MD-711

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

持田製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、本剤と同じ PGI_2 誘導体または PGI_2 製剤であるトレプロスチニル（注射剤）、イロプロスト、エポプロステノールナトリウム、ベラプロストナトリウムおよびベラプロストナトリウム（徐放剤）を表 1.7-1 および表 1.7-2 に示し、添付文書を別紙 1～5 に添付した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	トレプロスチニル	トレプロスチニル	イロプロスト
販売名	トレプロスト®吸入液 1.74mg	トレプロスト®注射液 20mg／ トレプロスト®注射液 50mg／ トレプロスト®注射液 100mg／ トレプロスト®注射液 200mg	ベンテイビス®吸入液 10μg
会社名	持田製薬株式会社	持田製薬株式会社	バイエル薬品株式会社
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）	肺動脈性肺高血圧症
添付文書の作成又は改訂年月	-	2021 年 5 月改訂（第 2 版）	2020 年 3 月改訂（第 1 版）
備考	-	-	-

表 1.7-2　同種同効品一覧表

一般的名称	エポプロステノールナトリウム	ベラプロストナトリウム	ベラプロストナトリウム
販売名	静注用フローラン 0.5mg／ 静注用フローラン 1.5mg	①　ドルナー®錠 20μg ②　プロサイリン®錠 20	①　ケアロード®LA 錠 60μg ②　ベラサス®LA 錠 60μg
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	①　東レ株式会社 ②　科研製薬株式会社	①　東レ株式会社 ②　科研製薬株式会社
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 原発性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症
添付文書の作成又は改訂年月	2020 年 4 月改訂（第 3 版）	2015 年 7 月改訂（第 17 版）	2015 年 7 月改訂（第 8 版）
備考	-	①ドルナー錠 20μg の添付文書のみ添付した。	①ケアロード LA 錠 60μg の添付文書のみ添付した。

別紙１　トレプロスチニル（注射剤）添付文書

※最新の添付文書を参照すること。

N7D
*2021年5月改訂（第2版）
2019年8月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87219

	20mg	50mg
承認番号	22600AMX00544000	22600AMX00545000
販売開始	2014年9月	2014年9月

	100mg	200mg
承認番号	22600AMX00546000	22600AMX00547000
販売開始	2014年9月	2014年9月

劇薬
処方箋医薬品注）

プロスタグランジンI_2誘導体製剤

トレプロスチニル

トレプロスト®注射液20mg
トレプロスト®注射液50mg
トレプロスト®注射液100mg
トレプロスト®注射液200mg

TREPROST®Injection 20mg
TREPROST®Injection 50mg
TREPROST®Injection 100mg
TREPROST®Injection 200mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

外国で本剤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。[7.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 右心不全の急性増悪時の患者［本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがあるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。］
2.3 重篤な左心機能障害を有する患者［本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。］
2.4 重篤な低血圧患者［本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。］［9.1.4 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

（1バイアル中）

販売名		トレプロスト®注射液20mg	トレプロスト®注射液50mg	トレプロスト®注射液100mg	トレプロスト®注射液200mg
有効成分	トレプロスチニル	20mg	50mg	100mg	200mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	126mg	126mg	126mg	126mg
	水酸化ナトリウム	4.8mg	6.4mg	12.4mg	24mg
	m-クレゾール	60mg	60mg	60mg	60mg
	塩化ナトリウム	106mg	106mg	106mg	80mg
	pH調節剤注）	適量	適量	適量	適量

注）塩酸又は水酸化ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	トレプロスト®注射液20mg	トレプロスト®注射液50mg	トレプロスト®注射液100mg	トレプロスト®注射液200mg
性状	無色～微黄色澄明の液（水性注射剤）			
pH	6.1～6.6			
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）			

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。
5.2 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。
5.3 本剤は経口肺血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。
*5.4 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはトレプロスチニルとして1.25ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を0.625ng/kg/分に減量する。
患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の4週間は、1週間あたり最大1.25ng/kg/分で増量し、その後は臨床症状に応じて1週間あたり最大2.5ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。1週間あたり1.25又は2.5ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与開始時及び投与速度調節の際は患者の症状をよく観察し、心拍数、血圧等血行動態の変化による副作用の発現に留意し、異常が認められた場合には本剤の減量など適切な処置を行うこと。
7.2 肺高血圧症状が急激に増悪するおそれがあるので、突然の投与中止又は急激な減量を避けること。[1. 参照]
7.3 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。
7.4 本剤の消失半減期は0.8～4.6時間であるため、長時間投与を中止した後再開する場合には投与速度を再設定すること。
7.5 本剤の投与経路を変更する場合は、原則、同一用量で変更し、変更後は患者の症状をよく観察すること。
7.6 肝障害のある患者において、0.625ng/kg/分から投与を開始し、慎重に増量すること。[9.3、16.6.1 参照]
7.7 国内外において290ng/kg/分を超えた投与速度の経験は少ないため、290ng/kg/分を超えて投与する場合は患者の状態に十分注意すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。
8.2 自己投与に移行する前に、自己投与方法（薬液調製方法、無菌的操作方法、精密持続点滴装置の操作方法等）について予め患者に十分教育を行い、患者自らが適切に使用可能と医師が判断した患者に対してのみ投与を開始すること。

