

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 (1998年9月) に準拠して作成

<p>プロスタグランジン<sub>2</sub>製剤</p> <p><b>静注用フローラン<sup>®</sup>0.5mg</b></p> <p><b>静注用フローラン<sup>®</sup>1.5mg</b></p> <p><b>Flolan<sup>®</sup> for injection</b></p>	<p>劇薬 処方せん医薬品</p>
---	-----------------------

剤形	専用溶解液に用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤
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・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	静注用フローラン 0.5mg 輸入承認年月日：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 輸入承認年月日：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・輸入・発売・ 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
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本 I F は、2009年6月改訂の静注用フローラン (0.5mg・1.5mg) の添付文書および2005年7月改訂の静注用フローラン (0.5mg・1.5mg) 専用溶解液の添付文書の記載に基づき作成した。

# 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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および提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報およ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。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査および再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の特徴及び有用性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

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. 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) ..... 3
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

1. 有効成分の規制区分 ..... 5
2. 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
3. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 5
4. 有効成分の確認試験法 ..... 6
5. 有効成分の定量法 ..... 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 ..... 7
  - (1) 剤形の区別、規格及び性状 ..... 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 (活性部分) の含量 ..... 7
  - (2) 添加物 ..... 7
  - (3) 専用溶解液の組成及び容量 ..... 7
3. 注射液の調製法 ..... 8
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 9
5. 溶解後の安定性 ..... 9

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) ..... 10
7. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 10
8. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 11
9. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 11
10. 容器の材質 ..... 11
11. その他 ..... 11

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 12
  - (1) 効能又は効果 ..... 12
  - (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意 ..... 12
2. 用法及び用量 ..... 13
  - (1) 用法及び用量 ..... 13
  - (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意 ..... 13
3. 臨床成績 ..... 15
  - (1) 臨床効果 ..... 15
  - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 ..... 17
  - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 ..... 18
  - (4) 検証的試験 ..... 19
  - (5) 治療的使用 ..... 19
    - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 ..... 19
    - 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 ..... 19

## 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 ..... 20
2. 薬理作用 ..... 20
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 20
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 20

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法 ..... 21
  - (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 21
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 21
  - (3) 通常用量での血中濃度 ..... 21
  - (4) 中毒症状を発現する血中濃度 ..... 24
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 24
  - (1) 吸収速度定数 ..... 24
  - (2) バイオアベイラビリティ ..... 24
  - (3) 消失速度定数 ..... 24
  - (4) クリアランス ..... 24
  - (5) 分布容積 ..... 24
  - (6) 血漿蛋白結合率 ..... 24
3. 吸 収 ..... 24

4. 分 布	25	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
(1) 血液—脳関門通過性	25	11. 小児等への投与	46
(2) 胎児への移行性	25	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
(3) 乳汁中への移行性	25	13. 過量投与	46
(4) 髄液への移行性	25	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	46
(5) その他の組織への移行性	25	15. その他の注意	47
5. 代 謝	26	16. その他	47
(1) 代謝部位及び代謝経路	26		
(2) 代謝に関する酵素 (CYP450等)の分子種	28		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	28		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	28		
6. 排 泄	28		
(1) 排泄部位	28		
(2) 排泄率	28		
(3) 排泄速度	29		
7. 透析等による除去率	29		
(1) 腹膜透析	29		
(2) 血液透析	29		
(3) 直接血液灌流	29		
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>		<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	30	1. 一般薬理	48
2. 禁忌内容とその理由	30	2. 毒 性	49
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	31	(1) 単回投与毒性試験	49
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	31	(2) 反復投与毒性試験	49
5. 慎重投与内容とその理由	31	(3) 生殖発生毒性試験	50
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	32	(4) その他の特殊毒性	50
7. 相互作用	32	<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	
(1) 併用禁忌とその理由	32	1. 有効期間又は使用期限	51
(2) 併用注意とその理由	32	2. 貯法・保存条件	51
8. 副作用	33	3. 薬剤取扱い上の注意点	51
(1) 副作用の概要	33	4. 承認条件	51
1) 重大な副作用と初期症状	33	5. 包 装	51
2) その他の副作用	34	6. 同一成分・同効薬	51
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	35	7. 国際誕生年月日	51
(3) 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	45	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	51
(4) 薬剤アレルギーに対する注意 及び試験法	45	9. 薬価基準収載年月日	51
9. 高齢者への投与	45	10. 効能・効果追加、用法・用量 変更追加等の年月日及びその内容	51
		11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	52
		12. 再審査期間	52
		13. 長期投与の可否	52
		14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	52
		15. 保険給付上の注意	52
		<b>XI. 文 献</b>	
		1. 引用文献	53
		2. その他の参考文献	53
		<b>XII. 参考資料</b>	
		主な外国での発売状況	54

# 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<sub>2</sub>）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およ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<sub>2</sub>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年とされている。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月にかけて計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。その後の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月にかけて計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（原発性肺高血圧症を除く）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。

### \*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。

## 2 . 製品の特徴及び有用性

### (1) 薬理学的特徴

- 1) 実験的肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧およ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。
- 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）。

### (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。
- 4) 原発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。

膠原病に伴う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 284 例中、副作用が報告されたのは 114 例（40.1%）であった。

主な副作用は潮紅（26 例）、血圧低下・低血圧（22 例）、頭痛・頭重感・血管性頭痛（20 例）、嘔気・悪心・嘔吐（14 例）であった（第 10 回安全性定期報告時）。

## 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)

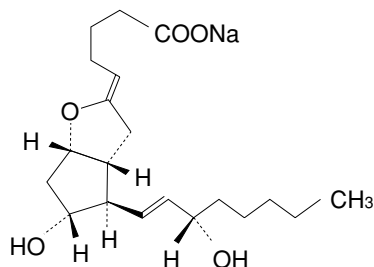
エポプロステノールナトリウム (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Epoprostenol Sodium (JAN、INNМ)

Epoprostenol (INN)

### 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)-(3aR, 4R, 5R, 6aS)-3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[(E)-(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-2H-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)-(3aR, 4R, 5R, 6aS)-3, 3a, 4, 5, 6, 6a-hexahydro-5-hydroxy-4-[(E)-(3S)-3-hydroxy-1-octenyl]-2H-cyclopenta [b]furan- $\Delta^{2,\delta}$ -valerate (IUPAC)

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

PGI<sub>2</sub>・Na、Prostacyclin・Na、U-53217A、4AU76

### 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. 有効成分の規制区分

劇薬、処方せん医薬品

### 2. 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、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および解離定数の測定値はない。

参考) <sup>1)</sup> 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° (残留溶媒およ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)

### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬であるPGI<sub>2</sub>・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<sub>1α</sub>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、流通時およ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・加湿および光線照射) 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) および含量 (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。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 4. 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）

#### 5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

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

規格：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含有)

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含有)

性状：白色の凍結乾燥した粉末又は塊状になった粉末

専用溶解液

性状：無色澄明の液

pH：10.2～10.8

#### (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で溶解時

pH：10.2～11.2

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で溶解時

溶状：無色澄明

#### (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（活性部分）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) 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。

## IV. 製剤に関する項目

### 3. 注射液の調製法

〈注射液の調製法の例示〉

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)	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

フローラン (0.5mg/1.5mg) バイアル数(本)	専用溶解液 (50mL) バイアル数(本)	調 製 方 法
1	1	専用溶解液(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液1本に戻す。
1	2	専用溶解液(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ずつ専用溶解液2本に戻す。
2	2	専用溶解液 (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ずつ専用溶解液2本に戻す。
3	2	専用溶解液 (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ずつ専用溶解液2本に戻す。
4	2	専用溶解液 (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ずつ専用溶解液2本に戻す。

〈調製時の注意〉

- (1) 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。
- (2) 専用溶解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。

〈調製後溶液の保存および取扱い〉

- (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) 専用溶解液およ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、投与中も遮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。

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 試験方法

各々実生産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。

### (2) 試験結果および結論

#### 1) 静注用フローラン（凍結乾燥品）の安定性

保存条件	剤型	保存期間	試験結果
50℃/暗所	0.5mg	3ヵ月	分解物の増加、主薬および水分含量の低下以外の変化なし
25℃/1,000ルクス光照射	0.5mg	50日	分解物の増加および主薬含量の低下、検出限界近くの未知の分解物を認めた以外変化なし
25℃/暗所	0.5mg	36, 46ヵ月 (各2ロット)	分解物のわずかな増加が認められたが、すべての項目で規格に適合
	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	3ヵ月目から性状のわずかな変化、分解物のわずかな増加および6ヵ月で分解物の増加および主薬含量のわずかな低下を認めた以外変化なし
	1.5mg	6ヵ月	類縁物質のわずかな増加傾向が認められた以外は変化なし

本凍結乾燥品（静注用フローラン）は、高温条件およ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) 専用溶解液の安定性

保存条件	保存期間	試験結果
50℃ / 暗所	3ヵ月	変化なし
紫外線照射 (1,000 $\mu$ W / cm <sup>2</sup> )	14日	グリシンのわずかな低下を認めたが、その他は変化なく、規格の範囲内であった。
蛍光灯照射1,000fc ( $\approx$ 10,000ルクス)	3ヵ月	変化なし
30℃ / 暗所	36ヵ月	変化なし
40℃、75%RH / 暗所	3ヵ月	変化なし

