設定期にみられたものであった。副作用の主な症状は頭痛、潮紅、嘔気・嘔吐及び血圧低下であった。
6）重篤な副作用は 4 例に発現したが、いずれの症例も体血圧の低下を伴った。本剤は強力な血管拡張作用を有するため、右心不全の急性増悪時等の重篤な病態にある特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症は、本剤の対象とすべきでないと考えられた。
7）臨床検査値では特に臨床的に問題となる変動は認められなかった。
8）本剤の血漿中及び尿中の主要代謝物については、特に蓄積性を示す傾向は認められなかった。
9）概括安全度では、「副作用なし」と判定された症例の割合は 30％（6 例/20 例）で、「臨床的にやや問題があったが治療継続が可能であった」と判定された 45％（9 例/20 例）を加えると 75％であり、忍容性の点においても特に問題はないと考えられた。
10）有用度では「有用」以上が 67％（12 例/18 例）で、「やや有用」以上では 83％（15 例/18 例）であった。（「判定不能」の 1 例及び用量調節期のみ投与され、かつ概括安全度で「副作用なし」と判定された 1 例の合計 2 例を除く。）

以上より、本剤は既存薬では治療抵抗性を示す特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症患者に対して、臨床的有用性が認められた。

2）国枝武義ほか：臨床医薬．1998；14（6）：1091-1119.

（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）

フローラン市販後の使用実態下における安全性の把握を主目的として使用成績調査を実施した（症例登録期間：1999 年 4 月～2009 年 1 月、調査票回収期間：1999 年 4 月～2009 年 4 月）。本調査では 165 施設から 710 例（転院による再登録症例数 38 例を除く）の登録があり、調査票が回収された症例は 155 施設から 681 例であった。安全性解析対象症例は、調査票回収症例数 681 例のうち「治験時データ」であった 1 例を除く 680 例であった。本使用成績調査における安全性解析対象症例の患者背景は以下のとおりであった。

a) 患者背景一覧

患者因子			安全性解析対象症例	
			症例数	構成比（%）
計			680	—
性別	男		245	36.03
	女		435	63.97
年齢	1 日齢※1≦～＜15 歳		221	32.50
	15 歳≦～＜65 歳		418	61.47
	65 歳≦～≦84 歳※2		41	6.03
使用理由	特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症		399	58.68
	2 次性肺高血圧症		281	41.32
	原疾患	結合組織病	82	12.06
		先天性心疾患	83	12.21
		門脈圧亢進症	8	1.18
		新生児遷延性肺高血圧症	35	5.15
		肺塞栓症	34	5.00
		その他	39	5.74
罹病期間	1 年以下		360	52.94
	2～3 年		105	15.44
	4～5 年		62	9.12
	6 年以上		88	12.94
	不明		65	9.56
本剤投与前の NYHA 心機能分類	NYHA Ⅰ		8	1.18
	NYHA Ⅱ		48	7.06
	NYHA Ⅲ		278	40.88
	NYHA Ⅳ		233	34.26
	不明		113	16.62
総投与日数	～＜90 日		275	40.44
	90≦～＜180 日		52	7.65
	180≦～＜270 日		36	5.29
	270≦～＜360 日		19	2.79
	360≦～＜720 日		54	7.94
	720 日≦～		240	35.29
	不明		4	0.59
総投与量	～＜500,000ng/kg		229	33.68
	500,000≦～＜4,000,000ng/kg		125	18.38
	4,000,000≦～≦20,000,000ng/kg		105	15.44
	20,000,000ng/kg＜～		215	31.62
	不明		6	0.88

※1：最低年齢　※2：最高年齢

b）副作用発現状況

安全性判定対象症例 680 例中、副作用が報告されたのは 247 例であり、主な副作用は潮紅（50 例）、頭痛（45 例）、出血、下痢、低血圧（各 33 例）、顎痛（32 例）であった（再審査終了時）。

c）重症度分類別副作用発現状況

使用成績調査における安全性解析対象 680 例について、本剤投与前の重症度の指標として NYHA の心機能分類（Ⅰ～Ⅳ）*あるいは肺高血圧症の機能分類（修正 NYHA の心機能分類（Ⅰ～Ⅳ））*を用いて、各分類別に副作用発現状況を集計した結果は以下のとおりであった。

投与前 NYHA	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
Ⅰ	8	2	25.00%
Ⅱ	48	26	54.17%
Ⅲ	278	115	41.37%
Ⅳ	233	83	35.62%
不明	113	21	18.58%

*NYHA（ニューヨーク心臓協会）の心機能分類（Ⅰ～Ⅳ）は、本来特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の重症度を分類するためのものではないため、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の重症度を評価するために、WHO は NYHA 心機能分類が重症肺高血圧症に対応するよう一部修正した分類を提示している（下記参照）。

肺高血圧症の機能分類（修正 NYHA の心機能分類，肺高血圧症に対応）

Class Ⅰ	身体活動に制限のない肺高血圧症患者： 普通の身体活動では過度の呼吸困難や疲労，胸痛や失神などを生じない
Class Ⅱ	身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者： 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で，過度の呼吸困難や疲労，胸痛や失神などが起こる
Class Ⅲ	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者： 安静時には自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で，過度の呼吸困難や疲労，胸痛や失神などが起こる
Class Ⅳ	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者： これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも，呼吸困難及び/又は疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある

国枝武義：肺高血圧症の WHO 分類とその解説．血圧．2000；7（6）：545-553．より

d）重篤な副作用発現状況

使用成績調査において報告された重篤な副作用は以下のとおりであった。

副作用等の種類	副作用の種類別発現例数又は件数
血液及びリンパ系障害	6
汎血球減少症	2
血小板減少症	4
出血性貧血	1
心臓障害	14
心房細動	1
心房粗動	1
房室ブロック	1
心不全	8
うっ血性心不全	1
心原性ショック	1
動悸	1
右室不全	1

副作用等の種類	副作用の種類別発現例数又は件数
洞停止	1
内分泌障害	16
バセドウ病	2
甲状腺機能亢進症	10
下垂体機能低下症	1
甲状腺機能低下症	1
甲状腺障害	1
甲状腺炎	1
自己免疫性甲状腺炎	1
副腎皮質刺激ホルモン単独欠損症	1
眼障害	1
網膜出血	1
胃腸障害	7
腹部膨満	1
下痢	2
十二指腸潰瘍	1
悪心	2
上部消化管出血	1
嘔吐	2
全身障害および投与局所様態	7
死亡	1
注射部位疼痛	1
疼痛	1
突然死	1
治療効果減弱	1
カテーテル合併症	3
感染症および寄生虫症	4
カテーテル関連感染	1
肺炎	9
ウイルス性肺炎	1
皮下組織膿瘍	1
傷害、中毒および処置合併症	1
移植手術における合併症	1
臨床検査	18
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
血中ビリルビン増加	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1
血圧低下	6
心指数減少	1
心拍出量低下	2
酸素飽和度低下	1
血小板数減少	9
肺動脈圧上昇	1
代謝および栄養障害	2
食欲不振	1
高アンモニア血症	1
筋骨格系および結合組織障害	1
筋萎縮	1
神経系障害	6
意識消失	4
失神	2
血管性頭痛	1
腎および尿路障害	2

副作用等の種類	副作用の種類別発現例数又は件数
乏尿	1
腎機能障害	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35
急性肺水腫	1
喘息	2
喀血	21
低酸素症	3
肺胞出血	9
肺動脈瘤	1
肺うっ血	2
肺塞栓症	1
肺出血	10
肺水腫	3
急性好酸球性肺炎	2
肺高血圧クリーゼ	1
外科および内科処置	1
カテーテル除去	1
血管障害	11
低血圧	5
ショック	6

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

製造販売承認時（1995 年 1 月 25 日）に次の承認条件 1、2 が付された。

承認条件 1：今後、再審査期間中において臨床効果、副作用、予後等に関して適切な情報を収集するため、調査協力の得られた全投与症例を対象とした市販後調査を実施すること。

使用成績調査は本剤の使用実態下における安全性と有効性に関する問題点の把握を目的に調査協力の得られた施設で、中央登録方式にて登録された全投与例を対象に実施。

使用成績調査の結果の安全性に関しては、「3. 臨床成績　（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）」の項参照。

有効性の評価は NYHA 心機能分類を用いて、投与開始前に比べて 1 段階以上改善した症例を改善、変化が無い症例を不変として算出。本調査の対象疾患は進行性疾患であることから、NYHA 心機能分類の改善と不変を合わせた割合は 89.1％であった。

Kaplan-Meier 法により算出した本剤投与後の累積生存率は、1 年後 77.03％、3 年後 62.03％、5 年後 55.29％、7 年後 43.4％であった。米国での本剤承認前の検討では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の診断からの生存率は 1 年後 68％、3 年後 48％、5 年後 34％であった。別のデータでは本剤投与開始後の 5 年生存率は 54％であったとの報告もあり、今回の調査と同様の生存率の延長が確認された。

承認条件 2：本剤の適正使用及び対象患者の選択に関して、医療機関に対し必要な情報提供を確実に行うこと。また、海外の情報を積極的に収集し提供すること。

本剤の適正使用等の参考になるよう、本剤投与時の注意事項、国内外から収集された安全性情報、本剤の使用成績調査からの情報を掲載した資料を定期的に再審査期間中 11 版発行し、本剤が納入されている医療関係者へ配布して情報提供に努めた。

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

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）

各種 PG 類縁体の肺血管及び気道に対する作用と血小板凝集効果、肺血管透過性作用[7)]

	肺血管	気道	血小板凝集	肺血管透過性
PGE_1	拡張	拡張	抑制	～
PGE_2	収縮	拡張	促進	亢進
$PGF_{2\alpha}$	収縮（強い）	収縮（強い）	～	（～）
PGD_2	収縮（強い）	収縮	抑制	（～）
PGG_2, H_2	収縮（強い）	収縮	促進（強い）	（～）
PGI_2	拡張（強い）	～	抑制（PGE_1 の 30 倍）	抑制（強い）
TXA_2	収縮（強い）	収縮（強い）	促進（強い）	（～）
TXB_2	収縮	収縮	～	（～）
LTB_4	～	収縮	～	亢進
LTC_4	収縮	収縮	～	亢進
LTD_4	収縮	収縮（LTC_4 の 10～100 倍）	～	亢進（強い）