トレプロスト®及びTREPROST®はUnited Therapeutics Corporationの登録商標です。

8.3 持続皮下投与にあたっては、以下の点に注意すること。［11.1.6 参照］
・神経走行部位、発赤、硬結、挫傷、線条、瘢痕、浮腫、結節、ベルトライン等の部位は避けること。
・注射針刺入直後に疼痛を訴えた場合は、直ちに注射針を抜き、部位を変えて刺入すること。
・注射部位は腹部、臀部、上腕、大腿等広範囲に求め、順序良く移動し、同一部位への短期間内の繰り返し注射を避けること。なお、国内臨床試験では腹部が主な投与部位とされた。
8.4 持続静脈内投与にあたっては、敗血症などの重篤な感染症があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。［11.1.5 参照］
・薬液の調製、薬液の交換及び輸液セットの交換は、無菌的に行うこと。
・注射部位は常に清潔に保つこと。注射部位を保護するドレッシング材等を交換する際は、注射部位の観察を行うこと。
・注射部位の異常や原因不明の発熱が認められた場合は、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けるよう患者に指導すること。
・中心静脈カテーテルを介した感染が起こった場合など、臨床的に必要と判断される場合は一時的に末梢静脈内投与を行うことを考慮すること。血栓性静脈炎のリスクがあるため、なるべく太い静脈を選び、長期間の末梢静脈内投与は避けること。
8.5 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるのかを十分検討すること。
8.6 血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.3 参照］
8.7 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［11.1.4 参照］
8.8 臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 肺静脈閉塞性疾患を有する患者
投与しないことが望ましい。本剤の血管拡張作用により、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。
9.1.2 高度に肺血管抵抗が上昇している患者
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では、心機能も著しく低下している。
9.1.3 出血傾向のある患者
本剤の血小板凝集抑制作用により、出血を助長するおそれがある。
9.1.4 低血圧の患者
本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。［2.4 参照］
9.2 腎機能障害患者
排泄が遅延するおそれがある。腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.3 肝機能障害患者
本剤の血中濃度が上昇する。また、重度の肝障害（Child-Pugh分類C）のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［7.6、16.6.1 参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）において骨格変異（腰肋骨）を有する胎児の出現率の増加がヒトでの推定最高全身曝露量（推定最高臨床用量525ng/kg/分投与時）の0.1倍で認められている。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。類薬の動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。
9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用
本剤は主にCYP2C8により代謝される。［16.4 参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤　等	過度の血圧低下が起こることがある。併用薬も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。
抗凝固剤 ワルファリンカリウム　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 チクロピジン塩酸塩 プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤　等 ［16.7.1（2）参照］	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。	相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。
CYP2C8誘導剤 リファンピシン　等 ［16.7.2（3）参照］	本剤のAUC及びC_{max}が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。肺高血圧症状の観察を十分に行うこと。	本剤の代謝酵素であるCYP2C8を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる。
CYP2C8阻害剤 デフェラシロクス ［16.7.2（4）参照］	本剤のAUC及びC_{max}が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP2C8を阻害することにより、本剤の代謝が抑制されると考えられる。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 血圧低下（頻度不明）、失神（頻度不明）
過度の血圧低下、失神があらわれることがある。
11.1.2 出血（頻度不明）
消化管出血、鼻出血、皮下注射部位又はカテーテル留置部位の出血等があらわれることがある。
11.1.3 血小板減少（10.5%）、好中球減少（2.6%）
［8.6 参照］
11.1.4 甲状腺機能亢進症（頻度不明）
［8.7 参照］
11.1.5 血流感染（21.7%）
持続静脈内投与時に中心静脈カテーテル留置に伴う合併症として重篤な血流感染があらわれることがある。［8.4 参照］
11.1.6 注射部位の局所反応（100%[注1)]）
持続皮下投与時に注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感等）が高頻度にあらわれることがある。特に持続皮下投与の継続が困難な疼痛があらわれることがあるため、これらの症状があらわれた場合には、適切な処置（NSAIDs内服、クーリング/ヒーティング等）を行うこと。持続皮下投与の継続が困難な場合、本剤の投与中止又は持続静脈内投与への変更を検討すること。［8.3 参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
出血傾向		不正子宮出血、結膜出血、鼻出血、紫斑	
循環器	潮紅、ほてり	動悸、低血圧	
消化器	下痢、悪心	嘔吐、上腹部痛	
筋骨格	四肢痛、顎痛	筋骨格痛	
精神神経系	頭痛、不眠症	浮動性めまい、異常感	
皮膚		発疹、そう痒症	
投与部位	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位そう痒感	注射部位出血、注射部位変色、注射部位血管炎	蜂巣炎[注2)]
その他	浮腫、倦怠感	血管障害（血管痛）	