本溶解液は、上記の結果から、室温で3年間はその品質を保持し、安定であった。

## 5. 溶解後の安定性

### (1) 試験方法

静注用フローラン 0.5mg 2バイアルを、専用溶解液4バイアル（200mL）で溶解した溶液につき、温度又は光に関する安定性を検討した。

保存温度：1) 5℃、56時間（無色ガラスバイアル/暗所）

2) 5℃、40時間保存後、25℃、10時間（無色ガラスバイアル/暗所）

光：2,000ルクス蛍光灯（25℃）、10時間/無色ガラスバイアルまたはポリプロピレン製注射筒（比較のため、アルミ箔で遮光したガラスバイアルでも試験を行った）

測定項目：性状、pH、類縁物質、含量（残存率）

## IV. 製剤に関する項目

### (2) 試験結果

保存条件・保存期間	試験結果
5℃、56時間 / 暗所 / 無色ガラスバイアル	性状およびpHの変化は認められなかったものの、残存率は24時間後で溶解直後の96.7%、48時間後で94.5%、56時間後で94.3%となり、主分解物6-keto-PGF <sub>1α</sub> が増加した。これ以外の分解物はすべて0.5%未満であった。
5℃、40時間保存後、 25℃、10時間 / 暗所 / 無色ガラスバイアル	性状およびpHの変化はないものの、残存率は溶解直後の91.1% (8時間後)、89.7% (10時間後) となり、主分解物が増加した。これ以外の分解物はすべて0.5%未満であった。
2,000ルクス蛍光灯 (25℃)、 10時間 / 無色ガラスバイアル またはポリプロピレン製注射筒 (比較：遮光 / 無色ガラスバイアル)	遮光の有無に関わらず、8、10時間後には、残存率は溶解直後のそれぞれ93-94%、91-93%となり、主分解物が増加した。

### (3) 結論

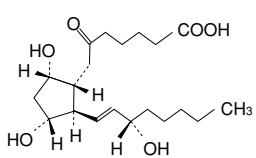
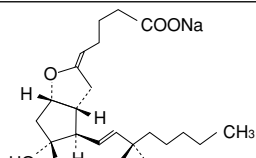
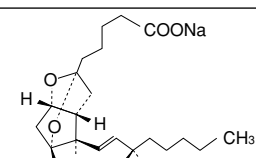
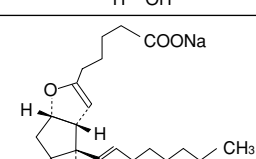
静注用フローランを専用溶解液で溶解した溶液は、溶解直後の9割以上の残存率を期待するためには、室温で8時間を超えて持続投与を行わないことが望ましい。また、保存する場合にも、その後の室温での8時間以内の投与を考慮し、冷蔵庫保存 (5℃) でも、24時間以内に投与開始することが望ましく、40時間を超えないようにすべきである。なお、製剤 (凍結乾燥品) の安定性試験の結果から、溶解後も遮光して使用および保存することが望ましい。

## 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

本剤は、常に専用溶解液のみで溶解し、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。)

## 7. 混入する可能性のある夾雑物

略号・略称 (別称)	化学名 (一般名)	構造式	由来
6-keto-PGF <sub>1α</sub> (6-oxo-PGF <sub>1α</sub> ) (3AU76)	(9α, 11α, 13E, 15S)-6-oxo-9,11,15-trihydroxyprosta-13-enoic acid		副生成物 主分解生成物 ヒト主代謝物
76AU77 (5E-PGI <sub>2</sub> )	Sodium(5E, 9α, 11α, 13E, 15S)-6, 9-epoxy-11, 15-dihydroxyprosta-5, 13-dienoate		副生成物 分解生成物
123AU78 (diepoxy-PGI <sub>1</sub> )	Sodium(6S, 9α, 11α, 13E, 15S)-6, 9-epoxy-6,11,-epoxy-15-hydroxyprosta-13-enoate		副生成物 分解生成物
174AU77 (Δ <sup>6</sup> -PGI <sub>1</sub> )	Sodium(9α, 11α, 13E, 15S)-6, 9-epoxy-11, 15-dihydroxyprosta-6, 13-dienoate		副生成物 分解生成物

**8. 製剤中の有効成分の確認試験法**

薄層クロマトグラフ法

**9. 製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフ法

**10. 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）

専用溶解液：無色ガラスバイアル（ブチルゴム栓）

**11. 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) 先天性短絡性心疾患に伴う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。
- 3) 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。
- 4) 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う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〉

- 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。
- 2) 先天性短絡性心疾患に伴う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。
- 3) 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。
- 4) 原発性肺高血圧症および膠原病に伴う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。

〈解説〉

2003年にイタリアのヴェニスで開かれたThe 2003 World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)で提唱された肺高血圧症の分類では、特発性肺動脈性肺高血圧症、家族性肺動脈性肺高血圧症(以上2つが1998年に提唱されたエビアン分類における原発性肺高血圧症)、各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症、肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症および新生児持続性肺高血圧症を肺動脈性肺高血圧症に分類している。また各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症には、膠原病性血管疾患を始めとする下記3.(a)~(f)の疾患が含まれる。

肺動脈性肺高血圧症

1. 特発性肺動脈性肺高血圧症
2. 家族性肺動脈性肺高血圧症
3. 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
  - (a) 膠原病性血管疾患
  - (b) 心房/心室中隔欠損症、動脈管開存症などの先天性心疾患
  - (c) 門脈高血圧
  - (d) HIV感染
  - (e) 薬物と毒物
  - (f) その他(甲状腺疾患、糖尿病、Gaucher病、遺伝性出血性毛細血管拡張症、異常ヘモグロビン症、骨髄増殖性疾患、脾摘出)

4. 有意の肺静脈および／または肺毛細血管閉塞を伴う肺動脈性肺高血圧症
  - (a) 肺静脈閉塞性疾患
  - (b) 肺毛細血管腫症
5. 新生児持続性肺高血圧症

## 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分間当たり2ng/kgの投与速度でインフュージョンポンプにより、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使用上の注意

- 1) 本剤は、常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。  
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。）
- 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。
- 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。（臨床試験において、用量設定期（投与開始時）には心拍量は増加するが、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ので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、1日当たり2ng/kg/分以下で徐々に減量すること。また、重篤な副作用の発現等、本剤を直ちに中止すべきと判断した場合でも、可能な限り徐々に減量し、急に中止しないこと。
- 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。
- 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。

#### 〈設定理由〉

- 1) 警告（2）1）の項参照。

## V. 治療に関する項目

- 2)、4) 原発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. 安全性に関する項目 8. 副作用表2中 症例番号23」参照)
- 3) 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。
- 5) 警告(2)2)の項参照。
- 6) 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。
- 7) 先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症、門脈高血圧に伴う肺動脈性肺高血圧症、及び新生児持続性肺高血圧症等の小児に対して本剤が使用される可能性があること、また、小児における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。

投与経路：本剤は静脈内投与にのみ使用すること

注射液の調製法：「Ⅳ. 製剤に関する項目 3. 注射液の調製法」の項参照

投与方法：本剤は末梢又は中心静脈内にカテーテルを留置し、フィルターを接続したインフュージョンポンプを用いて、下表に示す注射液流量に従い持続投与する。ただし、インフュージョンポンプは以下に示す機能・精度を有するものを使用する。  
(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)」の項参照)

### 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)インフュージョンポンプ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：

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

インフュージョンポンプの仕様：

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) 臨床効果

〈国内臨床試験における成績〉

##### 1) 原発性肺高血圧症<sup>2)</sup>

本剤が4週間以上投与された原発性肺高血圧症患者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。全肺血管抵抗および肺動脈圧の低下、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、動悸および全身倦怠感等の自覚症状に改善が認められ（60%、9/15例）、ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類、心不全重症度分類において、それぞれ73%（11/15例）、87%（13/15例）に1段階以上の改善が認められた。

##### 2) 膠原病に伴う肺高血圧症<sup>30)</sup>

本剤が投与された膠原病に伴う肺高血圧症患者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。全肺血管抵抗および肺動脈圧の低下、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。

日本人における臨床試験は例数が少ないため、参考までに米国での臨床試験結果を以下に記す。

〈米国において実施された比較試験の成績〉

##### 1) 原発性肺高血圧症（外国人における成績）<sup>3)</sup>

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

##### ①投与速度

継続投与期に移行時の平均投与速度は $5.3 \pm 0.5$ ng/kg/分（ $n = 41$ ）、投与開始後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ $7.0 \pm 0.5$ ng/kg/分（ $n = 39$ ）、 $8.6 \pm 0.7$ ng/kg/分（ $n = 38$ ）、 $9.2 \pm 0.8$ ng/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。

##### ②血行動態の変化

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 <sup>注)</sup>	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 <sup>2</sup> )	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。

## V. 治療に関する項目

継続投与期には、本剤投与群は既存療法群に比較して、心係数および心拍出量は有意に増加し、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、体血圧およ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 <sup>2</sup> )	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。

### ③臨床効果

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およ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 ( $p < 0.01$ )。

### 2) 膠原病\*に伴う肺高血圧症 (外国人における成績)

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

\*: 対象となった膠原病は、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。

#### ①投与速度

投与開始時の平均投与速度は  $2.2 \pm 0.8$  ng/kg/分 (n = 56)、投与開始後1、6、12週目の平均投与速度はそれぞれ  $4.1 \pm 2.0$  ng/kg/分 (n = 52)、 $7.4 \pm 3.6$  ng/kg/分 (n = 51)、 $11.2 \pm 5.7$  ng/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。

#### ②血行動態の変化

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ーにおいて有意な改善が認められた ( $p < 0.05$ )。

## 血行動態の変化

項 目 <sup>注)</sup>	本剤投与群 (n=56)		既存療法群 (n=55)		95%信頼区間 (本剤投与群、既存療法群)
	開始時	12週目	開始時	12週目	
心係数 (L/分/m <sup>2</sup> )	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とみなした。

## ③臨床効果

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および強皮症関連(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。

## (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

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。

## V. 治療に関する項目

### (3) 探索的試験：用量反応探索試験<sup>2)</sup>

全国多施設共同で、原発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および投与方法で、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。(1) 臨床効果〈国内臨床試験における成績〉の項参照)

#### 〈投与スケジュール〉

項目		スケジュール												
観察期 (2週間以上)		治療期						治療期						
Baseline (投与期)		用量設定期 (1日目)						継続投与期 (12週間)						
用法・用量	投与速度 (ng/kg/分)													
		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	血行動態	心臓カテーテル	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	心電図・血圧	心エコー (UCG)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	自覚症状	胸部X線	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	血液ガス	身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	運動耐容能	運動耐容能	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	
	重症度	重症度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	臨床検査	臨床検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	血漿中6-keto-PGF <sub>1α</sub>	血漿中6-keto-PGF <sub>1α</sub>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	蓄尿中2,3-dinor-6-keto-PGF <sub>1α</sub>	蓄尿中2,3-dinor-6-keto-PGF <sub>1α</sub>	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	

