

プロスタグランジン製剤

静注用**フローラン**®0.5mg
 静注用**フローラン**®1.5mg
Flolan® for injection

注射用エポプロステノールナトリウム

※規制区分：
 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)

	0.5mg	1.5mg
承認番号	21100AMY00016	21300AMY00082
薬価収載	1999年4月	2001年7月
販売開始	1999年4月	2001年7月
国際誕生	1981年3月	
効能追加	2004年6月	

貯 法：室温保存、遮光
 使用期限：包装に表示

【警告】

- 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。
- 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。
 - 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。]
 - 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、本剤を休業又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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]

【組成・性状】

	静注用フローラン0.5mg	静注用フローラン1.5mg	専用溶解液
成分*・含量 (エポプロステノールとして)	0.531mg (0.5mg)	1.593mg (1.5mg)	
添加物 (1バイアル中)	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)		グリシン(94mg)、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム(pH調節剤)
性 状	本剤は白色の凍結乾燥した粉末又は塊状になった粉末の注射剤である。		
	本剤(0.5mg、1.5mg)1バイアルを専用溶解液50mLに溶解したときのpH、浸透圧比、及び本剤(0.5mg、1.5mg)1バイアルを専用溶解液10mLに溶解したときの溶状は次のとおりである。 pH：10.2～11.2 浸透圧比：0.3～0.5 溶状：無色澄明		

*：エポプロステノールナトリウム

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症

効能・効果に関連する使用上の注意

- 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。

- 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。
- 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。
- 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。

※※【用法・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の投与速度で精密持続点滴装置(シリンジポンプ又は輸液ポンプ)により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を十分観察しながら15分以上の間隔をおいて1～2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。

最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅(軽微なものを除く)、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には15分以上の間隔をおいて2ng/kg/分ずつ減量すること。

継続投与

その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を観察しながら15分以上の間隔をおいて1～2ng/kg/分ずつ増減する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 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。)
- 本剤による重篤な副作用は、投与開始時の最小の投与速度である2ng/kg/分でも発現するおそれがあり、また本剤による副作用の多くが最適投与速度を決定するまでの間に発現しているため、その間は患者の症状、血圧、心拍数、血行動態等を十分観察すること。
- 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。)
- 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。
- 投与中及び投与中止の際の急激な減量により肺高血圧症状が増悪するおそれがあるため、本剤を休業又は投与中止する場合は、1日当たり2ng/kg/分以下で徐々に減量すること。また、重篤な副作用の発現等、本剤を直ちに中止すべきと判断した場合でも、可能な限り徐々に減量し、急に中止しないこと。
- 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。
- 小児等においては使用経験が少なく、用法・用量が確立していない。

<注射液の調製法の例示>

専用溶解液を用い、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) パイアル数(本)	凍結乾燥品 (エポプロステノール1.5mg) パイアル数(本)	専用溶解液 (50mL) パイアル数(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) パイアル数(本)	専用溶解液 (50mL) パイアル数(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、本剤パイアル内に注入し、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、本剤パ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、本剤パイアル内に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、本剤パイアル内に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、本剤パイアル内に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。

<投与方法>

本剤は末梢又は中心静脈内にカテーテルを留置し、フィルターを接続した精密持続点滴装置を用いて、下表に示す注射液流量に従い持続投与する。ただし、精密持続点滴装置は以下に示す機能・精度を有するものを使用する。

体重別の注射液流量 (mL/時)

5,000ng/mLの濃度に調製した場合

	エポプロステノール投与速度 (ng/kg/分)					
	2	4	6	8	10	
	注射液の流量 (mL/時)					
体重 1kg 当り	0.024	0.048	0.072	0.096	0.12	
体 重 (kg)	10	0.24	0.48	0.72	0.96	1.20
	15	0.36	0.72	1.08	1.44	1.80
	20	0.48	0.96	1.44	1.92	2.40
	25	0.60	1.20	1.80	2.40	3.00
	30	0.72	1.44	2.16	2.88	3.60
	35	0.84	1.68	2.52	3.36	4.20
	40	0.96	1.92	2.88	3.84	4.80
	45	1.08	2.16	3.24	4.32	5.40
	50	1.20	2.40	3.60	4.80	6.00
	55	1.32	2.64	3.96	5.28	6.60
	60	1.44	2.88	4.32	5.76	7.20
	65	1.56	3.12	4.68	6.24	7.80
70	1.68	3.36	5.04	6.72	8.40	
75	1.80	3.60	5.40	7.20	9.00	
80	1.92	3.84	5.76	7.68	9.60	

注)精密持続点滴装置にセットする注射液量を算出する場合は小数点以下1桁に四捨五入する。

注射液流量の計算式：

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

精密持続点滴装置の仕様：

流量ステップ	流量精度	警報機能
0.1mL/時以下	±6%以下	残量、過負荷、バッテリー

注)間欠作動型の場合は駆動間隔が3分を超えないものとする。

【使用上の注意】

1. 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。]

