

使用上の注意改訂のお知らせ

2011年11月

グラクソ・スミスクライン株式会社

プロスタグランジン₂製剤

静注用**フローラン**[®]0.5mg

静注用**フローラン**[®]1.5mg

(一般名：エポプロステノールナトリウム)

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、静注用**フローラン**[®]0.5mg・1.5mg の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

1. 主な改訂内容

項 目	内 容
重大な副作用 [追加]	「甲状腺機能亢進症」を追加致しました。
副作用 [一部改訂]	その他の副作用の項に記載している「出血」について、具体的な事象として「肺出血、消化管出血、鼻出血等」を記載致しました。 また、使用成績調査の結果（再審査申請時）を反映し、副作用発現状況の概要および発現頻度を変更致しました。
適用上の注意 [一部改訂]	「インフュージョンポンプ」の記載を「精密持続点滴装置」に変更致しました。

■7 頁目以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載していますので、ご参照下さい。

また、ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://www.glaxosmithkline.co.jp>) でもご覧になれます。

2. 改訂内容および改訂理由

2.1. 副作用

改訂後(下線部:改訂箇所)	改訂前																																																																																	
<p>4. 副作用 国内: (中略) 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: (省略)</p> <p>(1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>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。</p> <p>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。]</p> <p>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。</p> <p>(2) その他の副作用 (中略)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~10%未満^{注1)}</th> <th>1%未満^{注1)}</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器</td> <td>潮紅、動悸、低血圧</td> <td>徐脈、頻脈、蒼白</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、腹痛、悪心・嘔吐</td> <td>心窩部不快感、消化不良</td> <td>口内乾燥</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>顎痛、関節痛</td> <td>胸痛、骨痛、背痛</td> <td>筋肉痛</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛、手のしびれ、感覚鈍麻</td> <td>めまい、振戦、異常感覚</td> <td>不安、神経過敏、激越、感覚過敏</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>呼吸困難</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>血小板減少、出血(肺出血、消化管出血、鼻出血等)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td>発汗</td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>胸部絞扼感、疼痛</td> <td>全身倦怠感、悪寒、発熱</td> <td>インフルエンザ様症状</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		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	<p>4. 副作用 国内: (中略) 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: (省略)</p> <p>(1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>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。</p> <p>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。]</p> <p>(2) その他の副作用 (中略)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10~20%未満^{注1)}</th> <th>1~10%未満^{注1)}</th> <th>1%未満^{注1)}</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器</td> <td>潮紅</td> <td>動悸、低血圧</td> <td>徐脈、頻脈</td> <td>蒼白</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>下痢、腹痛、心窩部不快感、悪心・嘔吐</td> <td>消化不良</td> <td>口内乾燥</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td></td> <td>顎痛、関節痛</td> <td>胸痛、骨痛</td> <td>筋肉痛、背痛</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、手のしびれ、感覚鈍麻、めまい</td> <td>振戦、異常感覚</td> <td>不安、神経過敏、激越、感覚過敏</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>呼吸困難</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>血小板減少、出血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹</td> <td>発汗</td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td></td> <td>全身倦怠感、胸部絞扼感、疼痛</td> <td>悪寒、発熱</td> <td>インフルエンザ様症状</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		10~20%未満 ^{注1)}	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、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
	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																																																																															
	10~20%未満 ^{注1)}	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、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																																																																														

<改訂理由>

・ **重大な副作用：甲状腺機能亢進症** [厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂]

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、「重大な副作用」の項に追加致しました。以下に国内症例の概要をお示し致します。

・ **その他の副作用：出血**

本剤は血小板凝固阻害作用を有することから、これまでも「その他の副作用」の項に「出血」を記載しておりました。報告された出血関連事象を検討した結果、肺出血、消化管出血、鼻出血が多く報告されていたことから、これらを記載致しました。