\* 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およ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、PPH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、インフュージョン (シリンジ) ポンプを使用した。

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時間ごとにインフュージョンポンプにセットして、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。

#### 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、他覚所見およ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・嘔吐およ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PPH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) 本剤の血漿中およ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例およ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PPH患者に対して、臨床的有用性が認められた。

#### (4) 検証的試験

- 1) 無作為化平行用量反応試験  
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

#### (5) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験  
調査協力の得られた全投与症例を対象に、1999年4月から10年間の使用成績調査を実施中である。
- 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）

各種PG類縁体の肺血管およ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<sup>8)</sup>

	肺血管	気道	血小板凝集	肺血管透過性
PGE <sub>1</sub>	拡張	拡張	抑制	～
PGE <sub>2</sub>	収縮	拡張	促進	亢進
PGF <sub>2α</sub>	収縮(強い)	収縮(強い)	～	(～)
PGD <sub>2</sub>	収縮(強い)	収縮	抑制	(～)
PGG <sub>2</sub> , H <sub>2</sub>	収縮(強い)	収縮	促進(強い)	(～)
PGI <sub>2</sub>	拡張(強い)	～	抑制(PGE <sub>1</sub> の30倍)	抑制(強い)
TXA <sub>2</sub>	収縮(強い)	収縮(強い)	促進(強い)	(～)
TXB <sub>2</sub>	収縮	収縮	～	(～)
LTB <sub>4</sub>	～	収縮	～	亢進
LTC <sub>4</sub>	収縮	収縮	～	亢進
LTD <sub>4</sub>	収縮	収縮(LTC <sub>4</sub> 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<sub>2</sub>は血管平滑筋およ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および血小板凝集抑制作用を発現する<sup>9, 10)</sup>。

#### (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<sub>2</sub>（500ng/kg/分）の静脈内投与は、トロンビンによる肺血管抵抗およ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<sup>11)</sup>。

ガラスビーズ静注肺高血圧症モデル（ブタ）においてPGI<sub>2</sub>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およ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<sup>12)</sup>。

##### 2) 血管拡張作用

PGI<sub>2</sub>は麻酔ラットおよ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および収縮期血圧の低下作用は2～4 μg/kg投与時が最大であった<sup>13)</sup>。

##### 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<sub>50</sub>）は、0.5 ± 0.1ng/mLであった<sup>14)</sup>。ウサギおよびサルを用いた*ex vivo* 試験においてもPGI<sub>2</sub>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<sub>2</sub>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。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移、測定法

PGI<sub>2</sub>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<sub>1α</sub>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<sub>1α</sub>または尿中2, 3-dinor-6-keto-PGF<sub>1α</sub>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<sub>1α</sub>濃度測定が推奨されている<sup>15)</sup>。

#### (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) 通常用量での血中濃度

該当資料なし。

〈参考〉

##### 1) 血漿中の安定性 (*in vitro*試験)

健康成人より採取した静脈血の全血 (n = 6) および血漿 (n = 7) に<sup>3</sup>H-PGI<sub>2</sub>を添加した (終濃度: 約4ng/mL) 時、未変化体の消失半減期はそれぞれ6.3、10.7分であった<sup>16)</sup>。

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

血液および血漿サンプルの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。

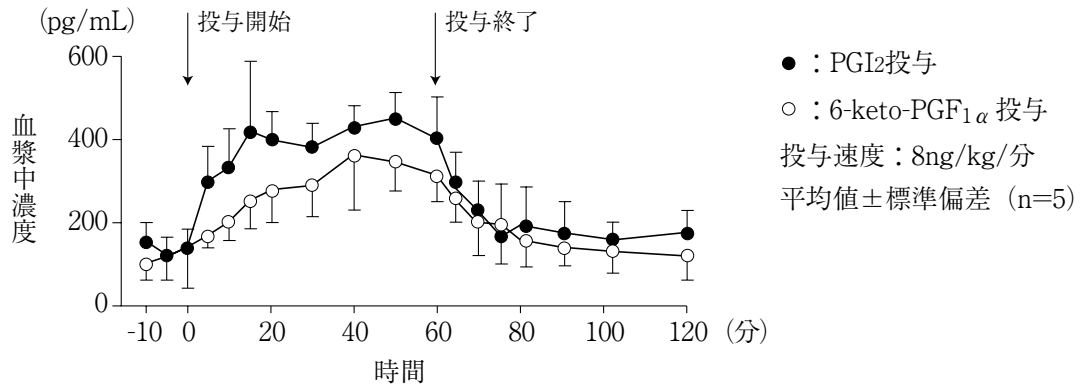
##### 2) 血漿中濃度 (動物における検討)

ウサギに<sup>3</sup>H-PGI<sub>2</sub> (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<sup>3</sup>H-PGI<sub>2</sub>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<sup>17)</sup>。

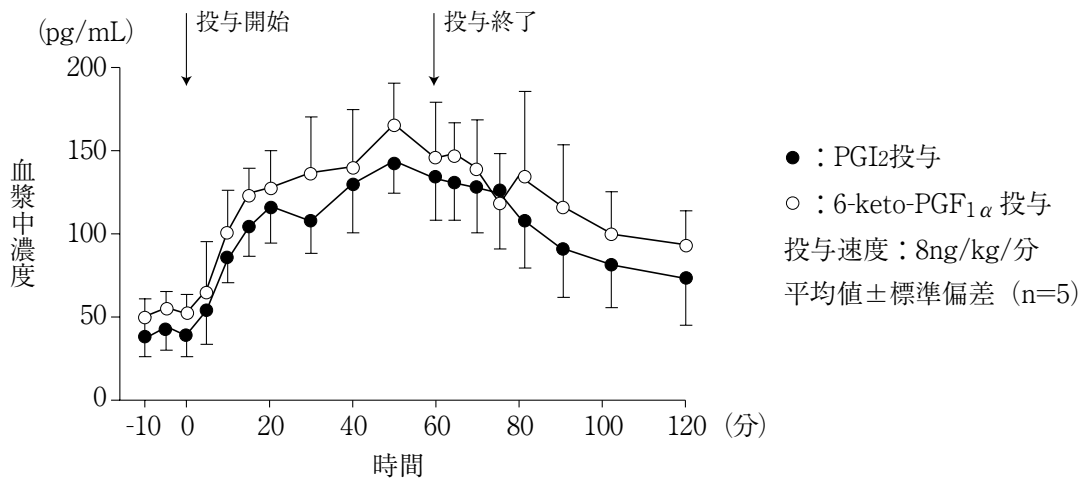
## VII. 薬物動態に関する項目

### 3) ヒトにおける検討

- ① (外国人における成績) 健康成人男子5例、女子1例にPGI<sub>2</sub>または6-keto-PGF<sub>1α</sub>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<sub>1α</sub>および6, 15-diketo-13, 14-dihydro-PGF<sub>1α</sub>濃度を測定した。それらの推移を下図に示す<sup>18)</sup>。



PGI<sub>2</sub>または6-keto-PGF<sub>1α</sub>投与時の血漿中6-keto-PGF<sub>1α</sub>濃度

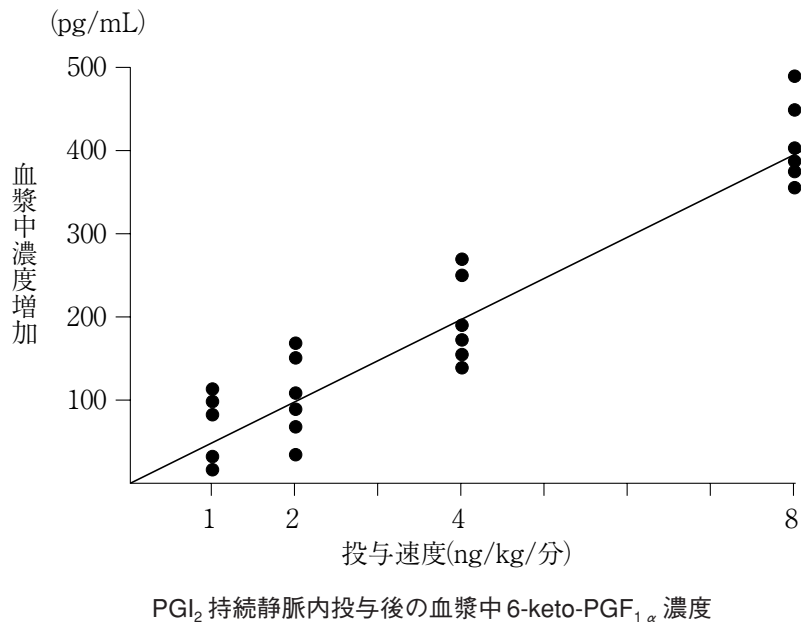


PGI<sub>2</sub>または6-keto-PGF<sub>1α</sub>投与時の血漿中6,15-diketo-13,14-dihydro-PGF<sub>1α</sub>濃度

PGI<sub>2</sub>の投与終了後、6-keto-PGF<sub>1α</sub>のT<sub>1/2</sub>は33±6分、6, 15-diketo-13, 14-dihydro-PGF<sub>1α</sub>のT<sub>1/2</sub>は56±11分であった。

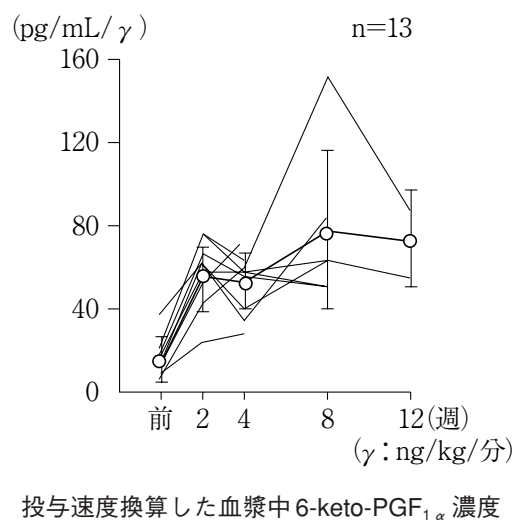
また、6-keto-PGF<sub>1α</sub>を投与した場合でも、6, 15-diketo-13,14-dihydro-PGF<sub>1α</sub>が生成し、PGI<sub>2</sub>投与時と同様の血漿中濃度推移を示した。