注1）重篤性にかかわらず、注射部位の局所反応すべての頻度を算出した。
注2）注射部位に膿瘍が発現することがある。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与後には過度の薬理学的作用により、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等が発現する。過量投与は、精密持続点滴装置の誤操作あるいは投与流量を変更せずに本剤注射液の濃度を変更した場合等に偶発的に生じる可能性がある。海外において小児患者1例で、中心静脈カテーテルから偶発的に本剤7.5mgが投与された。症状として潮紅、頭痛、悪心、嘔吐、低血圧、並びに数分間持続した意識消失を伴う発作のような行動があった。患者は本剤の休薬及び酸素吸入により回復した。

13.2 処置

症状が消失するまで、直ちに本剤を減量又は投与を中止すること。減量又は投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化又は再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とすこと。投与再開にあたっては、医師の監視の下で慎重に行い、症状の再発に注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の変色又はバイアル内に微粒子が認められるものは使用しないこと。

14.1.2 配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。

14.1.3 持続静脈内投与の場合、日局注射用水又は日局生理食塩液で希釈して投与する。持続皮下投与の場合、希釈せずそのまま投与する。

***14.1.4** 本剤を希釈した場合、40℃では48時間以内に投与を終了すること。また、本剤を希釈せずに薬液容器に入れた場合、40℃では72時間以内に投与を終了すること。

14.1.5 薬液交換時、使用後の薬液容器内の残液は再使用しないこと。

14.1.6 穿刺後のバイアルは30日以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は持続静脈内投与又は持続皮下投与にのみ使用すること。

14.2.2 精密持続点滴装置は以下の条件を満たすものを使用すること。

- 閉塞/投与不能、残量、電池の消耗、プログラムエラー及びモーターの機能故障のアラームがあること。
- 送達精度は±6%より優れること。
- 陽圧駆動であること。
- 薬液容器は塩化ビニル、ポリプロピレンあるいはガラス製であること。
- 約2μL/hr刻みの調節が可能であること（皮下投与のみ）。

14.2.3 精密持続点滴装置の誤操作により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるので、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるので、精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。（投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。）

14.2.4 持続静脈内投与方法

本剤は日局注射用水又は日局生理食塩液で希釈し、外科的に留置された中心静脈カテーテルを介し、フィルターを接続した精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）を用いて持続静脈内投与する。まず投与流量を決定し、決定した投与流量（mL/hr）、投与速度（ng/kg/分）及び患者の体重（kg）から、本剤の希釈濃度（mg/mL）を算出する。投与流量の決定にあたっては、精密持続点滴装置の薬液容器の交換まで最大48時間であるため、投与期間が48時間以内になるよう選択する。本剤の希釈濃度は0.004mg/mL以上とすること。以下に計算方法及び参考計算例を示す。

- 持続静脈内投与の計算方法

ステップ1：本剤希釈濃度の計算

$$\text{本剤希釈濃度(mg/mL)}=\frac{\text{投与速度(ng/kg/分)}\times\text{体重(kg)}\times 0.00006^{*}}{\text{投与流量(mL/hr)}}$$

*換算係数0.00006＝60分/hr×0.000001mg/ng

ステップ2：本剤注射液量の計算

算出された本剤の希釈濃度の薬液を、使用する薬液容器サイズに合わせて調製するために必要な本剤注射液の量は、以下の式より算出する。

$$\text{本剤注射液量(mL)}=\frac{\text{本剤希釈濃度(mg/mL)}}{\text{本剤注射液濃度(mg/mL)}}\times\text{薬液容器サイズ(本剤の希釈溶液量:mL)}$$