・ **副作用発現状況の概要／発現頻度（重大な副作用、その他の副作用）**

使用成績調査の結果（再審査申請時点）を反映し、副作用の発現例数、発現頻度を変更致しました。副作用の発現頻度を変更した事象についても下線を付しております。

症例概要 1

患者		投与量 投与期間	副作用
性別 年齢	原疾患 合併症、既往歴		経過及び処置
女性 10歳代	<u>原発性肺高血圧症</u>	投与量不明 1205日 23 ng/kg/min 63日間 25 ng/kg/min 182日間 26 ng/kg/min 49日間 27.5 ng/kg/min 28日間 29 ng/kg/min 30 ng/kg/min	『甲状腺機能障害』 投与開始 1555 日目：心拍数 110-130 の頻脈が持続。スクリーニング目的で測定した甲状腺ホルモン高値。機能亢進が判明。 投与開始 1557 日目：甲状腺エコー上、血流低下、TRAb 高値。所見合わないがバセドウ病としてチアマゾール開始。 投与開始 1576 日目：甲状腺ホルモン横ばい。TsAg 陰性。バセドウ病ではなく、無痛性甲状腺炎と診断。チアマゾール中止。ヨウ化カリウム開始(3日間) 投与開始 1599 日目：データ改善傾向あり。甲状腺については、無投薬で落ちつくのを待つ方針。 投与開始 1647 日目：心拍数 100。定期検査で TSH 上昇。甲状腺は euthyroid だが、甲状腺機能低下の傾向あり。レボチロキシンナトリウム追加(無痛性甲状腺炎の経過として矛盾しない) 投与開始 1674 日目：甲状腺 euthyroid を維持。レボチロキシンナトリウム服用中。 投与開始 1842 日目：軽快
併用薬：ワルファリンカリウム、フロセミド、スピロノラクトン、ジゴキシン、アロプリノール、マレイン酸エナラプリル、クエン酸シルデナフィル、酒石酸ゾルピデム、プロチゾラム、ボセンタン水和物、L-アスパラギン酸カリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、塩酸プロプラノロール、乾燥甲状腺、塩酸トラゾドン、エチゾラム、エポエチン α （遺伝子組換え）、塩酸ドブタミン、塩酸オルプリノン			

<臨床検査値>

検査項目名	施設 下限値	施設 上限値	投与 814 日目	投与 1555 日目	投与 1576 日目	投与 1612 日目	投与 1647 日目	投与 1653 日目	投与 1674 日目	投与 1752 日目	投与 1807 日目	投与 1842 日目
TSH (mIU/mL)	0.32	4.12	3.70	0.01	<0.01	<0.01	22.30	24.5	3.50	3.50	6.80	0.91
FT3 (pg/mL)	2.26	4.15	3.30	7.46	6.68	3.34	2.26	2.32	3.01	2.87	2.87	3.05
FT4 (ng/dL)	1.01	1.67	1.62	3.44	4.73	2.15	1.20	1.23	2.08	1.75	1.37	1.67
甲状腺ミクロソーム抗体 (U/mL)	—	0.3	—	0.3	—	—	—	—	—	—	—	<0.3

症例概要 2

患者		投与量 投与期間	副作用
性別 年齢	原疾患 合併症、既往歴		経過及び処置
女性 10歳代	原発性肺高血圧症	5 ng/kg/min 36日間 6 ng/kg/min 26日間 7 ng/kg/min 28日間 14.6 ng/kg/min 32日間 9 ng/kg/min 28日間 10 ng/kg/min 17日間 11 ng/kg/min 39日間 12 ng/kg/min 35日間 13 ng/kg/min 45日間 15 ng/kg/min 68日間 16 ng/kg/min 22 ng/kg/min 20.4 ng/kg/min 20.3 ng/kg/min	『顎痛、鼻出血、自己免疫性甲状腺機能亢進症』 投与開始 15 日目：顎痛発現。処置なし、自制内で経過。 投与開始 100 日目：鼻出血発現。2-3 回/月程度鼻出血あり。処置なく経過。 投与 1 年 11 カ月後：自己免疫性甲状腺機能亢進症発現。T3/5.7、T4/2.5、TSH/0.01 以下と異常。 投与開始 746 日目：入院下でサイログロブリン抗体値 5600 以下、マイクログロブリン抗体 25600 以上で自己免疫性甲状腺機能亢進症と診断。チアマゾールを開始した。 投与開始 833 日目：T3/3.6、T4/1.4、TSH/7.31 と改善した。
併用薬：フロセミド、スピロノラクトン、ワルファリンカリウム、塩化カリウム、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、硫酸鉄、アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム、グルコン酸カリウム、プロピオン酸フルチカゾン、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム、メロペネム三水和物、ウルソデスオキシコール酸、塩酸アンブロキシソール、チアマゾール			