各種 PG 類縁体（prostanoids）のヒトにおける作用を示した。特に作用の強いものは四角で囲み、効果の弱いものは～、効果不明のものは（～）で示した。

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

PGI_2 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[8, 9)]。

（2）薬効を裏付ける試験成績

1）病態モデルに対する作用

トロンビン誘発肺高血圧症モデル（ヒツジ）において、PGI_2（500ng/kg/分）の静脈内投与は、トロンビンによる肺血管抵抗及び平均肺動脈圧の上昇、肺動脈血流量の低下を有意に抑制した[10)]。
ガラスビーズ静注肺高血圧症モデル（ブタ）において PGI_2 の平均投与速度 242ng/kg/分の静脈内投与は、ガラスビーズによる肺微小塞栓により上昇した肺動脈圧及び肺血管抵抗を有意に低下させ、心拍出量を有意に増加させた[11)]。

2）血管拡張作用

PGI_2 は麻酔ラット及びウサギを用いた試験において用量に依存して血圧を低下させ、ラットでの拡張期血圧及び収縮期血圧の低下作用は 2～4μg/kg 投与時が最大であった[12)]。

3）血小板凝集抑制作用

In vitro 試験では ADP（アデノシン二リン酸）による血小板凝集を抑制し、ヒトの多血小板血漿（PRP）を用いた試験における 50%抑制濃度（ID_{50}）は、0.5±0.1ng/mL であった[13)]。ウサギ及びサルを用いた *ex vivo* 試験においても PGI_2 の強力な血小板凝集抑制作用が認められ、さらにラットを用いた *in vivo* 試験で PGI_2 は ADP による血小板数の減少を用量に依存して有意に抑制した。

（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

PGI_2の濃度測定は、その不安定さや体内に混在する他のプロスタグランジン類との特異性の問題から、今日においても技術的に困難である。従って、より安定な代謝物であり濃度測定法も確立されている 6-keto-$PGF_{1\alpha}$の血漿中濃度を測定し、一部の試験では上記に加え、血漿中 6,15-diketo-13,14-dihydro-$PGF_{1\alpha}$ 又は尿中 2,3-dinor-6-keto-$PGF_{1\alpha}$についても測定した。

なお、今日においては最も妥当な方法として尿中 2,3-dinor-6-keto-$PGF_{1\alpha}$濃度測定が推奨されている [14)]。

(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

＜参考＞

1) 血漿中の安定性

（外国人における成績）

健康成人より採取した静脈血の全血（n=6）及び血漿（n=7）に ^{3}H-PGI_2（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 [15)]。

平均値±標準偏差

血液（n=6）	血漿（n=7）
6.3±0.8 分	10.7±2.3 分

血液及び血漿サンプルの pH は 7.31～7.35

ヒトにおける血漿中未変化体濃度の測定は、本薬が化学的に不安定であり、生体内でも速やかに加水分解されることや、体内に混在する他のプロスタグランジン類との特異性の問題から、技術的に困難であったため実施されていない。

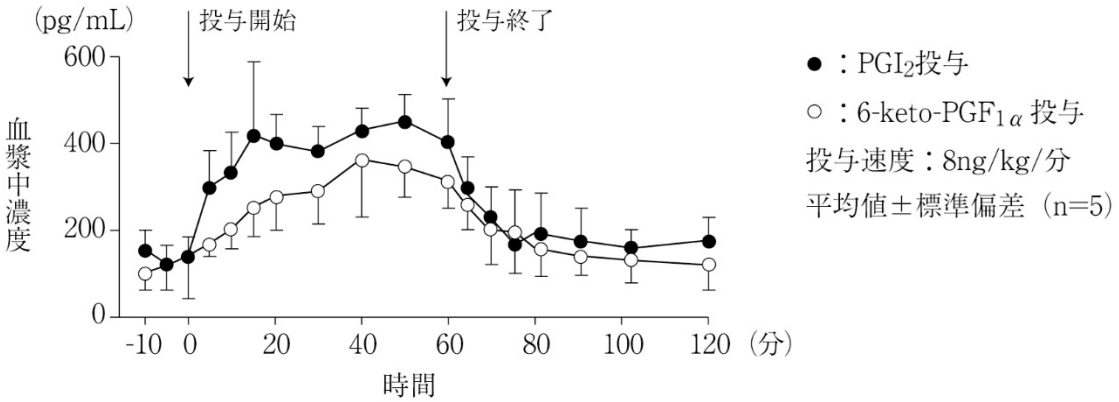
2) 血漿中濃度（動物における検討）

ウサギに ^{3}H-PGI_2（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。また ^{3}H-PGI_2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)]。

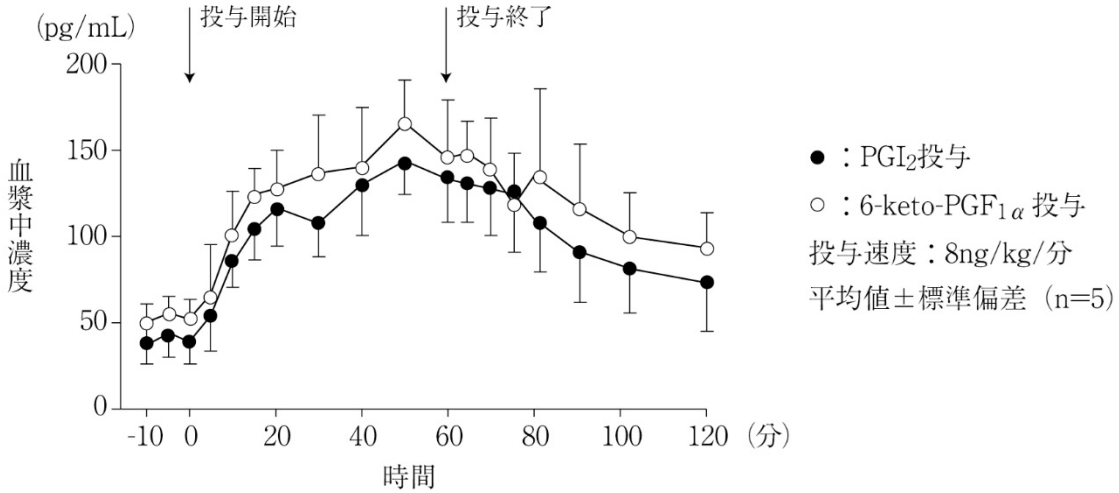
3) ヒトにおける検討

a)（外国人における成績）

健康成人男子 5 例、女子 1 例に PGI_2 又は 6-keto-$PGF_{1\alpha}$を 8ng/kg/分で 1 時間持続静脈内投与後、血漿中代謝物の 6-keto-$PGF_{1\alpha}$及び 6,15-diketo-13,14-dihydro-$PGF_{1\alpha}$濃度を測定した。それらの推移を下図に示す [17)]。



PGI$_2$又は 6-keto-PGF$_{1\alpha}$ 投与時の血漿中 6-keto-PGF$_{1\alpha}$ 濃度

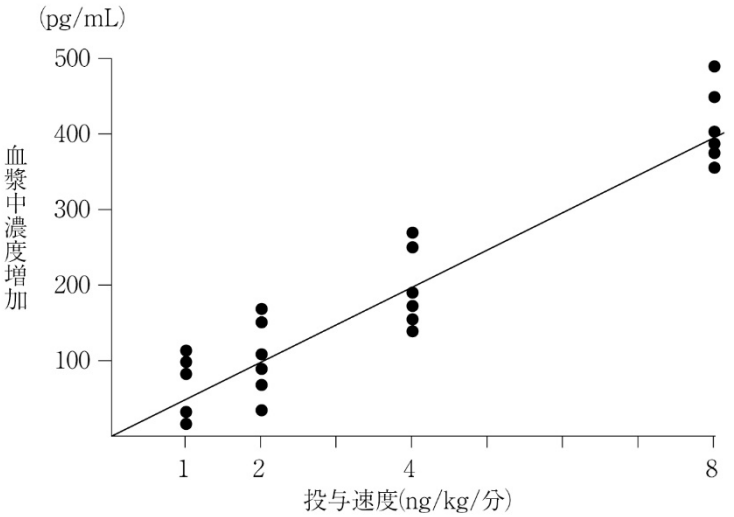


PGI$_2$又は 6-keto-PGF$_{1\alpha}$ 投与時の血漿中 6,15-diketo-13,14-dihydro-PGF$_{1\alpha}$ 濃度

PGI$_2$の投与終了後、6-keto-PGF$_{1\alpha}$の $T_{1/2}$は 33±6 分、6,15-diketo-13,14-dihydro-PGF$_{1\alpha}$の $T_{1/2}$は 56±11 分であった。また、6-keto-PGF$_{1\alpha}$を投与した場合でも、6,15-diketo-13,14-dihydro-PGF$_{1\alpha}$が生成し、PGI$_2$投与時と同様の血漿中濃度推移を示した。

b）（外国人における成績）

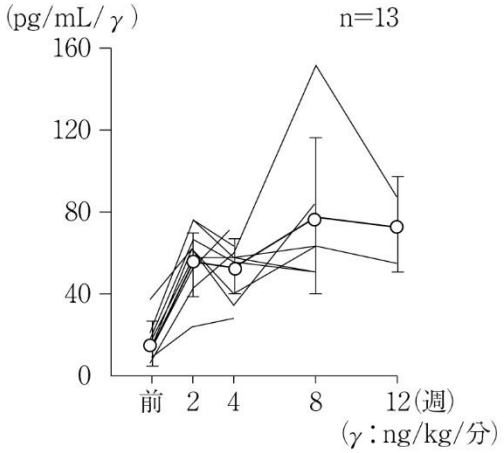
健康成人女子 6 例（非妊娠）に PGI$_2$を 1、2、4、8ng/kg/分で各々20 分間連続して持続静脈内投与後の血漿中 6-keto-PGF$_{1\alpha}$の濃度を測定した。投与終了後、血漿中 6-keto-PGF$_{1\alpha}$の $T_{1/2}$は約 30 分であり、下図に示すように血漿中 6-keto-PGF$_{1\alpha}$濃度は PGI$_2$投与速度に比例して増加した[18)]。



PGI_2 持続静脈内投与後の血漿中 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 濃度

注：1 ヵ月の休薬期間後、同じ被験者にグリシン緩衝液のみを持続静脈内投与した時の 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 濃度との差で示した。

c）特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、継続投与期に移行し得た 15 例（採血操作上の理由でこのうち 2 例の全測定値は削除）について、本剤投与開始前、最大忍容速度時、開始後 2、4、8 及び 12 週目の血漿中 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 濃度を測定した。投与速度（γ：ng/kg/分）で除した血漿中 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 濃度を下図に示す[2)]。