- ② (外国人における成績) 健康成人女子6例 (非妊娠) に PGI<sub>2</sub> 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<sub>1α</sub> の濃度を測定した。投与終了後、血漿中 6-keto-PGF<sub>1α</sub> の T<sub>1/2</sub> は約 30 分であり、下図に示すように血漿中 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 濃度は PGI<sub>2</sub> 投与速度に比例して増加した<sup>19)</sup>。



注：1 ヶ月の休薬期間後、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<sub>1α</sub> 濃度との差で示した。

- ③ 原発性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、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 および 12 週目の血漿中 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 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<sub>1α</sub> 濃度を下図に示す<sup>2)</sup>。

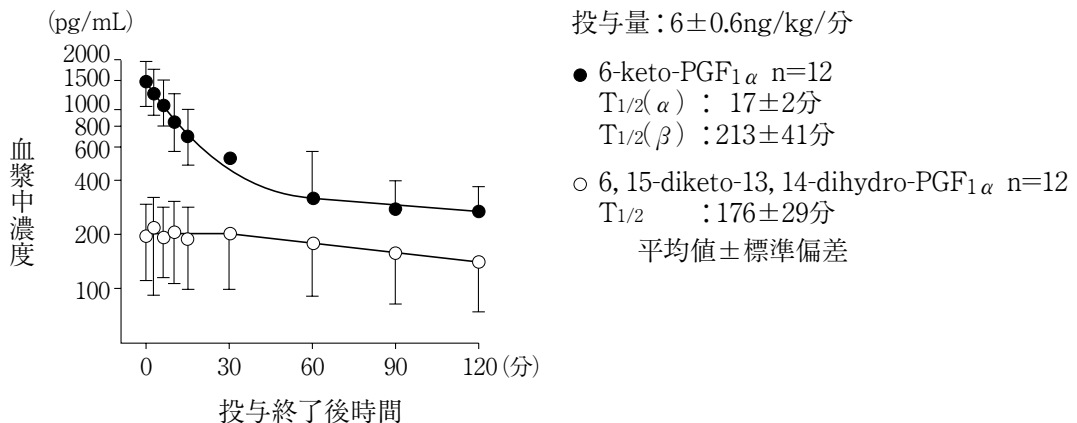


投与速度換算後の血漿中 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 濃度は、投与前 12.3pg/ mL/γ から投与開始後 2 週目 56.9pg/mL/γ、4 週目 54.9pg/mL/γ、8 週目 78.1pg/mL/γ、12 週目 72.5pg/mL/γ と推移し、用量設定期の各投与速度における濃度 (31.7 ~ 125pg/mL/γ) に比べて増加する傾向はなかった。

## VII. 薬物動態に関する項目

### ④腎障害者での薬物動態<sup>20)</sup> (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<sub>2</sub>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<sub>1α</sub>および6,15-diketo-13,14-dihydro-PGF<sub>1α</sub>を測定した。なお、透析は投与終了前に終了した。



PGI<sub>2</sub>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<sub>1α</sub>および6,15-diketo-13,14-dihydro-PGF<sub>1α</sub>の濃度

上図に示すように、投与終了後血漿中の6-keto-PGF<sub>1α</sub>は二相性の消失、6,15-diketo-13,14-dihydro-PGF<sub>1α</sub>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) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 13. 過量投与」の項参照)

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 吸収速度定数

該当しない

### (2) バイオアベイラビリティ

該当しない

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

ヒトでの該当資料なし

<参考>

93mL/kg/分 (ウサギ)<sup>17)</sup>

### (5) 分布容積

ヒトでの該当資料なし

<参考>

357mL/kg (ウサギ)<sup>17)</sup>

### (6) 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)<sup>21)</sup>

## 3. 吸収

該当しない

## 4. 分 布

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

ラットに<sup>3</sup>H-PGI<sub>2</sub> (48 $\mu$ g) 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<sup>22)</sup>。

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

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

ラットに<sup>3</sup>H-PGI<sub>2</sub> (48 $\mu$ g) 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<sup>22)</sup>。

### (2) 胎児への移行性

ヒトでの該当資料なし

〈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 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

### (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 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

「(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

ヒトでの該当資料なし

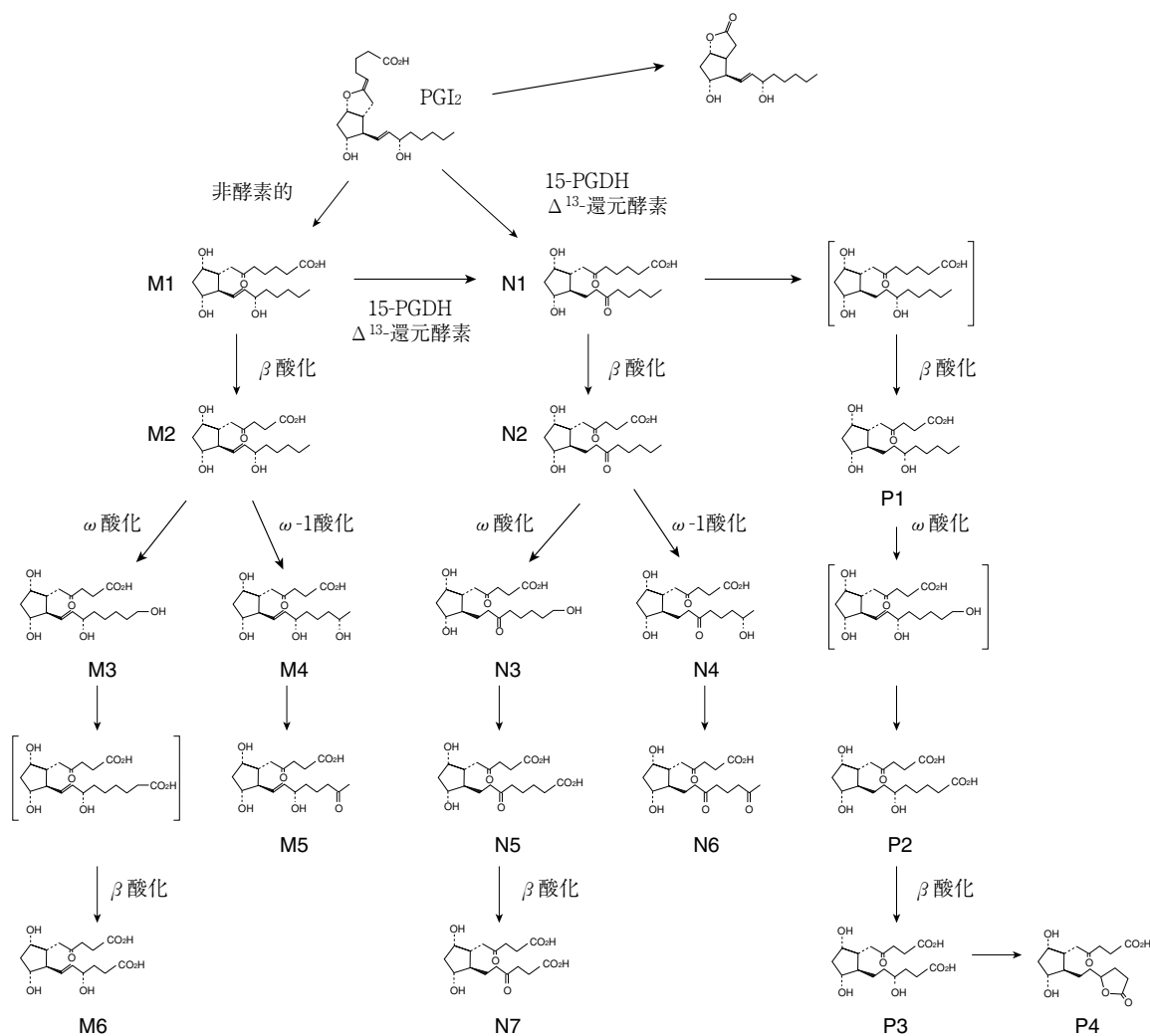
〈参考〉

ラットに<sup>3</sup>H-PGI<sub>2</sub> (100 $\mu$ g/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<sub>2</sub>はヒトおよ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<sub>1α</sub>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）、 $\Delta^{13}$ 還元酵素および $\beta$ 、 $\omega$ / $\omega$ -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、血漿中および生体内の種々の臓器・組織で代謝される。以下にヒトおよび動物でのPGI<sub>2</sub>の推定代謝経路を示す。