- (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]

2. 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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジンE ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若しくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。	相互に降圧作用を増強することが考えられる。
抗凝血剤 ワルファリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン プロスタグランジンE ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。	相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。
ジゴキシン	一過性であるが、ジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されているので注意すること。	機序不明

※※4. 副作用

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(再審査申請時)。

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。

(1) 重大な副作用^{注1)}

- 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(2.4%)、尿量減少(0.4%)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(0.7%)があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止すること。[肺静脈閉塞を有する患者では、本剤の投与により、特に用量設定期(投与開始時)に肺静脈閉塞に由来する肺水腫を増悪させることがある。]
- 3) 甲状腺機能亢進症(2.0%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(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2 ng/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1～2 ng/kg/分ずつ減量すること。

	1～10%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
循環器	潮紅、動悸、低血圧	徐脈、頻脈、蒼白	
消化器	下痢、腹痛、悪心・嘔吐	心窩部不快感、消化不良	口内乾燥
筋骨格	顎痛、関節痛	胸痛、骨痛、背痛	筋肉痛
精神神経系	頭痛、手のしびれ、感覚鈍麻	めまい、振戦、異常感覚	不安、神経過敏、激越、感覚過敏
呼吸器		呼吸困難	
血液	血小板減少、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

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。

5. 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。

6. 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。]

7. 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。

※8. 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。

※※9. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
- (2) 調製時：
 - 1) 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。
 - 2) 専用溶解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、精密持続点滴装置の注射液を新たにセットする場合又は注射部位を変更する場合は、速やかに行うこと。
- 5) 精密持続点滴装置の誤操作により、過量投与となる可能性があるため、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。
また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多若しくは不足となる可能性があるため、注射液と精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。(投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。)
- 6) カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるので、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。

【薬物動態】

1. 血漿中の安定性^{注1)}

健康成人より採取した静脈血の全血及び血漿に³H-PGI₂を添加した(終濃度：約4 ng/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(in vitro)。

2. 排泄^{注2)}

健康成人男子3例に³H-PGI₂(約4 ng/kg/分)を24時間静脈内持続投与した場合、標識体投与後7日間の累積尿中排泄率は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。

注) 外国人における成績である。

(参考)動物における吸収・分布・代謝

1. 血漿中濃度³⁾

ウサギに³H-PGI₂(107ng/kg)を急速静脈内投与した場合、血漿中未変化体濃度は二相性の消失を示し、消失半減期はα相0.49分、β相2.7分であった。また³H-PGI₂を4.2ng/kg/分で持続静脈内投与した場合、血漿中未変化体濃度は15分以内に定常状態に到達し、定常状態における血漿中濃度は投与量に比例して増加した。

2. 分布⁴⁾

ラットに³H-PGI₂(48μg)を静脈内投与した場合、投与15分後の臓器・組織内分布は肝で最も高く31.3%、小腸、腎でも比較的高く、それぞれ8.9%、3.9%であり、その他の臓器では1%以下であった。

3. 代謝⁵⁾

イヌに³H-PGI₂(5.1μg/kg)を静脈内投与した場合、7種の血漿中代謝物が認められ、投与直後では血漿中放射能の約60%は6-keto-PGF_{1α}であった。

【臨床成績】

国内外において、肺動脈性肺高血圧症の主な疾患である原発性肺高血圧症および膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象として実施された臨床試験の成績を以下に示す。

<国内臨床試験における成績>

(1) 原発性肺高血圧症⁶⁾

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。全肺血管抵抗及び肺動脈圧の低下、心拍出量の増加など心肺行動態の改善が認められた。また、肺高血圧症に伴う息切れ、呼吸困難、動悸及び全身倦怠感等の自覚症状に改善が認められ(60%、9/15例)、ニューヨーク心臓協会(NYHA)の心機能分類、心不全重症度分類において、それぞれ73%(11/15例)、87%(13/15例)に1段階以上の改善が認められた。

(2) 膠原病に伴う肺高血圧症^{7,8)}

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。全肺血管抵抗及び肺動脈圧の低下、心拍出量の増加など心肺行動態の改善が認められ、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。

11000000004702



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。

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。

注)外国人における成績である。

<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⁹⁾

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±0.5ng/kg/分(n=41)、投与開始後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ7.0±0.5(n=39)、8.6±0.7(n=38)、9.2±0.8(n=37)であり、投与期間の延長に伴い投与量の増量が必要になった。

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表1に示す。

表1 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表2に示す。

表2 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。

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)。

(2) 膠原病に伴う肺高血圧症¹⁰⁾

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±0.8ng/kg/分(n=56)、投与開始後1、6、12週目の平均投与速度はそれぞれ4.1±2.0(n=52)、7.4±3.6(n=51)、11.2±5.7(n=51)であり、投与期間の延長に伴い投与量の増量が必要になった。