投与速度換算した血漿中 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 濃度

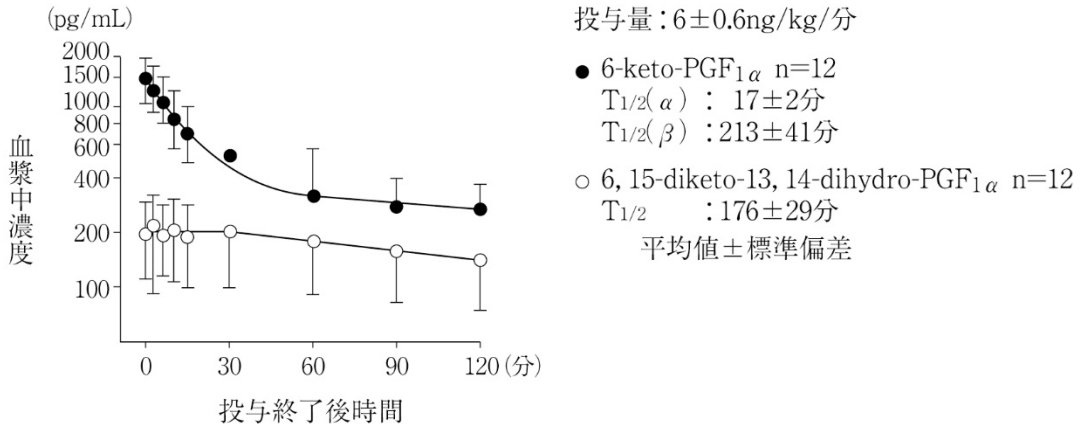
投与速度換算後の血漿中 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 濃度は、投与前 12.3pg/mL/γ から投与開始後 2 週目 56.9pg/mL/γ、4 週目 54.9pg/mL/γ、8 週目 78.1pg/mL/γ、12 週目 72.5pg/mL/γ と推移し、用量設定期の各投与速度における濃度（31.7～125pg/mL/γ）に比べて増加する傾向はなかった。

d）腎障害者での薬物動態[19)]

（外国人における成績）

慢性腎炎による腎不全（平均 27 ヵ月間血液透析施行）患者 12 例に対し、透析中に PGI_2 を 6±0.6ng/kg/分で 3～4 時間持続静脈内投与し、投与終了後の血漿中の代謝物 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 及び 6,15-diketo-13,14-dihydro-$PGF_{1\alpha}$ を測定した。なお、透析は投与終了前に終了した。

本剤の承認された効能又は効果は、肺動脈性肺高血圧症である。



PGI_2を腎不全患者に持続静脈内投与した場合の血漿中6-keto-$PGF_{1\alpha}$及び6,15-diketo-13,14-dihydro-$PGF_{1\alpha}$の濃度

上図に示すように、投与終了後血漿中の6-keto-$PGF_{1\alpha}$は二相性の消失、6,15-diketo-13,14-dihydro-$PGF_{1\alpha}$は一相性の消失を示し、腎機能正常者に比し血漿中代謝物の半減期は長くなった。

(4) 中毒域

該当資料なし（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　10. 過量投与」の項参照）

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(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

＜参考＞

93mL/kg/分（ウサギ）[16)]

(6) 分布容積

該当資料なし

＜参考＞

357mL/kg（ウサギ）[16]

(7) 血漿蛋白結合率

52%（健康成人、限外ろ過法：血清アルブミンと考えられる）[20]

3. 吸収

該当しない

4. 分布

該当資料なし

＜参考＞

ラットに ^{3}H-PGI$_2$（48μg）を静脈内投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより体内放射能分布を検討した。投与 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%であり、その他の臓器では 1%以下であった[21]。

投与 10 日後では、残存する放射能はごくわずかで残留傾向は認められなかった。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

ラットに ^{3}H-PGI$_2$（48μg）を静脈内投与した場合、投与 15 分後の脳への移行は、投与量の 0.04%であった[21]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

ウサギにおける生殖試験においては、本剤に起因する生殖能への影響又は胎児への影響は認められなかった。しかし、ヒトにおける該当資料はなく、動物での試験が常にヒトでの反応性を示唆しているとは限らない。（「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（4）生殖能を有する者、（5）妊婦」の項参照）

(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（6）授乳婦」の項参照）

(4) 髄液への移行性

「（1）血液－脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

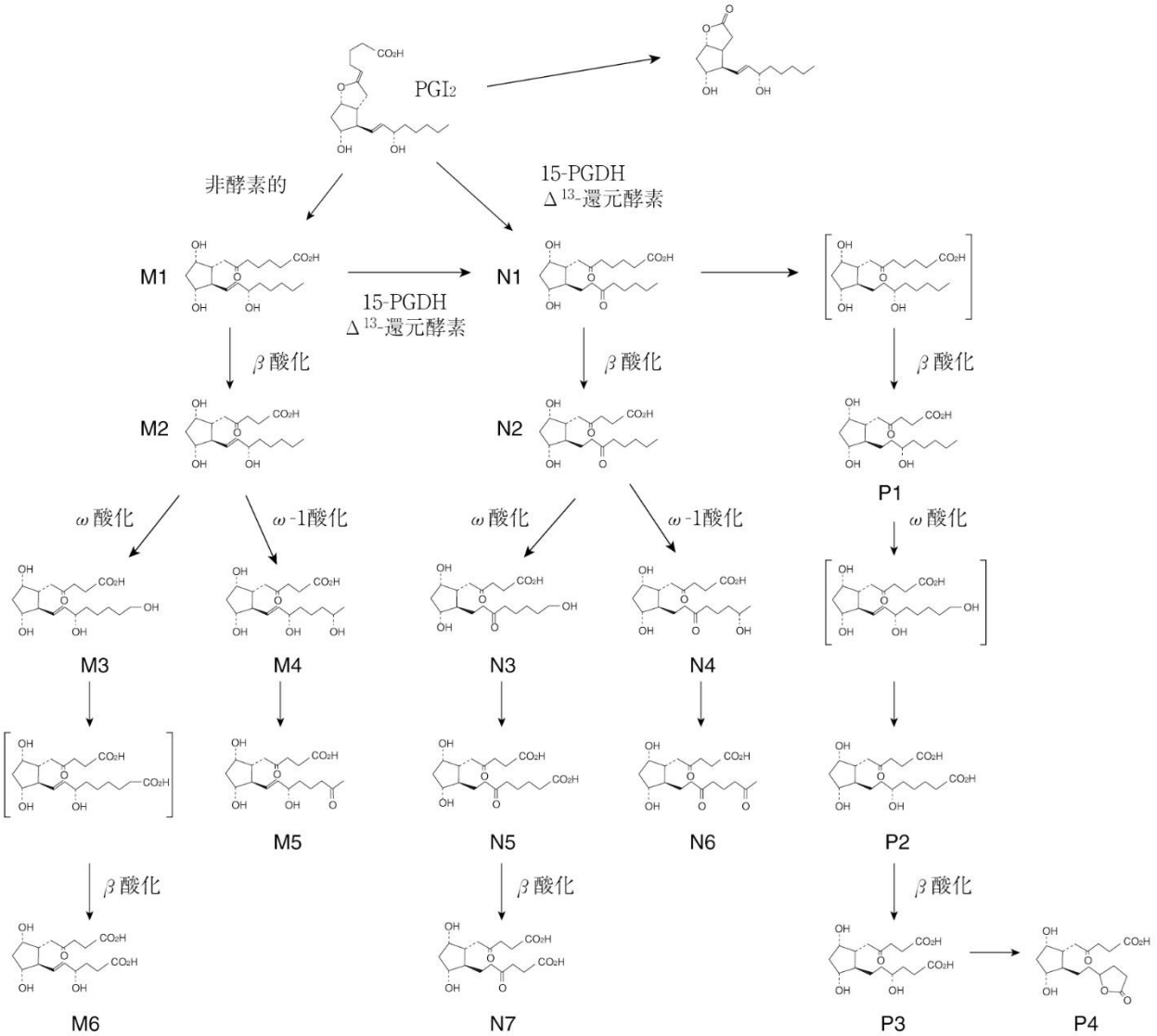
＜参考＞

ラットに ^{3}H-PGI$_2$（100μg/kg）を静脈投与後の放射能の血球移行率は、投与後 15 分から 24 時間まで約 26～39%でありほぼ一定値を示した。

5. 代謝

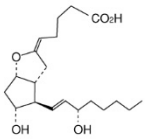
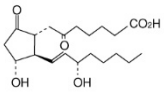
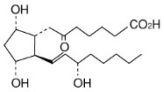
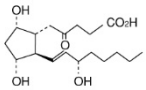
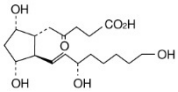
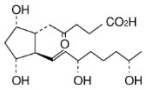
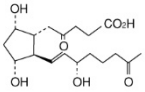
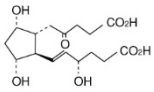
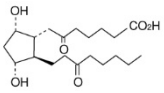
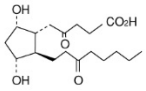
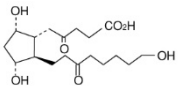
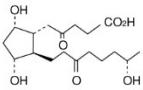
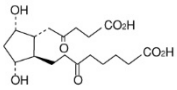
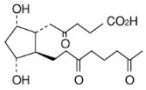
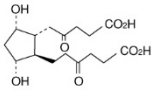
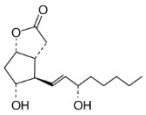
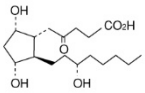
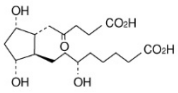
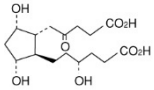
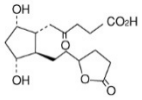
(1) 代謝部位及び代謝経路

PGI_2はヒト及び動物体内で生合成される内因性物質であり、多くの内因性 PG 類と共通の経路を経て合成される。代謝においても血中（中性付近の pH）での加水分解により非酵素的に主代謝物である 6-keto-$PGF_{1\alpha}$に代謝されるほか、15-プロスタグランジンデヒドロゲナーゼ（15-PGDH）、Δ^{13}還元酵素及び β、ω/ω-1 酸化過程を共有する。よって、主たる代謝臓器は特定できず、血漿中及び生体内の種々の臓器・組織で代謝される。以下にヒト及び動物での PGI_2 の推定代謝経路を示す。



PGI_2の推定代謝経路

なお、ヒトでの代謝物として、M1、M2、M3、M6、N1、N2、N3、N5、N7、P1、P2、P3、P4 及び PGI_2（未変化体）の 14 種類が認められている。