PGI<sub>2</sub>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およびPGI<sub>2</sub>（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 <sub>2</sub> ・原薬 (5Z, 9α, 11α, 13E, 15S)-6, 9- epoxy-11, 15- dihydroxyprosta-5, 13-dienoic acid		略号なし・代謝物 6-keto-PGE <sub>1</sub>	
M1・代謝物 6-keto-PGF <sub>1α</sub>		M2・代謝物 2,3-dinor-6-keto-PGF <sub>1α</sub>	
M3・代謝物 2,3-dinor-20-hydroxy-6- keto-PGF <sub>1α</sub>		M4・代謝物 2,3-dinor-19-hydroxy-6- keto-PGF <sub>1α</sub>	
M5・代謝物 2,3-dinor-6,19-diketo-PGF <sub>1α</sub>		M6・代謝物 2,3,19,20-tetranor-6-keto- PGF <sub>1α</sub> -18-carboxylic acid	
N1・代謝物 6,15-diketo-13,14-dihydro- PGF <sub>1α</sub>		N2・代謝物 2,3-dinor-6,15-diketo- 13,14-dihydro-PGF <sub>1α</sub>	
N3・代謝物 2,3-dinor-6,15-diketo- 13,14-dihydro-20-hydroxy- PGF <sub>1α</sub>		N4・代謝物 2,3-dinor-6,15-diketo- 13,14-dihydro-19-hydroxy- PGF <sub>1α</sub>	
N5・代謝物 2,3-dinor-6,15-diketo- 13,14-dihydro-PGF <sub>1α</sub> -20- carboxylic acid		N6・代謝物 2,3-dinor-6,15,19-triketo- 13,14-dihydro-PGF <sub>1α</sub>	
N7・代謝物 2,3,19,20-tetranor-6,15- diketo-13,14-dihydro- PGF <sub>1α</sub> -18-carboxylic acid		O・代謝物 γ-lacton of 2,3,4,5,6- pentanor-PGF <sub>1α</sub>	
P1・代謝物 2,3-dinor-13,14-dihydro-6- keto-PGF <sub>1α</sub>		P2・代謝物 2,3-dinor-13,14-dihydro-6- keto-PGF <sub>1α</sub> -20-carboxylic acid	
P3・代謝物 2,3,19,20-tetranor-13,14- dihydro-6-keto-PGF <sub>1α</sub> -18- carboxylic acid		P4・代謝物 γ-lacton of 2,3,19,20-tetranor- 13,14-dihydro-6-keto-PGF <sub>1α</sub> -18- carboxylic acid	

1) 健康成人男子1例に<sup>3</sup>H-PGI<sub>2</sub>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<sub>1α</sub>、17%が2, 3- dinor-6, 15-diketo-13, 14-dihydro-PGF<sub>1α</sub>または2, 3-dinor-6, 15-diketo-13, 14-dihydro-PGF<sub>1α</sub>-20-carboxylic acidであった<sup>23)</sup>。

また、健康成人男子4例にPGI<sub>2</sub>を8ng/kg/分で1時間持続静脈内投与し、血漿中の6-keto-PGE<sub>1</sub>

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

濃度を測定した。投与終了時における血漿中の6-keto-PGE<sub>1</sub>濃度は投与前と同様に定量限界(30pg/mL)以下であった<sup>24)</sup>。

- 2) イヌに<sup>3</sup>H-PGI<sub>2</sub> (5.1 μg/kg) を静脈内投与した場合、7種の血漿中代謝物が認められ、投与直後では血漿中放射能の約60% 6-keto-PGF<sub>1α</sub>であった<sup>25)</sup>。

### (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<sub>2</sub>を5ng/kg/分で2日間持続静脈内投与し、投与前、投与終了時および投与終了後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<sup>26)</sup>。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および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および尿中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およ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およ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<sup>27)</sup>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<sub>1α</sub>は、本剤と比較し極めて弱い血管拡張作用および血小板凝集抑制作用しか認められなかった<sup>9, 13, 14)</sup>。

### (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

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<sup>3</sup>H-PGI<sub>2</sub>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<sup>28)</sup>。

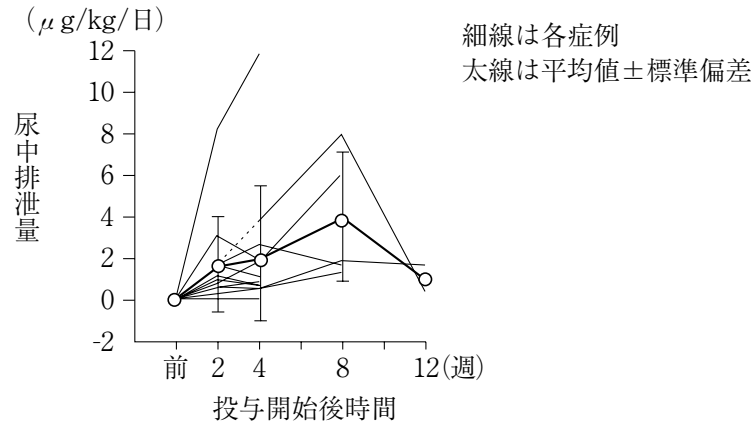
平均値

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) 原発性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、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および12週目の2, 3-dinor-6-keto-PGF<sub>1α</sub> (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<sub>1α</sub>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<sup>2)</sup>。



尿中2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1α</sub>の体重当りの1日排泄量

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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) 通常用量での血中濃度 3) ④ 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

#### 【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・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。

#### 〈設定理由〉

- (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ので警告に設定した。（「8. 副作用 表2 中 症例番号12、17」参照）
- (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、嚴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ため設定した。
- 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度の原発性肺高血圧症患者1例は本剤投与中止による死亡と判断された）ことから設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 【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]

#### 〈設定理由〉

- (1) 医薬品全般に対する一般的な注意事項であるので設定した。
- (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ので、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べきであるので設定した。
- (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ことから設定した。

- (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ので設定した。
- (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ことから設定した。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

〈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) 先天性短絡性心疾患に伴う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。
- (3) 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。
- (4) 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う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。

(「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること)

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

〈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。)
- (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。
- (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。(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) 投与中およ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、本剤を休業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。
- (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。
- (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。

(「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること)

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には、慎重に投与すること)

- (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以上を示し原発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。]

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (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〕

### 〈設定理由〉

- (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ことから設定した。
- (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ことから設定した。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (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。

### 〈設定理由および処置方法〉

- (1) 重篤な疾患である肺高血圧症の患者が対象であり、病態の変化および副作用への適切な対応が重要であるため設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当なし

### (2) 併用注意とその理由

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 <sub>1</sub> 、E <sub>2</sub> 、I <sub>2</sub> 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 <sub>1</sub> 、E <sub>2</sub> 、I <sub>2</sub> 誘導体制剤 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。

〈設定理由〉

現時点において上記に関する文献または症例報告はないが、これらの薬剤と併用した場合、血管拡張作用およ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ため設定した。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン <sup>31)</sup>	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

〈設定理由〉

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<sup>31)</sup> およびジゴキシン、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

### (1) 副作用の概要

国内：

原発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例であり、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。

膠原病に伴う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例であり、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345例中、副作用が報告されたのは123例であり、主な副作用は潮紅（27例）、血圧低下・低血圧（24例）、頭痛・頭重感・血管性頭痛（20例）、嘔気・悪心・嘔吐（14例）であった（第11回安全性定期報告時）。

海外：

用量設定期（投与開始時）

海外臨床試験及び臨床研究において、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。

継続投与期

原発性肺高血圧症を対象とする米国比較臨床試験において、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。

膠原病（全身性強皮症、限局性強皮症、重複症候群等）に伴う肺高血圧症を対象とする米国比較臨床試験において、本剤投与群総症例56例中、既存療法群総症例55例との発現頻度差10%以上で報告された主な有害事象は疼痛・頸部痛・関節痛（84%）、顎痛（75%）、食欲不振（66%）、下痢（50%）、頭痛（46%）であった。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1) 重大な副作用と初期症状

#### (1) 重大な副作用<sup>注1)</sup>

- 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(3.9%)、尿量減少(0.5%)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(0.8%)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。]

注1) 頻度については国内臨床試験及び使用成績調査結果より算出した。

### 2) その他の副作用

#### (2) 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分以上の間隔をおいて2ng/kg/分ずつ減量すること(「用法・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。

	10%～20%未満 <sup>注1)</sup>	1%～10%未満 <sup>注1)</sup>	1%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
循環器	潮紅	動悸、低血圧	徐脈、頻脈	蒼白
消化器		下痢、腹痛、 心窩部不快感 悪心・嘔吐	消化不良	口内乾燥
筋骨格		顎痛、関節痛	胸痛、骨痛	筋肉痛、背痛
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		血小板減少、出血		
皮膚		発疹	発汗	
全身症状		全身倦怠感、 胸部絞扼感、疼痛	悪寒、発熱	インフルエンザ様症状