<臨床検査値>

検査項目名	投与 1 年 11 カ月後	投与開始 746 日目	投与開始 833 日目
T3 (ng/dL)	5.7	—	3.6
T4 (μg/dL)	2.5	—	1.4
TSH	0.01以下	—	7.31
サイログロブリン抗体	—	5600以上	—
甲状腺ミクロソーム抗体	—	25600以上	—

2.2. 適用上の注意

改訂後(下線部:改訂箇所)	改訂前
<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1)～(3) 省略</p> <p>(4) 投与時:</p> <p>1)～3) 省略</p> <p>4) 本剤の血漿中半減期は非常に短いため、<u>精密持続点滴装置</u>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。</p> <p>5) <u>精密持続点滴装置</u>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<u>精密持続点滴装置</u>の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。</p> <p>また、<u>精密持続点滴装置</u>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、<u>注射液と精密持続点滴装置</u>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。)</p> <p>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(<u>精密持続点滴装置</u>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。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1)～(3) 省略</p> <p>(4) 投与時:</p> <p>1)～3) 省略</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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、<u>注射液とインフュージョンポンプ</u>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。)</p> <p>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(<u>インフュージョンポンプ</u>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。</p>

<改訂理由>

厚生労働省医薬食品局審査管理課および安全対策課事務連絡（平成 22 年 5 月 13 日付、医薬品の用法及び用量等における「シリンジポンプ」等の表記の取扱いについて）により、「適用上の注意」の項を改訂致しました。

「インフュージョンポンプ」との表記では、注入用ポンプ全般を意味し、使用する医療機器が明確ではないことから、「インフュージョンポンプ」の記載を「精密持続点滴装置」に変更致しました。

また、次のページに示すとおり「用法・用量」（用法・用量に関する説明部分を含む）についても、同様に変更致しました。

改訂後(下線部:改訂箇所)	改訂前												
<p>【用法・用量】</p> <p>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、成人にはエボprostano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分以上の間隔において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。</p> <p>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分以上の間隔において2ng/kg/分ずつ減量すること。</p> <p>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分以上の間隔において1~2ng/kg/分ずつ増減する。</p> <p>(中略)</p> <p><投与方法></p> <p>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。</p> <p>体重別の注射液流量(mL/時) 5,000ng/mLの濃度に調製した場合 (表省略)</p> <p>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。</p> <p>注射液流量の計算式:</p> $\text{注射液の流量 (mL/時)} = \frac{\text{投与速度(ng/kg/分)} \times \text{体重(kg)} \times 60(\text{分})}{\text{注射液の濃度(ng/mL)}}$ <p>精密持続点滴装置の仕様:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>流量ステップ</th> <th>流量精度</th> <th>警報機能</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.1mL/時以下</td> <td>±6%以下</td> <td>残量、過負荷、バッテリー</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>	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	<p>【用法・用量】</p> <p>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、成人にはエボprostanoールとして1分間当り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分以上の間隔において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。</p> <p>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分以上の間隔において2ng/kg/分ずつ減量すること。</p> <p>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分以上の間隔において1~2ng/kg/分ずつ増減する。</p> <p>(中略)</p> <p><投与方法></p> <p>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。</p> <p>体重別の注射液流量(mL/時) 5,000ng/mLの濃度に調製した場合 (表省略)</p> <p>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。</p> <p>注射液流量の計算式:</p> $\text{注射液の流量 (mL/時)} = \frac{\text{投与速度(ng/kg/分)} \times \text{体重(kg)} \times 60(\text{分})}{\text{注射液の濃度(ng/mL)}}$ <p>インフュージョンポンプの仕様:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>流量ステップ</th> <th>流量精度</th> <th>警報機能</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.1mL/時以下</td> <td>±6%以下</td> <td>残量、過負荷、バッテリー</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>	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
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											
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											

3. 改訂添付文書使用時期

2012年2月以降生産分より使用予定

【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。

【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]

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。

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。

＜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。

＜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 誘導体製剤等	これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起ることがある。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)}

- 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。
- 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。]
- 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分以上の間隔において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分以上の間隔において1～2ng/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、顎脈、蒼白	

	1～10%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
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

- 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。]
- 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

- 投与経路**：本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
- 調製時**：
 - 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。
 - 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。
- 調製後溶液の保存及び取扱い**：
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 一旦投与を開始した溶液の残液は使用しないこと。
- 投与时**：
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。)
 - 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。

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
http://www.glaxosmithkline.co.jp