略号・由来 化学名（代謝物は略式名称）	構造式	略号・由来 化学名（代謝物は略式名称）	構造式
PGI_2・原薬 (5Z,9α,11α,13E,15S)-6, 9-epoxy-11,15-dihydroxyprosta-5,13-dienoe		略号なし・代謝物 6-keto-PGE_1	
M1・代謝物 6-keto-$PGF_{1\alpha}$		M2・代謝物 2,3-dinor-6-keto-$PGF_{1\alpha}$	
M3・代謝物 2,3-dinor-20-hydroxy-6-keto-$PGF_{1\alpha}$		M4・代謝物 2,3-dinor-19-hydroxy-6-keto-$PGF_{1\alpha}$	
M5・代謝物 2,3-dinor-6,19-diketo-$PGF_{1\alpha}$		M6・代謝物 2,3,19,20-tetranor-6-keto-$PGF_{1\alpha}$-18-carboxylic acid	
N1・代謝物 6,15-diketo-13,14-dihydro-$PGF_{1\alpha}$		N2・代謝物 2,3-dinor-6,15-diketo-13,14-dihydro-$PGF_{1\alpha}$	
N3・代謝物 2,3-dinor-6,15-diketo-13,14-dihydro-20-hydroxy-$PGF_{1\alpha}$		N4・代謝物 2,3-dinor-6,15-diketo-13,14-dihydro-19-hydroxy-$PGF_{1\alpha}$	
N5・代謝物 2,3-dinor-6,15-diketo-13,14-dihydro-$PGF_{1\alpha}$-20-carboxylic acid		N6・代謝物 2,3-dinor-6,15,19-triketo-13,14-dihydro-$PGF_{1\alpha}$	
N7・代謝物 2,3,19,20-tetranor-6,15-diketo-13,14-dihydro-$PGF_{1\alpha}$-18-carboxylic acid		O・代謝物 γ-lacton of 2,3,4,5,6-pentanor-$PGF_{1\alpha}$	
P1・代謝物 2,3-dinor-13,14-dihydro-6-keto-$PGF_{1\alpha}$		P2・代謝物 2,3-dinor-13,14-dihydro-6-keto-$PGF_{1\alpha}$-20-carboxylic acid	
P3・代謝物 2,3,19,20-tetranor-13,14-dihydro-6-keto-$PGF_{1\alpha}$-18-carboxylic acid		P4・代謝物 γ-lacton of 2,3,19,20-tetranor-13,14-dihydro-6-keto-$PGF_{1\alpha}$-18-carboxylic acid	

1）健康成人男子 1 例に ^{3}H-PGI$_2$ を約 1ng/kg/分で 10 時間持続静脈内投与後の血漿中代謝物は、回収された放射能（血漿中総放射能の 22%）のうち、42%が 6-keto-PGF$_{1\alpha}$、17%が 2,3-dinor-6,15-diketo-13,14-dihydro-PGF$_{1\alpha}$ 又は 2,3-dinor-6,15-diketo-13,14-dihydro-PGF$_{1\alpha}$-20-carboxylic acid であった[22]。
また、健康成人男子 4 例に PGI$_2$ を 8ng/kg/分で 1 時間持続静脈内投与し、血漿中の 6-keto-PGE$_1$ 濃度を測定した。投与終了時における血漿中の 6-keto-PGE$_1$ 濃度は投与前と同様に定量限界（30pg/mL）以下であった[23]。
2）イヌに ^{3}H-PGI$_2$（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$_{1\alpha}$ であった[24]。

（2）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

閉塞性動脈硬化症の患者 5 例に PGI$_2$ を 5ng/kg/分で 2 日間持続静脈内投与し、投与前、投与終了時及び投与終了後 5 日目の肝薬物代謝酵素活性について検討した結果、投与終了時の血漿中アンチピリン（関与酵素：CYP1A2、2C9、2E1、3A4）半減期は投与前に比べ 23%短縮し、尿中 D-グルカル酸（関与酵素：CYP2B6、3A4）量は 79%増加した[25]。以上のことから、本剤が影響を及ぼす可能性のある分子種として、CYP1A2、2B6、2C9、2E1 及び 3A4 等が考えられる。
しかしながら、本試験において 2 日間持続静脈内投与終了後 5 日目にはアンチピリン半減期及び尿中 D-グルカル酸排泄量ともに投与前値に回復したこと、また、ラットでの検討において 24 時間持続静脈内投与では肝ミクロソーム総蛋白含量及びアンチピリンクリアランスに影響が示唆されたものの有意な変化ではなく、7 日間持続静脈内投与では P450 含量、肝ミクロソーム総蛋白含量及びアンチピリンクリアランスのいずれに対しても影響が認められなかった[26]ことから、本剤投与により肝薬物代謝酵素活性の誘導が示唆されるものの、その影響は一時的であると考えられる。

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

（4）代謝物の活性の有無及び比率

本剤の主代謝物である 6-keto-PGF$_{1\alpha}$ は、本剤と比較し極めて弱い血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用しか認められなかった[8, 12, 13]。

（5）活性代謝物の速度論的パラメータ

「1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

6. 排泄

（1）排泄部位及び経路

主に腎臓

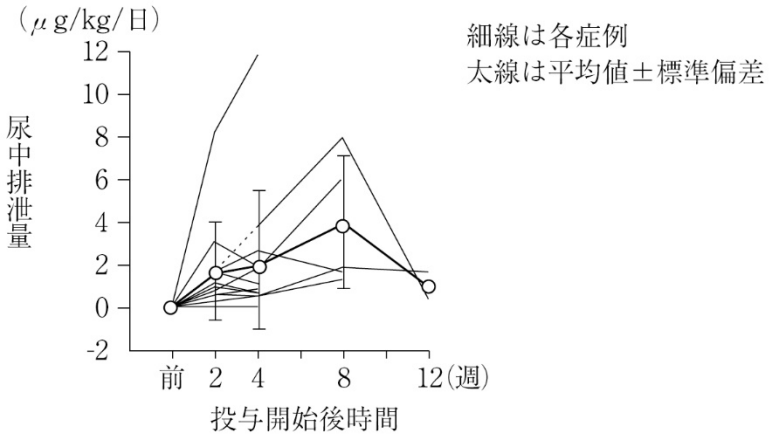
（2）排泄率

1）（外国人における成績）
健康成人男子 3 例に ^{3}H-PGI$_2$ を約 4ng/kg/分で 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 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[27]。

平均値

排泄率（投与量に対する%）						
尿（n=3）						糞（n=3）
1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5～7 日目	合計	1～7 日目
73.6	6.4	1.3	0.2	0.2	81.7	3.7

2）特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、継続投与期に移行し得た 15 例について、本剤投与開始前、開始後 2、4、8 及び 12 週目の 2,3-dinor-6-keto-$PGF_{1\alpha}$（24 時間蓄尿）を可能な場合のみ測定した。投与速度は患者の病態により 2.6～10ng/kg/分（採血時の本剤平均投与速度 5.6ng/kg/分）の範囲で途中変更した。
尿中 2,3-dinor-6-keto-$PGF_{1\alpha}$の体重当りの 1 日排泄量は、投与前 0.020μg/kg/日、2 週目 1.73μg/kg/日、4 週目 2.21μg/kg/日、8 週目 3.83μg/kg/日、12 週目 1.00μg/kg/日と下図のように推移した。症例毎の変動が大きかったが、特に蓄積性を示す傾向はみられなかった[2)]。



尿中 2,3-dinor-6-keto-$PGF_{1\alpha}$の体重当りの 1 日排泄量

（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
（1）腹膜透析
該当資料なし

（2）血液透析
該当資料なし
（「1. 血中濃度の推移・測定法　（3）臨床試験で確認された血中濃度　3）ヒトにおける検討　d）腎障害者での薬物動態」の項参照）

（3）直接血液灌流
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 本剤は常に静注用フローラン専用溶解液のみで溶解し、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]

（解説）

1.1 本剤は血管拡張による降圧作用を有し、国内臨床試験でこれらの副作用が高頻度にみられた。また、致命的な転帰をたどることがある。（「8. 副作用」の項　表 2 中　症例番号 12、17 参照）

1.2.1 他剤を配合・混注した場合、pH 低下により有効成分の安定性が損なわれることが予測され、投与量不足による原疾患増悪のおそれがある。
また、本剤は、厳重な微量用量の管理を要する製剤であり同一ラインからの混合を避ける必要がある。

1.2.2 国内では報告されていないが米国添付文書で警告に記載されている（NYHAⅢ度の特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症患者 1 例は本剤投与中止による死亡と判断された）。

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］

（解説）

2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

2.2 本剤の血管拡張作用により体血圧が急激に低下しショック状態に陥ることが考えられる。このような患者に対しては、まずカテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定した段階で本剤の投与を検討すること。

2.3 慢性うっ血性心不全、肺水腫等の重篤な左心機能障害のある患者では、本剤の血管拡張作用により病態をさらに悪化させるおそれがあり、国内臨床試験においても過度の血圧低下やこれに伴う致命的副作用が報告されている。

2.4 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。

2.5 外国で用量設定期に 1 例報告されており、肺静脈閉塞を有する患者では、本剤投与により肺循環血流量が増加することで肺水腫を増悪させるおそれがある。

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。

8.2 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。

8.3 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うこと。［11.1.3 参照］

8.4 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うこと。［11.1.4 参照］

（解説）

8.1 重篤な疾患である肺高血圧症の患者が対象であり、病態の変化及び副作用への適切な対応が重要である。

8.2 本剤は末梢静脈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を行うため、感染又は敗血症の発現に注意を要する。感染症や敗血症はときに致死的な事象が発現する危険性もあることから、注射部位を常に清潔に保つよう十分に注意すること。

8.3 国内外において、甲状腺機能亢進症の報告が集積されたことから記載した。

8.4 本剤を含むエポプロステノール製剤の投与により、重篤な出血を惹起するレベルまで血小板数が減少した症例が報告されている。

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］

（解説）

9.1.1 全肺血管抵抗が高度に上昇した病態を示す肺高血圧症の末期と考えられる患者は、心機能も著しく低下しており、本剤の投与による重大な副作用発現の可能性が高いと考えられる。また、国内臨床試験で死亡に至った症例が報告されている。

9.1.2 本剤を低血圧の患者に投与するとさらに血圧が低下し、場合によっては低血圧によるショック状態に陥るおそれもある。
9.1.3 外国で用量設定期に肺水腫が増悪した患者が 1 例報告されており、肺静脈閉塞を有する患者では、本剤投与により肺循環血流量が増加することで肺水腫を増悪させるおそれがある。

(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。

（解説）
国内では妊婦に対する使用経験はなく、外国でも安全性は確立していない。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　4. 分布　(2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照）