注1) 頻度については国内臨床試験及び使用成績調査結果より算出した。

注2) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況 (第11回安全性定期報告時: 2007年3月31日までのデータ)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
調査施設数	25施設	106施設
調査症例数	35例	345例
副作用等の発現症例数	27例	123例
副作用等の発現件数	215件	350件
副作用等の発現症例率	77.14%	35.65%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
	承認時迄の状況	使用成績調査		承認時迄の状況	使用成績調査
血液およびリンパ系障害	5 (14.29)	10 (2.90)	薬物相互作用	0 (0.00)	1 (0.29)
貧血	2 (5.71)	5 (1.45)	異常感	2 (5.71)	1 (0.29)
出血性障害	2 (5.71)	0 (0.00)	熱感	2 (5.71)	5 (1.45)
血小板減少症	1 (2.86)	6 (1.74)	注射部位疼痛	0 (0.00)	2 (0.58)
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (2.86)	0 (0.00)	注射部位静脈炎	1 (2.86)	0 (0.00)
心臓障害	10 (28.57)	15 (4.35)	倦怠感	2 (5.71)	5 (1.45)
心房粗動	1 (2.86)	1 (0.29)	浮腫	0 (0.00)	2 (0.58)
房室ブロック	0 (0.00)	1 (0.29)	末梢性浮腫	1 (2.86)	0 (0.00)
徐脈	2 (5.71)	1 (0.29)	疼痛	1 (2.86)	0 (0.00)
心不全	1 (2.86)	5 (1.45)	発熱	0 (0.00)	1 (0.29)
うっ血性心不全	0 (0.00)	1 (0.29)	カテーテル留置部位出血	5 (14.29)	0 (0.00)
心原性ショック	0 (0.00)	1 (0.29)	カテーテル合併症	0 (0.00)	1 (0.29)
動悸	7 (20.00)	6 (1.74)	粘膜出血	1 (2.86)	0 (0.00)
洞房ブロック	0 (0.00)	1 (0.29)	肝胆道系障害	1 (2.86)	6 (1.74)
洞停止	0 (0.00)	1 (0.29)	肝機能異常	0 (0.00)	7 (2.03)
上室性頻脈	0 (0.00)	1 (0.29)	脂肪肝	1 (2.86)	0 (0.00)
頻脈	2 (5.71)	1 (0.29)	感染症および寄生虫症	0 (0.00)	2 (0.58)
心室性期外収縮	1 (2.86)	0 (0.00)	カテーテル関連感染	0 (0.00)	1 (0.29)
心室性頻脈	1 (2.86)	0 (0.00)	肺炎	0 (0.00)	4 (1.16)
内分泌障害	0 (0.00)	7 (2.03)	傷害、中毒および処置合併症	1 (2.86)	1 (0.29)
甲状腺機能亢進症	0 (0.00)	8 (2.32)	移植手術における合併症	0 (0.00)	1 (0.29)
眼障害	4 (11.43)	3 (0.87)	処置後出血	1 (2.86)	0 (0.00)
結膜出血	2 (5.71)	0 (0.00)	臨床検査	9 (25.71)	31 (8.99)
結膜浮腫	0 (0.00)	1 (0.29)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.86)	5 (1.45)
結膜炎	1 (2.86)	0 (0.00)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.86)	5 (1.45)
眼痛	0 (0.00)	1 (0.29)	血中ビリルビン増加	0 (0.00)	3 (0.87)
角膜症	1 (2.86)	0 (0.00)	血中クレアチニン増加	0 (0.00)	1 (0.29)
網膜出血	0 (0.00)	1 (0.29)	血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.00)	4 (1.16)
閃輝暗点	1 (2.86)	0 (0.00)	血中カリウム減少	0 (0.00)	1 (0.29)
視覚障害	2 (5.71)	0 (0.00)	血圧低下	7 (20.00)	20 (5.80)
硝子体浮遊物	1 (2.86)	0 (0.00)	血中尿素増加	0 (0.00)	1 (0.29)
眼の異物感	1 (2.86)	0 (0.00)	血中尿酸増加	0 (0.00)	1 (0.29)
胃腸障害	14 (40.00)	22 (6.38)	心拍出量低下	0 (0.00)	2 (0.58)
腹部膨満	0 (0.00)	3 (0.87)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	2 (0.58)
腹痛	2 (5.71)	4 (1.16)	ヘマトクリット減少	1 (2.86)	0 (0.00)
上腹部痛	1 (2.86)	0 (0.00)	ヘモグロビン減少	1 (2.86)	0 (0.00)
下痢	7 (20.00)	11 (3.19)	心拍数増加	1 (2.86)	0 (0.00)
消化不良	1 (2.86)	0 (0.00)	肝機能検査異常	1 (2.86)	0 (0.00)
変色便	1 (2.86)	0 (0.00)	酸素飽和度低下	0 (0.00)	1 (0.29)
胃炎	0 (0.00)	1 (0.29)	血小板数減少	2 (5.71)	8 (2.32)
血便排泄	1 (2.86)	0 (0.00)	肺動脈圧上昇	0 (0.00)	1 (0.29)
イレウス	0 (0.00)	1 (0.29)	体重減少	0 (0.00)	1 (0.29)
悪心	10 (28.57)	12 (3.48)	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.00)	3 (0.87)
口腔内不快感	1 (2.86)	0 (0.00)	尿量減少	1 (2.86)	0 (0.00)
レッチング	0 (0.00)	2 (0.58)	潜血	1 (2.86)	0 (0.00)
胃不快感	4 (11.43)	0 (0.00)	代謝および栄養障害	2 (5.71)	3 (0.87)
口内炎	1 (2.86)	1 (0.29)	食欲不振	4 (11.43)	0 (0.00)
上部消化管出血	1 (2.86)	0 (0.00)	高アンモニア血症	0 (0.00)	1 (0.29)
嘔吐	4 (11.43)	5 (1.45)	高尿酸血症	0 (0.00)	1 (0.29)
心窩部不快感	2 (5.71)	0 (0.00)	低ナトリウム血症	0 (0.00)	1 (0.29)
口の感覚鈍麻	2 (5.71)	0 (0.00)	食欲減退	1 (2.86)	1 (0.29)
全身障害および投与局所様態	11 (31.43)	13 (3.77)	筋骨格系および結合組織障害	9 (25.71)	23 (6.67)
胸部不快感	4 (11.43)	3 (0.87)	関節痛	6 (17.14)	12 (3.48)
胸痛	1 (2.86)	2 (0.58)	骨痛	0 (0.00)	1 (0.29)
悪寒	1 (2.86)	0 (0.00)	筋萎縮	0 (0.00)	1 (0.29)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
	承認時迄の状況	使用成績調査		承認時迄の状況	使用成績調査
四肢痛	4 (11.43)	8 (2.32)	咯血	0 (0.00)	16 (4.64)
顎痛	5 (14.29)	8 (2.32)	低酸素症	0 (0.00)	1 (0.29)
顎関節症候群	0 (0.00)	2 (0.58)	肺胞出血	0 (0.00)	2 (0.58)
開口障害	0 (0.00)	1 (0.29)	肺動脈瘤	0 (0.00)	1 (0.29)
筋骨格硬直	0 (0.00)	1 (0.29)	肺出血	0 (0.00)	3 (0.87)
神経系障害	18 (51.43)	28 (8.12)	肺水腫	0 (0.00)	2 (0.58)
灼熱感	0 (0.00)	1 (0.29)	急性好酸球性肺炎	0 (0.00)	2 (0.58)
浮動性めまい	3 (8.57)	2 (0.58)	皮膚および皮下組織障害	5 (14.29)	5 (1.45)
体位性めまい	0 (0.00)	1 (0.29)	脱毛症	1 (2.86)	0 (0.00)
味覚異常	0 (0.00)	2 (0.58)	紅斑	1 (2.86)	2 (0.58)
頭痛	17 (48.57)	27 (7.83)	環状紅斑	0 (0.00)	1 (0.29)
感覚鈍麻	8 (22.86)	2 (0.58)	皮下出血	1 (2.86)	0 (0.00)
意識消失	2 (5.71)	4 (1.16)	多汗症	1 (2.86)	0 (0.00)
失神	1 (2.86)	2 (0.58)	そう痒症	0 (0.00)	1 (0.29)
緊張性頭痛	1 (2.86)	0 (0.00)	発疹	0 (0.00)	1 (0.29)
一過性脳虚血発作	0 (0.00)	1 (0.29)	全身性皮疹	1 (2.86)	0 (0.00)
振戦	1 (2.86)	0 (0.00)	皮膚剥脱	0 (0.00)	1 (0.29)
血管性頭痛	0 (0.00)	1 (0.29)	ステイーブンス・ジョンソン症候群	1 (2.86)	0 (0.00)
視野欠損	1 (2.86)	0 (0.00)	血管障害	17 (48.57)	43 (12.46)
腎および尿路障害	1 (2.86)	2 (0.58)	潮紅	15 (42.86)	30 (8.70)
排尿困難	1 (2.86)	0 (0.00)	低血圧	0 (0.00)	9 (2.61)
乏尿	0 (0.00)	1 (0.29)	起立性低血圧	0 (0.00)	1 (0.29)
腎機能障害	1 (2.86)	1 (0.29)	静脈炎	0 (0.00)	1 (0.29)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (22.86)	17 (4.93)	ショック	1 (2.86)	6 (1.74)
急性肺水腫	0 (0.00)	1 (0.29)	血管炎	0 (0.00)	1 (0.29)
呼吸困難	4 (11.43)	1 (0.29)	血管障害	0 (0.00)	1 (0.29)
鼻出血	6 (17.14)	3 (0.87)	ほてり	19 (54.29)	3 (0.87)

MedDRA Ver. 10.0にて集計

〈参考〉

1) 国内臨床試験(原発性肺高血圧症)

原発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および臨床検査値の変動を表3に示す<sup>2)</sup>。

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		発現件数	32件	1件
腹痛	1		発現例数(%)	13例(65%)	1例(5%)
尿量減少	1		総発現件数	33件	
意識消失(意識喪失)	1		総発現例数(%)	14例(70%)	
意識障害	1				
ショック(低血圧)	1				

原発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・嘔吐およ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。本症例は原発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ンポンプ時間については、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、原発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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 <sup>-1</sup> 全肺血管抵抗18.2mmHg・l <sup>-1</sup> ・min	血圧低下  尿量減少	10	1日目	中等度	中止	消失	5時間	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、その後塩酸ドパ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。	1日目	中等度	中止	消失	5時間	関係あり		
12	男・26歳	アトピー性皮膚炎	IV	IV	リマプロスタール ファデクス スピロラクトン 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 <sup>-1</sup> 全肺血管抵抗67.5mmHg・l <sup>-1</sup> ・min	意識消失 (意識喪失)  徐脈	2	1日目	重度	中止	死亡	—	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にあってと思われる。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。	2	1日目	重度	中止	—	関係あり		
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 <sup>-1</sup> 全肺血管抵抗26.3mmHg・l <sup>-1</sup> ・min	ショック (低血圧)  徐脈 意識障害	8	1日目	重度	減量他	消失	15分間	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、イソプロテレン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。	8	1日目	中等度	減量他	消失	1~2分間	関係あり	
						8	1日目	中等度	減量他	消失	1~2分間	関係あり		
23	女・52歳	なし	II	II	ニコランジル ワルファリンカリ ウム テブレノン	血圧 110/50mmHg 肺動脈圧 46/24mmHg 心拍出量 4.13l・min <sup>-1</sup> 全肺血管抵抗 8.0mmHg・l <sup>-1</sup> ・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 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	20	464.1	15	444.9	13	448.8	6	445.8	2	501.5	
	白血球 (/mm <sup>3</sup> )	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 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	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)	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) 国内臨床試験(膠原病に伴う肺高血圧症)<sup>30)</sup>

膠原病に伴う肺高血圧症を対象とする国内臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない有害事象を表4に示した。