2) 血行動態の変化

本試験における血行動態の推移を表3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)。

表3 血行動態の変化

項目 ^{注)}	本剤投与群(n=56)		既存療法群(n=55)		95%信頼区間(本剤投与群, 既存療法群)
	開始時	12週目	開始時	12週目	
心係数(L/分/m ²)	1.93	2.44	2.23	2.15	(-0.81, -0.39)*
平均肺動脈圧(mmHg)	50.88	44.97	49.12	49.10	(2.96, 8.98)*
肺血管抵抗(mmHg・分/L)	14.20	9.17	11.17	11.66	(3.67, 7.33)*
平均体血圧(mmHg)	92.80	84.98	89.07	88.60	(3.20, 12.07)*
心拍出量(L/分)	3.40	4.29	4.05	3.94	(-1.42, -0.65)*
右心房圧(mmHg)	13.14	11.71	11.13	12.24	(0.39, 4.54)*
動脈血酸素飽和度(%)	92.65	92.82	92.52	93.06	(-2.42, 2.45)
混合静脈血酸素飽和度(%)	57.41	61.38	58.76	59.09	(-8.30, -0.94)*
肺動脈楔入圧(mmHg)	9.27	9.77	9.03	9.63	(-1.96, 2.64)
心拍数(拍/分)	83.70	86.91	84.46	82.90	(-9.33, 0.06)

注)調査項目によって症例数は異なる

*: 95%信頼区間において0を含まない場合は有意(p<0.05)とみなした。

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。

【薬効薬理】

1. 病態モデルに対する作用

(1) トロンビンにより誘発したヒツジ肺高血圧症モデルにおいて、肺血管抵抗及び平均肺動脈圧の上昇を抑制する¹¹⁾。

(2) ガラスビーズ(静脈内注入)により誘発したブタ肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させ、心拍出量を増加させる¹²⁾。

2. 血管拡張作用¹³⁾

血圧低下作用を指標として麻酔ウサギ及びラットにおいて血管拡張作用を検討した結果、用量依存的に血圧を低下させる。

3. 血小板凝集抑制作用¹⁴⁾

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

4. 作用機序^{15), 16)}

PGI₂は血管平滑筋及び血小板の特異的受容体に結合し、細胞内のcAMP産生を促進することにより血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を発現する。

【有効成分に関する理化学的知見】

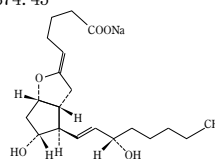
一般名: エポプロステノールナトリウム(Epoprostenol Sodium)

化学名: Monosodium(+)-(Z)-(3aR, 4R, 5R, 6aS)-3a, 3a, 4, 5, 6, 6a-hexahydro-5-hydroxy-4-[(E)-(3S)-3-hydroxy-1-octenyl]-2H-cyclopenta[b]furan-Δ^{2,6}-valerate

分子式: C₂₀H₃₁NaO₅

分子量: 374.45

構造式:



性状: 白色〜微黄白色の塊状の粉末である。

水、エタノール(95)、メタノール又はジメチルホルムアミドに溶ける。吸湿性である。

旋光度[α]_D²⁰: +76〜+86°(残留溶媒及び水分を換算した乾燥物 0.1g, ジメチルホルムアミド, 10mL, 100mm)

【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すること。また、海外の情報積極的に収集し提供すること。

【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

※【主要文献】

- Lucas FV, et al.: Thromb Res, 43, 379-387(1986)
- Brash AR, et al.: J Pharmacol Exp Ther, 226, 78-87(1983)
- Skrinska VA, et al.: J Lab Clin Med, 107, 187-193(1986)
- Taylor BM, et al.: J Pharmacol Exp Ther, 214, 24-30(1980)
- Taylor BM, et al.: J Pharmacol Exp Ther, 224, 692-698(1983)
- 国枝武義ほか: 臨床医薬, 14, 1091-1119(1998)
- 社内資料: 国内臨床試験
- 国枝武義ほか: Prog. Med., 23, 3011-3022(2003)
- Barst RJ, et al.: N Engl J Med, 334, 296-301(1996)
- 社内資料: 海外臨床試験
- Perlman MB, et al.: J Appl Physiol, 60, 546-553(1986)
- Prielipp RC, et al.: Crit Care Med, 19, 60-67(1991)
- Armstrong JM, et al.: Br J Pharmacol, 62, 125-130(1978)
- Whittle BJR, et al.: Prostaglandins, 16, 373-388(1978)
- Macdermot J, et al.: Eur J Pharmacol, 75, 127-130(1981)
- Tateson JE, et al.: Prostaglandins, 13, 389-397(1977)

※【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。
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
カスタマー・ケア・センター
TEL: 0120-561-007(9:00〜18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX: 0120-561-047(24時間受付)



グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
http://www.glaxosmithkline.co.jp

1100000004702

®登録商標