(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。

（解説）
本剤の乳汁中移行に関する成績はないが、類薬（ベラプロストナトリウム）で動物における乳汁移行が知られている。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
国内臨床試験では小児に対する使用経験はなく、外国でも安全性は確立していない。

(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。

（解説）
肺高血圧症患者では、心機能が低下しているが、一般的に高齢者ではさらに心機能が低下していることが考えられる。また、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症を対象とする国内臨床試験でも重大な副作用〔「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　8. 副作用」の項　表 2 中　症例番号 4（血圧低下、尿量減少）参照〕が発現している。

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。

（解説）

現時点において上記に関する文献又は症例報告はないが、これらの薬剤と併用した場合、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用が増強され、過度に血圧が低下したり、出血の危険性を増大させるおそれがある。

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
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

（解説）

ジゴキシンを服用中の重度うっ血性心不全患者（30 例）におけるジゴキシンの薬物動態に対するエポプロステノールの影響を検討した試験成績[28]及びジゴキシン、エポプロステノール併用症例における副作用発現症例より、「相互作用－併用注意」の項にジゴキシンとの相互作用に関して記載した。

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）
［8.3 参照］
11.1.4 血小板減少（8.6%）
［8.4 参照］

（解説）
11.1.1 国内臨床試験において、重篤と判断された血圧低下、徐脈、意識消失、低血圧性ショック状態、尿量減少の副作用が 4 例で報告されている。患者の観察を十分に行い、万一過度の血圧低下等の異常が認められた場合には本剤の減量又は投与中止（「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」の項 1.2.2 参照）に加え、輸液やカテコールアミン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
11.1.2 外国で用量設定期に肺水腫が増悪した患者が 1 例報告されており、肺静脈閉塞を有する患者では、本剤投与により肺循環血流量が増加することで肺水腫を増悪させるおそれがある。
11.1.3 国内外において、甲状腺機能亢進症の報告が集積されたことから記載した。
11.1.4 本剤を含むエポプロステノール製剤の投与により、重篤な出血を惹起するレベルまで血小板数が減少した症例が報告されている。

(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

（解説）

本剤投与中にこれらの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 分以上の間隔をおいて 2ng/kg/分ずつ減量すること（「Ⅴ. 治療に関する項目　2. 用法及び用量　(1) 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 分以上の間隔をおいて 1～2ng/kg/分ずつ減量すること。

＜参考＞

1）国内臨床試験（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を対象とする国内臨床試験において、発現した副作用を表 1、重篤と判断された副作用発現症例一覧を表 2 及び臨床検査値の変動を表 3 に示す[2)]。

表 1　副作用

症状	用量設定期	継続投与期	症状	用量設定期	継続投与期
頭痛	6		失神発作	1	
潮紅	5		動悸	1	
嘔気・嘔吐	3		呼吸困難	1	
血圧低下	3		全身倦怠感	1	
徐脈	2		手のしびれ	1	
息切れ・息苦しい	2		静脈炎（注射部位：腕、血管痛を伴う）		1
心窩部不快感	1				
腹痛	1				
尿量減少	1		発現件数	32 件	1 件
意識消失（意識喪失）	1		発現例数（%）	13 例（65%）	1 例（5%）
意識障害	1		総発現件数	33 件	
ショック（低血圧）	1		総発現例数（%）	14 例（70%）	

特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症治療のためには本剤を可能な限り増量させる必要があり、用量設定の過程では多くの副作用が認められた。副作用を認めた 14 例中 13 例が投与開始日の用量設定期に発現した。副作用で頻度が最も高かった症状は本剤の血管拡張作用によると考えられる頭痛と潮紅で、次いで多かった症状は嘔気・嘔吐及び血圧低下であった。これらの症状の多くは軽度～中等度で、減量等の処置により消失した。

副作用のうち重篤であると判断されたのは表 2 に示した 4 例で、このうち 3 例は本剤の減量又は中止等の処置により回復したが、1 例は回復せず死亡に至った。本症例は特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の末期で非常に重篤な状態にあり、他に治療法がなかった症例であるが、治験総括医師と中央委員会で検討した結果、本剤の対象として選択すべきではなかったと判断された。
また、表 3 に示すように臨床検査値で本剤に関連すると考えられた異常変動はみられなかった。なお、本剤の薬理作用と関連するプロトロンビン時間については、本剤の投与前後でわずか 0.4 秒の増加であり、抗凝固薬や抗血小板薬の併用による影響もみられなかった。また、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の診断に関連する項目として、免疫学的検査も行ったが、それらの項目にも投与後の異常変動はみられず、いずれの項目も投与前後で有意な変動は認められなかった。

表 2　重篤と判断された副作用発現症例一覧

症例番号	性別・年齢	合併症既往歴	NYHA	心不全重症度	併用薬	開始前の血行動態	副作用	発現用量(ng/kg/分)	発現日	程度	処置	転帰	持続時間	本剤との関連性
4	女・72歳	好酸球増多症 アレルギー性鼻炎 クリプトコッカス髄膜炎	Ⅱ	Ⅱ	フロセミド スピロノラクトン ジゴキシン	血圧 122/70mmHg 肺動脈圧 75/25mmHg 心拍出量 2.31l・min^{-1} 全肺血管抵抗 18.2mmHg・l^{1}・min	血圧低下 尿量減少	10	1日目 1日目	中等度 中等度	中止 中止	消失 消失	5時間 5時間	関係あり 関係あり
	経過・処置、担当医コメント：1日目 10ng/kg/分に増量後嘔気が出現し、血圧も低下した。8ng/kg/分に減量後少し症状は改善した。心カテ終了後 4ng/kg/分で経過観察したが、7時間の尿量は 100cc だけで血圧も 90mmHg と低かったため、輸液したうえフロセミド 20mg を静注したところ血圧が 70mmHg に低下した。投与開始 9 時間後に本剤の投与を中止し、その後塩酸ドブタミンの点滴を行い自覚症状や低血圧、尿量減少は消失した。													
12	男・26歳	アトピー性皮膚炎	Ⅳ	Ⅳ	リマプロストアルファデクス スピロノラクトン メチルジゴキシン 塩酸ジルチアゼム 酸素吸入	血圧（収縮期） 96mmHg（触） 血圧（拡張期） — 肺動脈圧 197/109mmHg 心拍出量 2.06l・min^{-1} 全肺血管抵抗 67.5mmHg・l^{1}・min	意識消失（意識喪失） 徐脈	2 2	1日目 1日目	重度 重度	中止 中止	死亡	— —	関係あり 関係あり
	経過・処置、担当医コメント：発症後 12 年を経ており、NYHA Ⅳ 度、肺動脈圧は 180～200/100 台と end stage にあったと思われる。持続酸素療法にて約 1 年間小康を保っていたが、再び右心不全が著明となり他に治療法はなかった。本剤にて急変したのは体血圧も低下したためと思われるが、本剤に限らず血管拡張剤であればすべての薬で同様の結果を招いたと思われる。													
17	男・27歳	なし	Ⅳ	Ⅳ	酸素吸入	血圧 98/69mmHg 肺動脈圧 102/45mmHg 心拍出量 2.40l・min^{-1} 全肺血管抵抗 26.3mmHg・l^{1}・min	ショック（低血圧） 徐脈 意識障害	8 8 8	1日目 1日目 1日目	重度 中等度 中等度	減量他 減量他 減量他	消失 消失 消失	15分間 1～2分間 1～2分間	関係あり 関係あり 関係あり
	経過・処置、担当医コメント：用量設定期 6→8ng/kg/分に増量後まもなく血圧低下が著明となり、40mmHg まで低下しショック状態となった。著しい徐脈（HR40/分）と意識消失、眼球上転を伴ったが、ドパミン、イソプロテレノール等の使用と本薬の減量で速やかに回復させることができた。ドパミンは本薬を中止することなく約 10 日後に中止できた。本症例は当院入院以前に失神をくり返しており重症度の極めて高い症例と考えられ、従来の血管拡張剤を用いても今回と同様のことが起こり得たと考えられることから本剤に特有な副作用とは言えない。													
23	女・52歳	なし	Ⅱ	Ⅱ	ニコランジル ワルファリンカリウム テプレノン	血圧 110/50mmHg 肺動脈圧 46/24mmHg 心拍出量 4.13l・min^{-1} 全肺血管抵抗 8.0mmHg・l^{1}・min	血圧低下	2	1日目	重度	中止	消失	0.2時間	関係あり
	経過・処置、担当医コメント：2ng/kg/分で投薬開始した直後に体血圧低下（88/40）、呼吸困難等出現し投薬中止した。その後 30 分以内に副作用は消失したが、回復にはカテコールアミン薬、酸素投与、硫酸アトロピン投薬等を必要とした。													

注）：症例 17 は 12 週目に有用と判定された。担当医師は本剤の投与中止によるリスクが高いと判断してその後も 1 年 8 ヵ月にわたって継続投与したが、原疾患の進行とそれによる右心不全の悪化により死亡した。