算出された量の本剤注射液を、希釈液（日局注射用水又は日局生理食塩液）とともに薬液容器に加え、必要量に調製する。

- 参考計算例1

ステップ1

体重60kgの患者に対し、投与速度5ng/kg/分、投与流量1mL/hrで、薬液容器50mLを使用して投与する場合、本剤の希釈濃度は以下のように計算される。

$$\text{本剤希釈濃度(mg/mL)}=\frac{5\text{ng/kg/分}\times 60\text{kg}\times 0.00006}{1\text{mL/hr}}=0.018\text{mg/mL}$$

ステップ2

本剤の希釈濃度0.018mg/mLで、薬液を50mLに調製するために必要な本剤の注射液量は、20mgバイアル（本剤注射液濃度1mg/mL）を使用した場合、以下のように計算される。

$$\text{本剤注射液量(mL)}=\frac{0.018\text{mg/mL}}{1\text{mg/mL}}\times 50\text{mL}=0.9\text{mL}$$

- 参考計算例2

ステップ1

体重75kgの患者に対し、投与速度30ng/kg/分、投与流量2mL/hrで、薬液容器100mLを使用して投与する場合、本剤の希釈濃度は以下のように計算される。

$$\text{本剤希釈濃度(mg/mL)}=\frac{30\text{ng/kg/分}\times 75\text{kg}\times 0.00006}{2\text{mL/hr}}=0.0675\text{mg/mL}$$

ステップ2

本剤の希釈濃度0.0675mg/mLで、薬液を100mLに調製するために必要な本剤の注射液量は、50mgバイアル（本剤注射液濃度2.5mg/mL）を使用した場合、以下のように計算される。

$$\text{本剤注射液量(mL)}=\frac{0.0675\text{mg/mL}}{2.5\text{mg/mL}}\times 100\text{mL}=2.7\text{mL}$$

14.2.5 持続皮下投与方法

本剤は、精密持続点滴装置（注射筒輸液ポンプ）を使用し、自己挿入型皮下カテーテルを経由して持続皮下投与する。本剤は希釈せずに、投与速度（ng/kg/分）、体重（kg）、本剤注射液の濃度（mg/mL）に基づき計算された投与流量（μL/hr）で投与する。以下に計算方法及び参考計算例を示す。

- 持続皮下投与の計算方法

$$\text{投与流量(μL/hr)}=\frac{\text{投与速度(ng/kg/分)}\times\text{体重(kg)}\times 0.06^{*}}{\text{本剤注射液濃度(mg/mL)}}$$

*換算係数0.06＝60分/hr×0.000001mg/ng×1000μL/mL

- 参考計算例1

体重50kgの患者に対し、20mgバイアル（本剤注射液濃度1mg/mL）を使用し、投与速度1.25ng/kg/分で投与を行う場合、以下のように計算される。

$$投与流量(\mu L/hr)=\frac{1.25ng/kg/分\times50kg\times0.06}{1mg/mL}=4\mu L/hr$$

・参考計算例2
体重60kgの患者に対し、100mgバイアル（本剤注射液濃度5mg/mL）を使用し、投与速度15ng/kg/分で投与を行う場合、以下のように計算される。

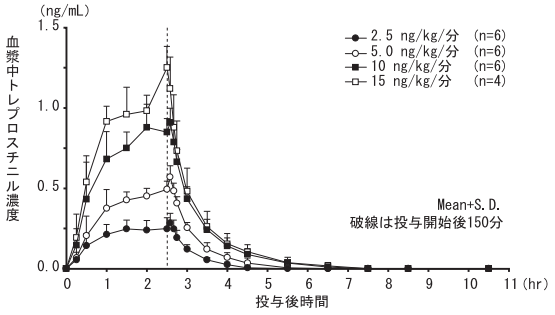
$$投与流量(\mu L/hr)=\frac{15ng/kg/分\times60kg\times0.06}{5mg/mL}=11\mu L/hr$$

14.2.6 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。

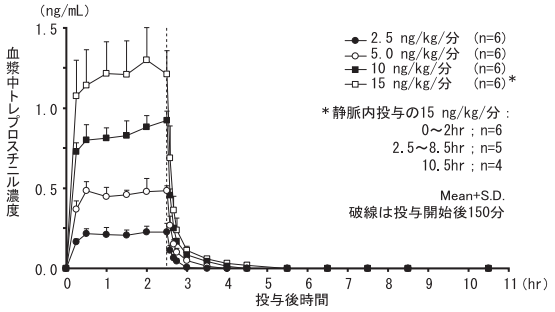
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人24例に本剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与（2.5、5、10又は15ng/kg/分、150分間）したときの薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{ss}、t_{max}、AUC及び$t_{1/2}$）は、以下のとおりであった。皮下投与及び静脈内投与ともにC_{max}及びAUCは投与量（投与速度）にほぼ比例して増加した[1)]。