重篤な有害事象は、5例(33%)で発現し、このうちの2例は右心不全、血栓性血小板減少性紫斑病・心不全が原因となって死亡した。いずれの症例も重症の肺高血圧症患者であったが、右心不全を発現した1例は、排尿・排便時の迷走神経反射から失神し、心停止を誘発して死亡したものと考えられた。また、血栓性血小板減少性紫斑病・心不全を発現した他の1例については、本剤との因果関係は否定されなかったが、病理解剖所見の結果から膠原病に伴う肺血管の高度狭窄によるものと判断された。死因は原疾患の進行によるものと思われた。その他、貧血の増悪は肺高血圧症および膠原病との関連があるとの判断がなされたが、本剤との因果関係について否定されなかった。上部消化管出血(1例)とスティーブンス・ジョンソン症候群(1例)についても本剤との因果関係が否定されなかったが、いずれも本剤を中止することなくその後回復した。なお、意識消失については本剤との因果関係は否定された。

臨床検査値については、投与前後で臨床上問題となるような異常変動は認められなかった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表4 本剤との因果関係が否定できない有害事象(副作用)

安全性解析対象例数		15								
副作用発現症例数		13								
副作用発現率(%)		86.7								
副作用発現件数		181								
副作用の種類	器官分類	有害事象名	件数(例数)*	%	副作用の種類	器官分類	有害事象名	件数(例数)*	%	
	血液・リンパ系障害	貧血NOS増悪	2	13		肝胆道系障害	脂肪肝	1	7	
		出血性障害	2	13			傷害・中毒・処置合併症	処置後出血	1	7
		血小板減少症	1	7				臨床検査	ALT(GPT)	1
		血栓性血小板減少性紫斑病	1	7			AST(GOT)		1	7
	心臓障害	心房粗動	1	7		血圧低下	4(3)		20	
		心不全NOS	1	7		便潜血	1		7	
		動悸	6(5)	33		ヘマトクリット減少	1		7	
		頻脈NOS	2(1)	7		ヘモグロビン減少	1		7	
		心室性期外収縮	1	7		心拍数増加	1		7	
		心室性頻脈	1	7		肝機能検査NOS異常	1		7	
							血小板数減少		2	13
	眼障害	眼の異常感	1	7		代謝・栄養障害	食欲不振		4(1)	7
		結膜出血	2	13			食欲減退NOS	1	7	
		結膜炎	1	7		筋骨格系・結合組織障害	関節痛	3(2)	13	
		眼のちらつき	1	7			足部痛	3	20	
		角膜炎NOS	1	7			顎痛	5	33	
		視覚障害NOS	2(1)	7		四肢痛	1	7		
		硝子体浮遊物	1	7		顎関節痛	3	20		
		胃腸障害	腹痛NOS	1		7	神経系障害	浮動性めまい	3(2)	13
	上腹部痛		1	7		頭痛		11(8)	53	
	下痢NOS		4(3)	20		感覚減退		7(3)	20	
	消化不良		1	7		緊張性頭痛		1	7	
	変色便		1	7		振戦		1	7	
	血便排泄		1	7		視野欠損NOS		1	7	
	軟便		3(2)	13		腎・尿路障害		排尿困難	1	7
	悪心		6(5)	33			腎機能障害NOS	1	7	
	口腔内不快感		1	7		呼吸器、胸郭・縦隔障害	呼吸困難NOS	1	7	
	胃不快感		4	27			鼻出血	6(5)	33	
	口内炎		1	7		皮膚・皮下組織障害	脱毛症	1	7	
	上部消化管出血		1	7			紅斑	1	7	
	嘔吐NOS		3	20			皮下出血	1	7	
	悪心憎悪		1	7			全身性皮疹	1	7	
	心窩部不快感		1	7			ステイープンス・ジョンソン症候群	1	7	
	口の感覚鈍麻		2(1)	7		多汗	1	7		
	全身障害・投与局所様態		胸部不快感	2(1)		7	血管障害	潮紅	10(6)	40
		胸痛	3(2)	13		ほてりNOS		19(9)	60	
		異常感	1	7						
		熱感	2(1)	7						
		倦怠感	2	13						
		粘膜出血NOS	1	7						
		末梢性浮腫	1	7						
		疼痛NOS	1	7						
		悪寒	1	7						
		カテーテル留置部位出血	5(4)	27						

\* : 件数と異なる場合に記載

% : 例数の割合

N O S : Not Otherwise Specified—他に特定されない

3) 米国臨床試験<sup>29)</sup> (外国人における成績)

①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およ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。

投与開始時および用量設定期に1%以上の患者でみられた有害事象を表5に示した。

表5 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

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ②継続投与期の有害事象

本剤の薬理作用のいくつかは原発性肺高血圧症および強皮症関連病態に伴う肺高血圧症の臨床上的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。おのおの比較試験において本剤併用投与群と既存療法のみ群との間に10%以上の発現頻度の差が認められた有害事象を表6と表8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7と表9に示す。

表6 因果関係に関わらず、本剤併用投与群および既存療法のみ群の間で10%以上の頻度の差で発現した有害事象（原発性肺高血圧症）

有害事象	本剤併用投与群 (%) (n=52)	既存療法のみ群 (%) (n=54)
<b>本剤併用投与群により高頻度で発現</b>		
<b>全身症状</b>		
悪寒/発熱/敗血症/インフルエンザ様症状	25	11
<b>循環器系</b>		
頻脈	35	24
潮紅	42	2
<b>消化器系</b>		
下痢	37	6
嘔気/嘔吐	67	48
<b>筋骨格系</b>		
顎痛	54	0
筋肉痛	44	31
不特定の筋骨格系の痛み	35	15
<b>神経系</b>		
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
<b>既存療法のみ群により高頻度で発現</b>		
<b>循環器系</b>		
心不全	31	52
失神	13	24
ショック	0	13
<b>呼吸器系</b>		
低酸素症	25	37

表7 因果関係に関わらず、本剤併用投与群および既存療法のみ群の間で10%未満の頻度の差で発現した有害事象（原発性肺高血圧症）

有害事象	本剤併用投与群 (%) (n=52)	既存療法のみ群 (%) (n=54)
<b>全身症状</b>		
無力症	87	81
<b>循環器系</b>		
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
<b>消化器系</b>		
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)	既存療法のみ群 (%) (n=54)
<b>代謝系</b>		
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
<b>筋骨格系</b>		
関節痛	6	0
骨痛	0	4
胸痛	67	65
<b>神経系</b>		
錯乱	6	11
痙攣	4	0
うつ症状	37	44
不眠	4	4
<b>呼吸器系</b>		
咳の増加	38	46
呼吸困難	90	85
鼻出血	4	2
胸水	4	2
<b>皮膚</b>		
痒痒	4	0
発疹	10	13
発汗	15	20
<b>感覚器</b>		
弱視	8	4
視力異常	4	0

表 8 因果関係に関わらず、本剤併用投与群およ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)	既存療法のみ群 (%) (n=55)
<b>本剤併用投与群により高頻度で発現</b>		
<b>循環器系</b>		
潮紅	23	0
低血圧	13	0
<b>消化器系</b>		
食欲不振	66	47
嘔気/嘔吐	41	16
下痢	50	5
<b>筋骨格系</b>		
顎痛	75	0
疼痛/首の痛み/関節痛	84	65
<b>神経系</b>		
頭痛	46	5
<b>皮膚および付属器</b>		
皮膚潰瘍	39	24
湿疹/発疹/蕁麻疹	25	4
<b>既存療法においてより高頻度で発現</b>		
<b>循環器系</b>		
チアノーゼ	54	80
蒼白	32	53
失神	7	20
<b>消化器系</b>		
腹水症	23	33
逆流性食道炎/胃炎	61	73
<b>代謝系</b>		
体重減少	45	56
<b>神経系</b>		
めまい	59	76
<b>呼吸器系</b>		
低酸素症	55	65

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表9 因果関係に関わらず、本剤併用投与群およ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 (%) (n=55)
<b>全身症状</b>		
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
<b>血液およびリンパ系</b>		
血小板減少症	4	0
<b>循環器系</b>		
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
<b>消化器系</b>		
腹部膨大	4	0
腹痛	14	7
便秘	4	2
膨満	5	4
<b>代謝系</b>		
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
<b>筋骨格系</b>		
関節炎	52	45
背痛	13	5
胸痛	52	45
脚の痙攣	5	7
<b>呼吸器系</b>		
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
<b>神経系</b>		
不安/運動過剰症/神經過敏/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
<b>皮膚および付属器</b>		
膠原病	82	84
そう痒	4	2
発汗	41	36
<b>泌尿器系</b>		
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

(3) 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

原発性肺高血圧症を対象とする国内臨床試験時にみられた患者背景因子別副作用の発現頻度を以下に示す。

層別の副作用の発現頻度に特に傾向は認められなかった。

背景因子別副作用の発現頻度 (原発性肺高血圧症)

概括安全度評価対象例数				20例				
発現例数 (%)				14例 (70%)				
発現件数				33件				
背景因子		重篤でない	重篤	背景因子		重篤でない	重篤	
性別	女	19	3	平均体血圧 (mgHg)	60～	4	0	
	男	6	5		70～	10	4	
年齢 (歳)	20未満	4	0		80～	8	2	
	20～	1	5		90～	2	0	
	30～	4	0		測定不能	1	2	
	40～	9	0		平均肺動脈圧 (mmHg)	30～	6	1
	50～	7	3			40～	7	2
合併症	無	18	6			50～	2	0
	有	7	2		60～	5	3	
既往歴	無	15	6		70～	5	2	
	有	10	2	心拍出量 (L/分)	2～	4	7	
罹病期間 (年)	1未満	5	3		3～	14	0	
	2未満	6	0		4～	6	1	
	5未満	6	1		測定不能	1	0	
	5以上	8	4	全肺血管抵抗 (mmHg分/L)	10未満	6	1	
NYHAの 心機能分類	I	2	0		10～	13	2	
	II	7	3		20～	2	3	
	III	10	0		30～	3	2	
	IV	6	5		測定不能	1	0	
心不全の 重症度分類	0	2	0	併用薬	無	4	0	
	I	2	0		血管拡張薬	15	3	
	II	7	3		利尿薬	14	4	
	III	7	0		強心薬	7	4	
	IV	7	5		酸素吸入	10	7	
V	0	0	その他	19	5			