表 3　臨床検査値の変動

検査項目（単位）				投与前		2 週間後		4 週間後		8 週間後		12 週間後	
				n	平均値	n	平均値	n	平均値	n	平均値	n	平均値
血液学的検査	赤血球		（×10^4/mm^3）	20	464.1	15	444.9	13	448.8	6	445.8	2	501.5
	白血球		（/mm^3）	20	5935.0	15	5052.7	13	5339.2	6	5283.3	2	5050.0
	白血球分画	好中球	（%）	19	58.0	12	57.0	12	57.6	5	55.1	2	58.3
		好塩基球	（%）	19	0.9	12	0.8	12	0.7	5	0.5	2	0.7
		好酸球	（%）	19	2.4	12	2.7	12	2.8	5	6.5	2	2.3
		単球	（%）	19	6.8	12	6.5	12	5.9	5	6.5	2	5.2
		リンパ球	（%）	19	31.2	12	32.8	12	32.4	5	30.7	2	33.1
	ヘモグロビン		（g/dL）	20	14.0	15	13.5	13	13.4	6	14.0	2	15.2
	ヘマトクリット		（%）	20	42.3	15	40.8	13	41.0	6	41.6	2	45.7
	血小板数		（×10^4/mm^3）	20	16.7	15	18.7	13	17.3	6	20.0	2	19.2
血液生化学的検査	AST（GOT）		（U）	20	31.2	15	37.4	13	36.9	6	21.7	2	12.0
	ALT（GPT）		（U）	20	25.6	15	38.1	13	39.1	6	18.0	2	11.0
	γ-GTP		（U）	20	87.1	14	120.6	11	101.9	5	95.0	1	47.0
	Al-P（IU）		（U）	9	223.4	6	311.8	5	327.2	0	—	0	—
	Al-P（BL）		（U）	2	3.3	2	2.7	2	2.4	2	2.2	1	2.8
	Al-P（SMAC）		（U）	7	107.3	6	106.3	5	116.0	3	132.3	0	—
	LDH		（U）	20	362.8	15	330.0	13	315.6	6	289.3	2	291.0
	総蛋白		（g/dL）	20	6.5	15	6.8	13	6.8	6	6.7	2	6.8
	γ-グロブリン		（%）	16	21.6	5	24.6	5	24.4	2	19.4	1	16.5
	総ビリルビン		（mg/dL）	20	1.5	15	1.3	13	1.1	6	1.3	2	1.8
	CPK		（U）	19	67.2	15	43.7	13	42.9	6	51.5	2	44.5
	総コレステロール		（mg/dL）	20	148.3	15	157.7	13	162.1	6	154.0	2	164.5
	トリグリセリド		（mg/dL）	19	96.7	13	88.2	12	97.3	5	91.0	1	143.0
	尿酸		（mg/dL）	20	6.4	15	5.3	13	5.2	6	5.4	2	6.9
	BUN		（mg/dL）	20	17.2	15	13.1	13	13.2	6	13.1	2	16.8
	クレアチニン		（mg/dL）	20	0.9	15	0.8	13	0.8	6	0.8	2	1.0
	電解質	Na	（mEq/dL）	20	140.4	15	140.8	13	139.9	6	140.2	2	141.2
		K	（mEq/dL）	20	4.1	15	4.2	13	4.0	6	3.9	2	3.9
		Cl	（mEq/dL）	20	106.0	15	104.9	13	104.2	6	106.8	2	103.5
	空腹時血糖		（mg/dL）	20	84.3	11	86.2	9	82.0	4	77.0	1	94.0

2）米国臨床試験[29)]

（外国人における成績）

a）用量設定期の有害事象

臨床試験の初期において、本剤は患者が不耐症状に至るまで 2ng/kg/分ずつ増量して投与された。最も多くみられた有害事象及び増量を制限する有害事象は、一般に本剤の主たる薬理作用である血管拡張作用に関連していた。

投与開始時及び用量設定期に 1%以上の患者でみられた有害事象を表 4 に示した。

総症例 391 例中、報告された主な有害事象（副作用）は潮紅（58%）、頭痛（49%）、嘔気・嘔吐（32%）、低血圧（16%）であった。

表 4　用量設定期の有害事象

有害事象 （頻度 1%以上）	発現率（%） （n=391）
潮紅	58
頭痛	49
嘔気／嘔吐	32
低血圧	16
不安、神経過敏、激越	11
胸痛	11
めまい	8
徐脈	5
腹痛	5
筋骨格痛	3
呼吸困難	2
背痛	2
発汗	1
消化不良	1
感覚鈍麻／異常感覚	1
頻脈	1

b）継続投与期の有害事象

本剤の薬理作用のいくつかは特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び強皮症関連病態に伴う肺高血圧症の臨床上の特徴に類似しており、原疾患によるものと本剤に起因するものとを判別することは難しい。おのおのの比較試験において本剤併用投与群と既存療法のみの群との間に 10%以上の発現頻度の差が認められた有害事象を表 5 と表 7 に、それぞれの群における報告されたその他の有害事象を表 6 と表 8 に示す。

表 5　因果関係に関わらず、本剤併用投与群及び既存療法のみの群の間で 10%以上の頻度の差で発現した有害事象（特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症）

有害事象	本剤併用投与群（%）（n=52）	既存療法のみの群（%）（n=54）
本剤併用投与群により高頻度で発現		
全身症状		
悪寒/発熱/敗血症/インフルエンザ様症状	25	11
循環器系		
頻脈	35	24
潮紅	42	2
消化器系		
下痢	37	6
嘔気/嘔吐	67	48
筋骨格系		
顎痛	54	0
筋肉痛	44	31
不特定の筋骨格系の痛み	35	15
神経系		
不安/神経過敏/振戦	21	9
めまい	83	70
頭痛	83	33
感覚鈍麻、感覚過敏、異常感覚	12	2
既存療法のみの群により高頻度で発現		
循環器系		
心不全	31	52
失神	13	24
ショック	0	13
呼吸器系		
低酸素症	25	37

表 6　因果関係に関わらず、本剤併用投与群及び既存療法のみの群の間で 10%未満の頻度の差で発現した有害事象（特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症）

有害事象	本剤併用投与群（%）（n=52）	既存療法のみの群（%）（n=54）
全身症状		
無力症	87	81
循環器系		
狭心症	19	20
不整脈	27	20
徐脈	15	9
上室性頻脈	8	0
蒼白	21	30
チアノーゼ	31	39
心悸亢進	63	61
脳血管障害	4	0
出血	19	11
低血圧	27	31
心筋虚血	2	6
消化器系		
腹痛	27	31
食欲不振	25	30
腹水	12	17
便秘	6	2

有害事象	本剤併用投与群 （%）（n=52）	既存療法のみの群 （%）（n=54）
代謝系		
浮腫	60	63
低カリウム血症	6	4
体重減少	27	24
体重増加	6	4
筋骨格系		
関節痛	6	0
骨痛	0	4
胸痛	67	65
神経系		
錯乱	6	11
痙攣	4	0
うつ症状	37	44
不眠	4	4
呼吸器系		
咳の増加	38	46
呼吸困難	90	85
鼻出血	4	2
胸水	4	2
皮膚		
瘙痒	4	0
発疹	10	13
発汗	15	20
感覚器		
弱視	8	4
視力異常	4	0

表 7　因果関係に関わらず、本剤併用投与群及び既存療法群のみの群の間で 10%以上の頻度の差で発現した有害事象（強皮症関連病態に伴う肺高血圧症）

有害事象	本剤併用投与群 （%）（n=56）	既存療法のみの群 （%）（n=55）
本剤併用投与群により高頻度で発現		
循環器系		
潮紅	23	0
低血圧	13	0
消化器系		
食欲不振	66	47
嘔気/嘔吐	41	16
下痢	50	5
筋骨格系		
顎痛	75	0
疼痛/首の痛み/関節痛	84	65
神経系		
頭痛	46	5
皮膚および付属器		
皮膚潰瘍	39	24
湿疹/発疹/蕁麻疹	25	4
既存療法においてより高頻度で発現		
循環器系		
チアノーゼ	54	80
蒼白	32	53
失神	7	20

有害事象	本剤併用投与群 （%）（n=56）	既存療法のみの群 （%）（n=55）
消化器系		
腹水症	23	33
逆流性食道炎/胃炎	61	73
代謝系		
体重減少	45	56
神経系		
めまい	59	76
呼吸器系		
低酸素症	55	65

表 8　因果関係に関わらず、本剤併用投与群及び既存療法群のみの群の間で 10%未満の頻度の差で発現した有害事象（強皮症関連病態に伴う肺高血圧症）

有害事象*	本剤併用投与群 （%）（n=56）	既存療法のみの群 （%）（n=55）
全身症状		
無力症	100	98
出血/注射部位出血/直腸出血	11	2
感染症/鼻炎	21	20
悪寒/発熱/敗血症/インフルエンザ様症状	13	11
血液およびリンパ系		
血小板減少症	4	0
循環器系		
心不全/右心室不全	11	13
心筋梗塞	4	0
心悸亢進	63	71
ショック	5	5
頻脈	43	42
末梢血管障害	96	100
血管障害	95	89
消化器系		
腹部膨大	4	0
腹痛	14	7
便秘	4	2
膨満	5	4
代謝系		
浮腫/末梢浮腫/性器浮腫	79	87
高カルシウム血症	48	51
高カリウム血症	4	0
口渇	0	4
筋骨格系		
関節炎	52	45
背痛	13	5
胸痛	52	45
脚の痙攣	5	7
呼吸器系		
咳の増加	82	82
呼吸困難	100	100
鼻出血	9	7
咽頭炎	5	2
胸水	7	0
肺炎	5	0
気胸	4	0
肺浮腫	4	2
呼吸器障害	7	4
副鼻腔炎	4	4

有害事象*	本剤併用投与群 （%）（n=56）	既存療法のみの群 （%）（n=55）
神経系		
不安/運動過剰症/神経過敏/振せん	7	5
抑うつ症/精神病性抑うつ症	13	4
感覚過敏/感覚鈍麻/異常感覚	5	0
不眠症	9	0
眠気	4	2
皮膚および付属器		
結合組織病	82	84
そう痒	4	2
発汗	41	36
泌尿器系		
血尿	5	0
尿路感染症	7	0

*どちらかの投与群で 2 例以上の患者で起こった有害事象

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。

（解説）

本剤を予期せず過量投与した症例が国内外より集積された。これらの症例を分析し、処置方法を記載した。

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、常に静注用フローラン専用溶解液のみで溶解し、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 調製濃度と必要バイアル数

静注用フローラン専用溶解液を用い、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）	静注用フローラン専用溶解液（50mL）バイアル数（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

14.1.3 注射液の調製手順

（1）アルコール綿を用いてバイアルのゴム栓を消毒する。

（2）静注用フローラン専用溶解液に添付された専用ベンティッドアダプターを、静注用フローラン専用溶解液のバイアルに取り付ける。

（3）専用ベンティッドアダプターに注射筒を接続する。

（4）注射筒内に静注用フローラン専用溶解液を全て吸引する。

（5）注射筒から専用ベンティッドアダプターを取り外し、注射針を取り付ける。

（6）凍結乾燥品のバイアルのゴム栓を消毒した後に、注射筒内の静注用フローラン専用溶解液を本バイアルに注入し、溶解させる。

（7）（6）の薬液をもとの注射筒に全て吸引する。

（8）複数の凍結乾燥品のバイアルを用いる必要がある場合は（6）、（7）の手順を繰り返し、注射液の濃度が適切となるよう薬液を調製する。

14.1.4 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。

14.1.5 静注用フローラン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こと。

14.1.6 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（2～8℃）すること。

14.1.7 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。

14.1.8 静注用フローラン専用溶解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。

14.1.9 調製後溶液は投与開始前の冷蔵保存の有無に関わらず、以下の設定温度毎に規定された時間内で投与を終了すること。また、投与中も遮光することが望ましい。

設定温度	投与終了までの時間
25℃以下	72 時間以内
30℃以下	48 時間以内
35℃以下	24 時間以内
40℃以下	12 時間以内

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、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、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ので、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ので、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。