健康成人に150分間持続皮下投与したときの血漿中濃度推移



健康成人に150分間持続静脈内投与したときの血漿中濃度推移

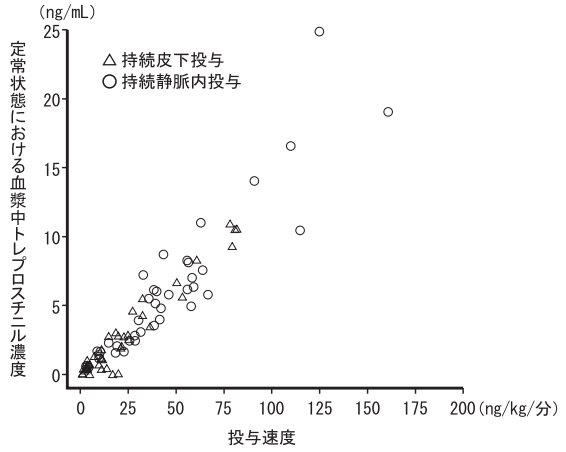
健康成人に150分間持続皮下投与又は持続静脈内投与したときの薬物動態パラメータ[注1)]

投与経路	投与速度 (ng/kg/分)	n	C_{max} (ng/mL)	C_{ss}[注2)] (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$[注3)] (hr)
皮下	2.5	6	0.29±0.06	0.27±0.06	2.4±0.3	0.67±0.15	0.53±0.16
	5	6	0.57±0.07	0.51±0.06	2.6±0.0	1.26±0.15	0.61±0.18
	10	6	0.95±0.13	0.94±0.09	2.5±0.2	2.35±0.22	0.82±0.15
	15	4	1.25±0.13	1.15±0.11	2.5±0.0	2.89±0.27	0.82±0.21
静脈内	2.5	6	0.24±0.04	0.22±0.04	2.1±0.6	0.54±0.09	0.14±0.04
	5	6	0.54±0.03	0.48±0.04	1.4±1.0	1.19±0.11	0.29±0.10
	10	6	0.93±0.06	0.87±0.06	2.3±0.3	2.18±0.16	0.52±0.16
	15	5	1.30±0.20	1.25±0.23	1.8±0.6	3.12±0.57	0.79±0.27

(Mean±S.D.)

注1）モデルに依存しない解析により算出
注2）投与速度と全身クリアランスから算出した定常状態における血漿中濃度（推定値）
注3）検出された最終消失相の消失半減期

WHO機能分類クラスⅡ～Ⅳの肺動脈性肺高血圧症患者38例に本剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与したときの定常状態における血漿中濃度は、皮下投与が定量下限未満（<0.025）～10.944ng/mL（投与速度の範囲：1.250～81.942ng/kg/分）、静脈内投与が0.480～24.861ng/mL（投与速度の範囲：3.125～161.000ng/kg/分）であった。各被験者の血漿中濃度は概ね投与速度に比例して増加した[1)]。



肺動脈性肺高血圧症患者に持続皮下投与又は持続静脈内投与したときの定常状態における血漿中濃度

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人24例に本剤を持続皮下投与（2.5、5、10又は15ng/kg/分、150分間）したときの生物学的利用率は、99～124%であった[1)]。

健康成人51例に本剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与（10ng/kg/分、72時間）したときの定常状態（投与開始から48～72時間）におけるC_{max}及びAUCは、生物学的に同等であることが確認された[2)]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人24例に本剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与（15ng/kg/分、150分間）したときの消失相の分布容積（V_Z及びV_Z/F）は、皮下投与では926mL/kg、静脈内投与では815mL/kgであった[1)]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

In vitro 試験において、トレプロスチニルのヒト血漿蛋白結合率は、96.1～96.3%（平衡透析法）、91.0%（限外ろ過法）であり、結合率に濃度依存性は認められなかった[3)]。

16.4 代謝

In vitro 試験において、トレプロスチニルは主にCYP2C8（一部CYP2C9）により代謝されることが示唆された。トレプロスチニルは各種CYP分子種（CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A及び3A4）に対して顕著な阻害は示さなかった。また、ヒト肝細胞を用いた試験において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び3A4の顕著な誘導は認められなかった[4)]。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人24例に本剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与（2.5、5、10又は15ng/kg/分、150分間）したとき、投与開始後48時間までに、未変化体及び未変化体のグルクロナイドとして、皮下投与ではそれぞれ投与量の5.4～6.8%及び11.2～15.0%、静脈内投与ではそれぞれ投与量の4.5～6.1%及び11.0～13.5%が尿中に排泄された[1)]。