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

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。

〈設定理由〉

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、原発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 表2中 症例番号4(血圧低下、尿量減少)〕参照〕が発現していることから設定した。

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。]

## VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈設定理由〉

- (1) 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。米国では妊娠カテゴリBである。(「VII. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (2) 胎児への移行性」の項参照)
- (2) 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ので設定した。

### 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。

〈設定理由〉

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。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

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。

処置：減量または投与中止に加え、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また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。

〈参考：米国添付文書より抜粋〉<sup>29)</sup>

臨床試験においてみられた本剤の過量投与による徴候および症状は潮紅、頭痛、低血圧、頻脈、悪心、嘔吐、下痢などで、予測される本剤の用量を制限する薬理作用である。通常、本剤の減量等を行う。

二次性肺高血圧症の患者1人が偶発的に濃度不明の本剤50mLを投与された。この患者は初めに記録不可能な低血圧を起こし、嘔吐し、意識不明に陥った。本剤の投与中止で、患者は数秒の内に意識を回復した。臨床使用において、本剤の過量投与による致命的な低酸素血症、低血圧症、呼吸停止が報告されている。

本剤の10および50mg/kg単回静脈投与(体表面積に換算して、それぞれヒトでの用量設定期推奨投与量の2,703、27,027倍)は、それぞれマウスおよびラットに対しては致死的であった。急性毒性の症状は活動低下、運動失調、正向反射の消失、呼吸緩徐および低体温であった。

### 14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(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。

(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、投与中も遮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。

#### (4) 投与时

- 1) 本剤は、常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。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、インフュージョンポンプ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) インフュージョンポンプの誤操作により、過量投与となる可能性があるため、本剤の投与前にインフュージョンポンプ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、インフュージョンポンプ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、注射液とインフュージョンポンプ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（インフュージョンポンプのアラームが作動、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

該当なし

## 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

一般症状、循環器系に対する作用および消化器系に対する作用では、いずれもPGI<sub>2</sub>の薬理作用である顕著な降圧作用およ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<sub>2</sub>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	一般症状およ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 (チオベンタール)	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 to 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
自律神経・平滑筋	摘出胃に及ぼす影響	ラット (4)	in vitro  10 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> M	直接作用：10 <sup>-6</sup> 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 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> M	直接作用：10 <sup>-8</sup> 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 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> M	直接作用：無作用 ソ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 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 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		

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	
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 および一過性の収縮 (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) および一過性の収縮 (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分後にはほぼ回復
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	

## 2. 毒性

### (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 <sub>50</sub> 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：1 μg/kg/分以上 [60 μg/kg/日以上]

### (2) 反復投与毒性試験

- 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、0.56 μg/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、血小板数の減少および赤血球系比の低下がみられ、低用量では軽度の体重および血小板数への影響がみられた。無毒性量は0.056 μg/kg/分以下であった。
- 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、0.125 μg/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0.0125 μg/kg/分であった。
- 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、0.28 μg/kg/分)

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

では、一過性の皮膚潮紅がみられ、無毒性量は0.09 $\mu$ g/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、0.125 $\mu$ g/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およ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0.0125 $\mu$ g/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および一般生殖能試験 (10、30、100 $\mu$ g/kg/日)、周産期および授乳期試験 (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F1出生児の受胎率に軽度の影響がみられたが、F1胎児の発生、F1出生児の発育・行動、およびF2出生児の生存にはいずれも影響はみられなかった。
- 2) ラットおよびウサギを用いた催奇形性試験 (1、10、100 $\mu$ g/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

ネズミチフス菌およ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<sub>2</sub>のヒトにおける主代謝物である6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> の Maus への静脈内単回投与時のLD<sub>50</sub>値は50mg/kg 以上であり、特記すべき所見はみられなかった。

サルへの静脈内1日1時間投与による2週間投与 (隔日に計7日間) 試験 (1 $\mu$ g/kg/分) でも、6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> による影響はみられなかった。

#### 3) 類縁物質の毒性

PGI<sub>2</sub>の類縁物質113AU77、76AU77、149AU77、123AU78、174AU77等 (「Ⅳ. 製剤に関する項目 7. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照) の Maus への静脈内単回投与時のLD<sub>50</sub>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. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（組箱、ラベルに記載）

### 2. 貯法・保存条件

静注用フローラン：室温保存、遮光

専用溶解液：室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

劇薬、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

### 4. 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。

(2) 本剤の適正使用およ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。

### 5. 包装

静注用フローラン0.5mg：1バイアル（専用溶解液50mL×2バイアル添付）

静注用フローラン1.5mg：1バイアル（専用溶解液50mL×2バイアル添付）

静注用フローラン0.5mg：5バイアル

静注用フローラン1.5mg：5バイアル

静注用フローラン専用溶解液50mL：5バイアル

（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）

### 6. 同一成分・同効薬

同効薬：ベラプロストナトリウム

### 7. 国際誕生年月日

1981年3月18日（英国）

### 8. 製造・輸入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
輸入承認年月日	1999年1月25日	2001年3月15日
承認番号	21100AMY00016000	21300AMY00082000

### 9. 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

### 10. 効能・効果追加、用法・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・効果追加）

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 11. 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

### 12. 再審査期間

10年（1999年1月25日～2009年1月24日）

### 13. 長期投与の可否

可

### 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

静注用フローラン0.5mg：2190413F2024

静注用フローラン1.5mg：2190413F3020

静注用フローラン0.5mg（専用溶解液付）：2190413F1028

静注用フローラン1.5mg（専用溶解液付）：2190413F4027

専用溶解液：2190415A1020

### 15. 保険給付上の注意

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。

# 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) Barst RJ, et al. N Engl J Med 1996 ; 334 (5) : 296-301
- 4) Rubin LJ, et al. Circulation 1982 ; 66 (2) : 334-338
- 5) Jones DK, et al. Br Heart J 1987 ; 57 : 270-278
- 6) Rubin LJ, et al. Ann Intern Med 1990 ; 112 (7) : 485-491
- 7) Barst RJ, et al. Ann Intern Med 1994 ; 121 (6) : 409-415
- 8) 国枝武義, ICU と CCU 1997 ; 21 (5) : 451-457
- 9) Macdermot J, et al. Eur J Pharmacol 1981 ; 75 (2-3) : 127-130
- 10) Tateson JE, et al. Prostaglandins 1977 ; 13 (3) : 389-397
- 11) Perlman MB, et al. J Appl Physiol 1986 ; 60 (2) : 546-553
- 12) Prielipp RC, et al. Crit Care Med 1991 ; 19 (1) : 60-67
- 13) Armstrong JM, et al. Br J Pharmacol 1978 ; 62 (1) : 125-130
- 14) Whittle BJR, et al. Prostaglandins 1978 ; 16 (3) : 373-388
- 15) 安藤泰彦, 臨床検査 1996 ; 40 (11) : 195-197
- 16) Lucas FV, et al. : Thromb Res 1986 ; 43 : 379-387
- 17) Skrinska VA, et al. J Lab Clin Med 1986 ; 107 (3) : 187-193
- 18) Myatt L, et al. Clinical Pharmacology of Prostacyclin (Lewis PJ, et al ed.) Raven Press, New York 1981 ; P.25-35
- 19) Ylikorkala O, et al. Prostaglandin and Medicine 1981 ; 6 : 427-436
- 20) Smith MC, et al. Am. J Med 1982 ; 73 : 669-678
- 21) Pifer DD, et al. Prostaglandins 1981 ; 21 (2) : 165-175
- 22) Taylor BM, et al. J Pharmacol Exp Ther 1980 ; 214 (1) : 24-30
- 23) Rosenkranz B, et al. Clin Pharmacol Ther 1981 ; 29 (3) : 420-424
- 24) Jackson EK, et al. J Pharmacol Exp Ther 1982 ; 221 (1) : 183-187
- 25) Taylor BM, et al. J Pharmacol Exp Ther 1983 ; 224 (3) : 692-698
- 26) Gachayi B, et al. Prostaglandin Leukotrienes Medicines 1984 ; 14 : 137-138
- 27) Carlton LD, et al. Prostaglandins 1995 ; 50 : 341-347
- 28) Brash AR, et al. J Pharmacol Exp Ther 1983 ; 226 (1) : 78-87
- 29) FLOLAN® for Injection 米国添付文書
- 30) 国枝武義ほか, Prog Med 2003 ; 23 (11) : 3011-3022
- 31) Carlton LD, et al. J Clin Pharmacol 1996 ; 36 : 247-256

## 2 . その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 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・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 および IV* の原発性肺高血圧症	0.5	1995年 9月20日
	強皮症関連疾患に伴う肺高血圧症	1.5	2000年 4月14日
カ ナ ダ	NYHA 心機能分類 III および IV の原発性肺高血圧症	0.5	1997年 3月 6日
	強皮症関連疾患に伴う二次性肺高血圧症	1.5	1999年 8月18日
フ ラ ンス	NYHA 心機能分類 III および IV の原発性肺高血圧症	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 および IV の原発性肺高血圧症		1999年 5月25日
	全身性強皮症、限局性強皮症、混合性結合組織病およ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	0.5 1.5	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 および IV の原発性肺高血圧症	0.5	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	1.5	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 および IV の原発性肺高血圧症	0.5	2000年 4月26日
	強皮症および 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	1.5	2000年 12月11日
オーストリア	NYHA 心機能分類 III および IV の原発性肺高血圧症	0.5	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	1.5	2000年 3月31日
ベルギー	NYHA 心機能分類 III および IV の原発性肺高血圧症	0.5	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	1.5	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 および IV の原発性肺高血圧症	0.5	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)	1.5	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 および IV の原発性肺高血圧症	1.5	1998年 6月 4日

\*：国内添付書類文書における効能・効果では、NYHAの心機能分類の規定を行っていないが、使用上の注意で詳細に規定している。



[資料請求・問い合わせ先]

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

TEL: 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日を除く)

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>