（解説）

14.1.1 他剤を配合・混注した場合、pH 低下により有効成分の安定性が損なわれることが予測され、投与量不足による原疾患増悪のおそれがある。また、本剤は、厳重な微量用量の管理を要する製剤であり同一ラインからの混合を避ける必要がある。

14.1.2 静注用フローラン専用溶解液を用い、表を参考に調製すること。

14.1.3 注射液調製時に生じる溶解液の液漏れ防止及び調製時の利便性を勘案し、静注用フローラン専用ベンティッドアダプターを製品に同梱している。同アダプターを用いた注射液の調製手順を記載した。

14.1.4 無色澄明に溶解していない場合は、本剤の有効成分であるエポプロステノールの有効濃度が確保できない可能性がある。

14.1.5 専用溶解液には保存剤を含まないため、開栓後の専用溶解液の残液は使用しないこと。

14.1.6 エポプロステノールは熱に対して分解しやすいため、調製後すぐに投与開始しない場合には溶液を冷蔵保存すること。

14.1.7 本剤の有効成分であるエポプロステノールは化学的に不安定であるため、規定された時間を超過して冷蔵保存しないこと。

14.1.8 専用溶解液及び調製後溶液を凍結した場合の安定性のデータはないが、本剤の安定性を考慮して、凍結は行わないこと。また、溶解後も使用しないこと。

14.1.9 本剤の溶解後の安定性試験の結果より、設定温度毎に規定された時間内で投与を終了する必要があることが示された。また、本剤は光に対しても不安定であることから、投与中においても遮光すること。

14.1.10 本剤の溶解後の安定性試験の結果より、設定温度毎に規定された時間を超過した溶液の残液は使用しないこと。

14.2.1 本剤の有効成分であるエポプロステノールは中性から酸性条件下では速やかに加水分解される極めて不安定な物質であることから、経口投与は不適である。また、体循環中での分解、代謝が速く半減期が非常に短いため、肺における効果を発現する為には静脈内投与が必要である。

14.2.2 温度変化によりチューブ内で薬液に気泡が発生することがある。静脈内に気泡が注入されることを防ぐため、フィルターを接続すること。

14.2.3 調製後溶液の pH は高く、本剤使用中に薬液が血管外に漏れると組織障害を起こす可能性が考えられるため、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与を行うこと。

14.2.4 本剤は持続的に静注投与を行うため、継続投与期になると静脈炎や血管痛などの注射部位の炎症反応が発現する可能性があり、放置すると血管の脆弱化等がみられその部位からの注射が出来なくなるおそれがある。注射部位に何らかの異常が認められた場合は、注射部位を変更するなどの処置を行うこと。

14.2.5 本剤の血漿中濃度半減期（健康成人：6.3 分[15)]）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したり、注射部位を変更する際に、本剤の有効成分であるエポプロステノールの血漿中濃度が低下するおそれがある。注射液の新たなセット、注射部位の変更が速やかに行われない場合、突然の本剤の投与中止によりリバウンド（肺高血圧症状の増悪）を起こすおそれがあることから、これらの作業は速やかに行うこと。

14.2.6 本剤は精密持続点滴装置を用いて投与されるが、その取り扱いには正確な操作の習得と経験が必要と考えられる。また、使用前に精密持続点滴装置が故障していないか調べることが必要である。使用中に精密持続点滴装置の故障等によるトラブルが発生した場合に備えて注射液とともに予備を用意すること。

14.2.7 カテーテル閉塞は、血栓性閉塞、カテーテルの破損あるいは屈曲等のさまざまな理由で起こる可能性があり、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。本剤投与中は精密持続点滴装置のアラームや薬液容器内の残量等に注意し、カテーテル閉塞が疑われた場合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）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般症状、循環器系に対する作用及び消化器系に対する作用では、いずれも PGI_2 の薬理作用である顕著な降圧作用及びその二次的作用を示した以外は、臨床使用上問題となるような変化は認められなかった。

PGI_2 の一般薬理作用一覧表

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績 ［ ］内投与量 mg/kg
一般症状・中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス(6)	i.v.	0.003 0.03 0.3	［0.003］無作用 ［0.03］投与 5 分後　自発運動の減少、皮膚の潮紅（全例）、立毛（3 例）、眼裂の狭窄（2 例） 投与 15 分後　自発運動の減少(1 例) →いずれも投与 30 分後には正常に回復 ［0.3］投与 5 分後　自発運動の減少、皮膚の潮紅、呼吸数の減少（全例） 腹臥位（5 例）、立毛（4 例） 眼裂の狭窄（2 例） 投与 15 分後　皮膚の潮紅（全例） 自発運動の減少(3 例) →いずれも投与 30 分後には正常に回復
	自発運動量に及ぼす影響	マウス(6)	i.v.	0.003 0.03 0.3	［0.003、0.03］無作用 ［0.3］　投与直後より投与 15 分まで減少→正常に回復(投与 2 時間後までの総運動量には無影響)
	睡眠増強作用 (チオペンタール)	マウス(6)	i.v.	0.003 0.03 0.3	［0.003、0.03］無作用 ［0.3］　睡眠潜時を軽度に短縮する傾向 睡眠時間を有意に延長
	鎮痛作用 （Writhing 法）	マウス(6)	i.v.	0.003 0.03 0.3	無作用
	痙攣に及ぼす影響	マウス(6)	i.v.	0.003 0.03 0.3	抗痙攣作用：無作用 痙攣誘発作用：無作用
	体温に及ぼす影響	ラット(6)	i.v.	0.003 0.03 0.3	［0.003、0.03、0.3］対照群と比較して、低値がみられ、持続時間は用量依存性

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績 ［ ］内投与量 mg/kg
自律神経・平滑筋	摘出胃に及ぼす影響	ラット(4)	*in vitro*	10^{-9}、10^{-8} 10^{-7}、10^{-6}M	直接作用：10^{-6}M 以上で一過性の収縮 セロトニン収縮に対する作用：無作用
	摘出回腸に及ぼす影響	モルモット (4)	*in vitro*	10^{-9}、10^{-8} 10^{-7}、10^{-6}M	直接作用：10^{-8}M 以上で一過性の収縮（用量依存性） 自発運動には無影響 アセチルコリン、ヒスタミン、バリウム収縮に対する作用：無作用
	摘出輸精管に及ぼす影響	ラット(4)	*in vitro*	10^{-9}、10^{-8} 10^{-7}、10^{-6}M	直接作用：無作用 ノルエピネフリン収縮に対する作用：無作用
	摘出子宮に及ぼす影響	非妊娠 ラット(4)	*in vitro*	10^{-9}、10^{-8} 10^{-7}、10^{-6}M	無作用
		妊娠 ラット(4)			直接作用：無作用 オキシトシン収縮：無作用
呼吸・循環器系	呼吸に及ぼす影響	イヌ（3）	i.v.	0.003 0.03 0.3	［0.003、0.03、0.3］投与直後より一過性の呼吸数増加傾向 ［0.3］投与 5 分後に有意に増加（一過性）
	血圧に及ぼす影響				［0.003、0.03、0.3］投与中より用量に依存して低下 →［0.003］10 分後に回復、［0.03］30 分後までに有意に低下、［0.3］40 分後に回復
	心拍数に及ぼす影響				［0.003］投与直後に一過性の増加 ［0.03］ 投与直後より増加→15 分後には回復 ［0.3］ 投与 5 分後より増加→45 分後には回復
	血流量に及ぼす影響 （大腿動脈）				［0.003、0.03］投与直後に変動（増加あるいは減少）する傾向が認められた ［0.3］一過性の増加
	心電図に及ぼす影響				［0.003、0.03、0.3］R 波低下
消化器系	消化管輸送能に及ぼす影響 （炭末法）	マウス(6)	i.v.	0.003 0.03 0.3	［0.003、0.03、0.3］抑制傾向
	生体位胃運動に及ぼす影響	ラット(4)	i.v.	0.003 0.03 0.3	［0.003］軽度な弛緩（全例） →投与 5 分後にはほぼ回復 ［0.03］ 弛緩（全例）、自発運動の抑制及び一過性の収縮（2 例） →投与 10 分後にはほぼ回復 ［0.3］ 弛緩、自発運動の抑制（全例）及び一過性の収縮（1 例） →投与 10～30 分後にはほぼ回復
	生体位小腸運動に及ぼす影響	モルモット (4)	i.v.	0.003 0.03 0.3	［0.003、0.03、0.3］用量依存性の収縮 →［0.003］投与 2 分後には全例が回復 ［0.03］ 投与 5 分後に 1 例を除いて回復 ［0.3］ 2 例は投与 5 分後にほぼ回復、残りの 2 例の収縮は持続し、投与 30 分後にほぼ回復
尿量・電解質排泄に及ぼす影響		ラット(6)	i.v.	0.003 0.03 0.3	［0.003、0.03、0.3］無作用

(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

動物種等	投与経路/投与期間	投与量	試験結果
ラット	i.v./単回	0、0.0001、0.01、1、 35、50、70、84、100（mg/kg）	LD_{50}値：♂73.2mg/kg ♀62.3mg/kg
サル	i.v./2 週間 （隔日に1時間持続投与）	0、0.01、0.1、1（μg/kg/分） ［0、0.6、6、60（μg/kg/日）］	致死量：1μg/kg/分以上 ［60μg/kg/日以上］

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットの頸静脈内留置カテーテルによる静脈内 2 週間持続投与試験（0.056、0.18、0.56μg/kg/分）では、一過性の皮膚潮紅・流涙、身繕いの消失、体重増加抑制、直腸温の低下、血小板数の減少及び赤血球系比の低下がみられ、低用量では軽度の体重及び血小板数への影響がみられた。無毒性量は 0.056μg/kg/分以下であった。
2) イヌの頸静脈内留置カテーテルによる静脈内 1 ヵ月間持続投与試験（0.0125、0.04、0.125μg/kg/分）では、一過性の嘔吐・軟便・活動低下、皮膚温低下、摂餌量の減少を伴う体重減少、摂水量の軽度低下、血小板・白血球数の減少、血中カリウム濃度の減少、回結腸重積、回腸漿膜での出血、肺毛細血管床の巨核球数の増加がみられた。無毒性量は 0.0125μg/kg/分であった。
3) ラットの頸静脈内留置カテーテルによる静脈内 6 ヵ月間持続投与試験（0.028、0.09、0.28μg/kg/分）では、一過性の皮膚潮紅がみられ、無毒性量は 0.09μg/kg/分であった。
4) イヌの大腿静脈内留置カテーテルによる静脈内 6 ヵ月間持続投与試験（0.0125、0.04、0.125μg/kg/分）では、軟便、下痢、血便、血小板数の減少、消化管内の黒色内容物及び粘膜の微出血がみられたが、1 ヵ月間の回復試験期間中に回復した。無毒性量は 0.0125μg/kg/分であった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラットを用いた受胎能及び一般生殖能試験（10、30、100μg/kg/日）、周産期及び授乳期試験（同用量投与）では、親動物において鎮静、運動失調がみられたが、親動物の生殖能には影響はみられなかった。また F_1 出生児の受胎率に軽度の影響がみられたが、F_1 胎児の発生、F_1 出生児の発育・行動、及び F_2 出生児の生存にはいずれも影響はみられなかった。
2) ラット及びウサギを用いた催奇形性試験（1、10、100μg/kg/日）では催奇形性はみられなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験では、変異原性はみられなかった。