健康成人6例に^{14}Cで標識した本剤を持続皮下投与（15ng/kg/分、8時間）したとき、投与開始後224時間までに、投与放射能の78.6%が尿中に、13.4%が糞中に排泄された。尿中には、未変化体として投与放射能の3.7%が排泄され、5種の代謝物（3種のトレプロスチニル3-ヒドロキシオクチル側鎖の酸化体、未変化体のグルクロナイド、1種の構造未同定代謝物）が、それぞれ投与放射能の10.2～15.5%排泄された[5)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度又は中等度（Child-Pugh分類A又はB）の肝機能障害を有する門脈肺高血圧症患者9例に本剤を持続皮下投与（10ng/kg/分、150分間）したとき、軽度（5例）及び中等度（4例）の肝機能障害患者におけるC_{max}及びAUCは、健康成人に比べて、軽度肝機能障害患者がそれぞれ127%及び161%、中等度肝機能障害患者がそれぞれ340%及び412%上昇した[6)]（外国人データ）。[7.6、9.3 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 本剤を用いた試験の成績

(1) アセトアミノフェン

健康成人26例にアセトアミノフェン1000mgを6時間ごとに7回反復経口投与し、5回目の投与の後、本剤を15ng/kg/分で6時間併用持続皮下投与したとき、本剤の薬物動態に影響は認められなかった[7]（外国人データ）。

(2) ワルファリン

健康成人15例に本剤を5ng/kg/分（1日目）及び10ng/kg/分（2～9日目）で持続皮下投与し、3日目にワルファリン25mgを併用経口投与したとき、血清中*R*-ワルファリン及び*S*-ワルファリンの薬物動態に影響は認められなかった。また、ワルファリンの抗凝固作用（プロトロンビン時間の国際標準比（INR）値）に影響は認められなかった[8]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 本剤の有効成分であるトレプロスチニルの経口剤を用いた海外臨床試験の成績

(1) ボセンタン

健康成人23例にトレプロスチニルの経口剤1mgを1日2回とボセンタン125mgを1日2回、4.5日間反復併用経口投与したとき、トレプロスチニル及びボセンタンの薬物動態に影響は認められなかった[9]（外国人データ）。

(2) シルデナフィル

健康成人18例にトレプロスチニルの経口剤1mgを1日2回とシルデナフィル20mgを1日3回、4.5日間反復併用経口投与したとき、トレプロスチニル及びシルデナフィルの薬物動態に影響は認められなかった[10]（外国人データ）。

(3) リファンピシン

健康成人20例にトレプロスチニルの経口剤1mgを1日目（単独投与）及び11日目（併用投与）に経口投与し、リファンピシン600mgを3日目から12日目に反復経口投与したとき、11日目のトレプロスチニルのC_{max}及びAUCはそれぞれ16.6%及び21.7%低下した[11]（外国人データ）。[10.2 参照]

(4) ゲムフィブロジル

健康成人20例にゲムフィブロジル（国内未承認）600mgを1日2回、4日間反復経口投与し、3日目にトレプロスチニルの経口剤1mgを併用経口投与したとき、トレプロスチニルのC_{max}及びAUCはそれぞれ96.4%及び91.6%上昇した[12]（外国人データ）。[10.2 参照]

(5) フルコナゾール

健康成人20例にフルコナゾールを7日間反復経口投与（1日目400mg、引き続き200mgを6日間）し、6日目にトレプロスチニルの経口剤1mgを併用経口投与したとき、AUCがやや低下したものの（14.6%低下）、トレプロスチニルの薬物動態に顕著な影響は認められなかった[12]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

*17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（持続静脈内投与試験）

特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症患者5例を対象とした非盲検非対照臨床試験において本剤を持続静脈内投与した。投与1、6、12週時の投与速度（中央値、範囲）はそれぞれ16.0（4.6－20.0、n＝5）、80.0（5.0－99.0、n＝5）、120.0（110.0－161.0、n＝4）ng/kg/分であった。肺血管抵抗係数及び平均肺動脈圧の低下など心肺血行動態の改善が認められ、運動耐容能の評価である6分間歩行距離の改善が認められた。また、5例中4例で、肺血管抵抗係数及び6分間歩行距離が共に改善した。

副作用発現頻度は、100%（5/5例）であった。主な副作用は、頭痛、ほてり、下痢、四肢痛、顎痛及び倦怠感各80.0%（4/5例）であった[13]。

持続静脈内投与試験における主要評価項目の変化

主要評価項目	開始時	変化量（12週時）
6分間歩行距離（m）	350.0［240.0－375.0］（n＝5）	72.0［30.0－75.0］（n＝5）
肺血管抵抗係数（mmHg・min・m^2/L）	20.2［18.1－35.8］（n＝5）	-1.2［-7.4－-1.2］（n＝5）

中央値［25%点－75%点］

*17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（持続皮下投与又は持続静脈内投与試験）

特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした非盲検非対照臨床試験において本剤を持続皮下又は持続静脈内投与した。エポプロステノール未使用の集団15例において、投与1、6、12週時の投与速度（中央値、範囲）はそれぞれ1.25（1.25－1.25、n＝15）、5.0（1.25－10.0、n＝13）、10.3（1.25－20.0、n＝10）ng/kg/分であった。運動耐容能の評価である6分間歩行距離の延長が認められたが、心係数、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧など心肺血行動態の改善は認められなかった。

副作用発現頻度は、100%（15/15例）であった。主な副作用は、注射部位の局所反応（紅斑、疼痛、腫脹、熱感、硬結、そう痒症等）86.7%（13/15例）、ほてり40.0%（6/15例）、頭痛及び下痢各33.3%（5/15例）、悪心26.7%（4/15例）であった。投与経路別では、皮下投与時で100%（13/13例）、静脈内投与時で100%（4/4例）に副作用が認められた。主な副作用は、皮下投与時で注射部位の局所反応（紅斑、疼痛、腫脹、熱感、硬結、そう痒症等）100%（13/13例）、静脈内投与時で頭痛及びほてり各75.0%（3/4例）であった（集計は副作用発現時の投与経路別とした）。

なお、皮下投与で開始した症例12例中、注射部位の局所反応により、6例が投与を中止し1例が静脈内投与に切り替えた。また、2例が死亡（不整脈及び気胸）、1例が効果不十分により投与を中止した。静脈内投与で開始した症例3例中1例が気胸及び皮下血腫により皮下投与に切り替えたのち注射部位の局所反応により静脈内投与に切り替えた[14]。

持続皮下投与又は持続静脈内投与試験における主要評価項目の変化

主要評価項目	開始時	変化量（12週時）
6分間歩行距離（m）	370.0［225.0－420.0］（n＝15）	45.0［12.0－75.0］（n＝13）
心係数（L/min/m^2）	2.96［2.17－4.04］（n＝15）	-0.14［-0.28－0.46］（n＝9）
平均肺動脈圧（mmHg）	48.0［38－67］（n＝15）	0.5［-3－10］（n＝10）
肺血管抵抗係数（mmHg・min・m^2/L）	14.3［10.9－20.5］（n＝15）	0.7［0.0－2.2］（n＝9）

中央値［25%点－75%点］

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者（469例）を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照多国間多施設共同並行群間比較試験（2試験）において、本剤を12週間持続皮下投与した。投与1、6、12週時の投与速度（中央値、範囲）はそれぞれ2.3（0.0－2.5、n＝233）、5.5（0.0－12.5、n＝215）、8.2（0.0－22.5、n＝202）ng/kg/分であった。

本剤投与群はプラセボ群に比較して、心係数及び混合静脈血酸素飽和度は有意に増加し、平均右心房圧、平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数及び体血管抵抗係数は有意に低下した。また、プラセボ群に比較して、本剤投与群において、運動耐容能、修正ボルグスケール、呼吸困難－疲労度評定及び身体的側面QOLに有意な改善が認められた[15]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で96.6%（228/236例）、プラセボ投与群で66.1%（154/233例）であった。本剤投与群の主な副作用は、注入部位疼痛84.7%（200/236例）、注入部位反応83.1%（196/236例）、頭痛23.3%（55/236例）、下痢21.6%（51/236例）、注入部位出血/挫傷21.2%（50/236例）、悪心18.6%（44/236例）、顎痛12.7%（30/236例）、発疹11.4%（27/236例）であった。

海外第Ⅲ相試験における評価項目の変化

評価項目	投与群	開始時	変化量（12週時）
6分間歩行距離（m）	トレプロスチニル	346.2［265.6－395.0］（n＝232）注）	10.0［-24.5－47.5］（n＝232）注）
	プラセボ	341.5［272.0－396.7］（n＝236）	0.0［-44.5－32.5］（n＝236）
肺血管抵抗係数（mmHg・min・m^2/L）	トレプロスチニル	23.5［16.5－33.2］（n＝204）	-2.5［-6.6－0.8］（n＝163）
	プラセボ	23.0［17.1－30.7］（n＝216）	0.2［-3.5－5.2］（n＝187）