2) 代謝物の毒性

PGI_2 のヒトにおける主代謝物である 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ のマウスへの静脈内単回投与時の LD_{50} 値は 50mg/kg 以上であり、特記すべき所見はみられなかった。

サルの静脈内 1 日 1 時間投与による 2 週間投与（隔日に計 7 日間）試験（1μg/kg/分）でも、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ による影響はみられなかった。

3) 類縁物質の毒性

PGI_2 の類縁物質 113AU77、76AU77、149AU77、123AU78、174AU77 等（「Ⅳ．製剤に関する項目　12. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照）のマウスへの静脈内単回投与時の LD_{50} 値は、これらの化合物の溶解度に基づく投与可能最大量以上であり、臨床における曝露量の約 7 万倍以上であった。よって、これらの類縁物質がヒトに有害作用を及ぼす可能性は低いと考えられた。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：静注用フローラン 0.5mg　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）
静注用フローラン 1.5mg　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）
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

有効期間：3 年（組箱、ラベルに使用期限を記載）

3．貯法・保存条件

静注用フローラン：室温保存、遮光（外箱開封後）
静注用フローラン専用溶解液：室温保存

4．薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取扱い上の留意点について

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　11．適用上の注意」の項　14.1.6、14.1.7、14.1.8、14.1.9、14.1.10、14.2.1 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）

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　11．適用上の注意」の項　14.1.1、14.2.1、14.2.3、14.2.4、14.2.5、14.2.6、14.2.7 参照
患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

（3）調剤時の留意点について

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　11．適用上の注意」の項　14.1.4、14.1.5 参照

5．承認条件等

なし

6. 包装

〈静注用フローラン 0.5mg〉

1 バイアル（静注用フローラン専用溶解液 50mL×2 バイアル及び専用ベンティッドアダプター×2 添付）
5 バイアル

〈静注用フローラン 1.5mg〉

1 バイアル（静注用フローラン専用溶解液 50mL×2 バイアル及び専用ベンティッドアダプター×2 添付）
5 バイアル

〈静注用フローラン専用溶解液〉

5 バイアル（専用ベンティッドアダプター×5 添付）
（アルミキャップの色：静注用フローラン 0.5mg 青、静注用フローラン 1.5mg 赤）

7. 容器の材質

静注用フローラン：無色ガラスバイアル（ブチルゴム栓）
静注用フローラン専用溶解液：透明なプラスチック（シクロオレフィンポリマー製）バイアル（ブロモブチルゴム栓）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エポプロステノール静注用 0.5mg、エポプロステノール静注用 1.5mg
同　効　薬：ベラプロストナトリウム、セレキシパグ、トレプロスチニル、イロプロスト、ボセンタン水和物、アンブリセンタン、マシテンタン、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、リオシグアト

9. 国際誕生年月日

1981 年 3 月 18 日（英国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	静注用フローラン 0.5mg	静注用フローラン 1.5mg
製造販売承認年月日	1999 年 1 月 25 日	2001 年 3 月 15 日
承認番号	21100AMY00016	21300AMY00082

11. 薬価基準収載年月日

静注用フローラン 0.5mg：1999 年 4 月 9 日
静注用フローラン 1.5mg：2001 年 7 月 6 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

2004 年 6 月 22 日（効能又は効果追加）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知：2011 年 12 月 21 日

再審査結果内容：カテゴリーⅠ（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）

14. 再審査期間

10 年（1999 年 1 月 25 日～2009 年 1 月 24 日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

長期投与の可否：可

16. 各種コード

販　売　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
静注用フローラン 0.5mg	114061301	2190413F2024	640453084
静注用フローラン 1.5mg	114062001	2190413F3020	640453085
静注用フローラン 0.5mg（専用溶解液付）	103668801	2190413F1028	640432002
静注用フローラン 1.5mg（専用溶解液付）	114063701	2190413F4027	640453086
静注用フローラン専用溶解液	114064401	2190415A1020	640453083

17. 保険給付上の注意

特発性又は遺伝性肺動脈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。

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1） Cho MJ，et al.：Prostaglandins．1978；15（6）：943-954.
2） 国枝武義ほか：臨床医薬．1998；14（6）：1091-1119.
3） 社内資料：国内臨床試験
4） 国枝武義ほか：Prog Med．2003；23（11）：3011-3022.
5） Barst RJ，et al.：N Engl J Med．1996；334（5）：296-301.
6） 社内資料：海外臨床試験
7） 国枝武義：ICUとCCU．1997；21（5）：451-457.
8） Macdermot J，et al.：Eur J Pharmacol．1981；75（2-3）：127-130.
9） Tateson JE，et al.：Prostaglandins．1977；13（3）：389-397.
10） Perlman MB，et al.：J Appl Physiol．1986；60（2）：546-553.
11） Prielipp RC，et al.：Crit Care Med．1991；19（1）：60-67.
12） Armstrong JM，et al.：Br J Pharmacol．1978；62（1）：125-130.
13） Whittle BJR，et al.：Prostaglandins．1978；16（3）：373-388.
14） 安藤泰彦：臨床検査．1996；40（11）：195-197.
15） Lucas FV，et al.：Thromb Res．1986；43：379-387.
16） Skrinska VA，et al.：J Lab Clin Med．1986；107（3）：187-193.
17） Myatt L，et al.：Clinical Pharmacology of Prostacyclin（Lewis PJ，et al. ed.）Raven Press，New York．1981；25-35.
18） Ylikorkala O，et al.：Prostaglandin and Medicine．1981；6：427-436.
19） Smith MC，et al.：Am J Med．1982；73：669-678.
20） Pifer DD，et al.：Prostaglandins．1981；21（2）：165-175.
21） Taylor BM，et al.：J Pharmacol Exp Ther．1980；214（1）：24-30.
22） Rosenkranz B，et al.：Clin Pharmacol Ther．1981；29（3）：420-424.
23） Jackson EK，et al.：J Pharmacol Exp Ther．1982；221（1）：183-187.
24） Taylor BM，et al.：J Pharmacol Exp Ther．1983；224（3）：692-698.
25） Gachayi B，et al.：Prostaglanding Leukotrienes Medicins．1984；14：137-138.
26） Carlton LD，et al.：Prostaglandins．1995；50：341-347.
27） Brash AR，et al.：J Pharmacol Exp Ther．1983；226（1）：78-87.
28） Carlton LD，et al.：J Clin Pharmacol．1996；36：247-256.
29） FLOLAN for Injection 米国添付文書

2. その他の参考文献

なし

ⅩⅡ．参考資料

1．主な外国での発売状況

外国における本剤の承認申請状況を下表に示す。

海外の主要な国における承認取得状況

国名	効能又は効果	含量 （mg/バイアル）	承認年月日 （申請年月日）
米国	NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣの特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症	0.5 1.5	1995 年 9 月 20 日
	強皮症関連疾患に伴う肺高血圧症		2000 年 4 月 14 日
カナダ	NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣの特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症	0.5 1.5	1997 年 3 月 6 日
	強皮症関連疾患に伴う二次性肺高血圧症		1999 年 8 月 8 日
フランス	NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣの特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症	0.5 1.5	1998 年 3 月 6 日
オランダ	ヘパリンの使用不適当な患者における腎透析時の抗血液凝固	0.5	1992 年 6 月 24 日
	NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣの特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症	0.5 1.5	1999 年 5 月 25 日
	全身性強皮症、限局性強皮症、混合性結合組織病及び全身性エリテマトーデス等の強皮症関連病態による二次性肺高血圧症		2000 年 6 月 14 日
デンマーク	ヘパリンの使用不適当な患者における腎透析時の抗血液凝固	0.5	1994 年 5 月 10 日
	NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣの特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症	0.5 1.5	1998 年 11 月 19 日 2000 年 1 月 3 日 （1.5mg の承認）
	強皮症関連疾患に伴う肺高血圧症		1999 年 10 月 8 日 2000 年 1 月 3 日 （1.5mg の承認）
スイス	NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣの特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症	0.5 1.5	2000 年 4 月 26 日
	強皮症及び sclerodermoid 疾患（限局性強皮症、混合性結合組織病、強皮症）に関連する二次性肺高血圧症		2000 年 12 月 11 日
オーストリア	NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣの特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症	0.5 1.5	1999 年 2 月 4 日
	内因性前毛細血管性疾患による二次性肺高血圧症		2000 年 3 月 31 日
ベルギー	NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣの特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症	0.5 1.5	2000 年 6 月 19 日
	内因性前毛細血管性疾患による二次性肺高血圧症		2001 年 8 月 20 日
イタリア	ヘパリンの使用不適当な患者における腎透析時の抗血液凝固	0.5	1992 年 12 月 16 日
	NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣの特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症	0.5 1.5	1999 年 12 月 10 日 2000 年 6 月 6 日 （1.5mg の承認）
	二次性肺高血圧症（具体的な表現は未決定）		2000 年 3 月 27 日 2000 年 6 月 6 日 （1.5mg の承認）
英国	ヘパリンの使用不適当な患者における腎透析時の抗血液凝固	0.5 1.5	1981 年 3 月 18 日
	NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣの特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症	1.5	1998 年 6 月 4 日

但し、本邦における効能又は効果は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4.効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）

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

本邦における使用上の注意

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。

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B1（2022 年 5 月*）

*確認した年月

＜参考：分類の概要＞

オーストラリアの分類：An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

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）小児等に関する記載

日本の添付文書の「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英国の SPC の記載とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等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 （2021 年 8 月）	**Pediatric Use** Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の SPC （2021 年 9 月）	*Paediatric population* The safety and efficacy of epoprostenol in children younger than 18 years have not yet been established.

ⅩⅢ．備考

その他の関連資料

特になし

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒107-0052　東京都港区赤坂１－８－１

FLXAIF01-D2206D
改訂年月2022年6月
（増刷年月2024年4月）