中央値［25%点－75%点］

注）試験を中止し、投与後のデータがない1例を除く

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プロスタサイクリンと同様に、トレプロスチニルは、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用により、肺動脈の収縮及び血栓形成を抑制し、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させることで、肺動脈性肺高血圧症に対する有効性を示すと考えられる。

18.2 肺高血圧症モデルにおける有効性

18.2.1 麻酔ネコにおける低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した[16]。

18.2.2 麻酔ブタ新生児における低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した[17]。

18.3 血管拡張作用

18.3.1 トロンボキサンA_2誘導体であるU-46619により収縮させたウサギ腸間膜動脈血管平滑筋を弛緩させた[18]（*in vitro*）。

18.3.2 イヌ及びネコへの持続静脈内投与により、肺動脈圧、肺血管抵抗、血圧及び全末梢血管抵抗が低下した[19]。

18.4 血小板凝集抑制作用

18.4.1 コラーゲンによるヒト血小板凝集及びADPによるラット血小板凝集を抑制した[20]（*in vitro*）。

18.4.2 持続静脈内投与により、ADPによるウサギ血小板凝集を抑制した。また、皮下投与及び経口投与により、ADPによるラット血小板凝集を抑制した[20]。

18.4.3 持続静脈内投与により、イヌの冠動脈狭窄による血小板凝集に伴う冠血流量減少を抑制した[21]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トレプロスチニル（Treprostinil）

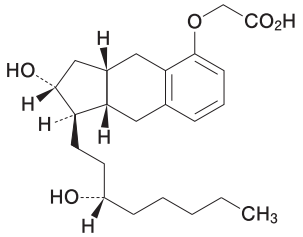
化　学　名：{[(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2-Hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-5-yl]oxy}acetic acid

分　子　式：$C_{23}H_{34}O_5$

分　子　量：390.51

性　　状：白色～淡黄色の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



21. 承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈トレプロスト®注射液20mg〉
バイアル：20mL×1本

〈トレプロスト®注射液50mg〉
バイアル：20mL×1本

〈トレプロスト®注射液100mg〉
バイアル：20mL×1本

〈トレプロスト®注射液200mg〉
バイアル：20mL×1本

23. 主要文献

1）大森庸子 他：Prog. Med. 2014；34（2）：333-348
2）Laliberte, K. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004；44（2）：209-214
3）持田製薬社内資料：薬物動態試験－トレプロスチニルのたん白結合の検討－（2014年3月24日承認、CTD 2.6.4.4.3）
4）持田製薬社内資料：薬物動態試験－トレプロスチニルの代謝に関する検討（*in vitro*）－（2014年3月24日承認、CTD 2.6.4.5）
5）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－トレプロスチニルのマスバランス－（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.1.5）
6）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－肝機能障害患者におけるトレプロスチニルの薬物動態－（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.3.1）
7）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－アセトアミノフェンとの薬物相互作用－（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.4.1）
8）Wade, M. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 2003；41（6）：908-915
9）Gotzkowsky, S. K. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2010；50（7）：829-834
10）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－シルデナフィルとの薬物相互作用－（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.4.4）
11）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－リファンピシンとの薬物相互作用－（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.4.5）
12）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－ゲムフィブロジル及びフルコナゾールとの薬物相互作用－（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.4.6）
13）持田製薬社内資料：国内患者対象追加試験（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.7.2）
14）持田製薬社内資料：国内患者対象試験（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.7.1）
15）Simonneau, G. et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002；165：800-804
16）持田製薬社内資料：薬理試験－低酸素負荷によるネコ肺高血圧症モデルにおける有効性－（2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2.1）
17）持田製薬社内資料：薬理試験－低酸素負荷によるブタ肺高血圧症モデルにおける有効性－（2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2.1）
18）持田製薬社内資料：薬理試験－ウサギ摘出腸間膜動脈における血管拡張作用（*in vitro*）－（2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2.2）
19）持田製薬社内資料：薬理試験－イヌ及びネコにおける肺動脈圧及び肺血管抵抗に及ぼす影響－（2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2.2）
20）持田製薬社内資料：薬理試験－ヒト、ラット及びウサギ血小板凝集に及ぼす影響（*in vitro* 及び*in vivo*）－（2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2.2）
21）持田製薬社内資料：薬理試験－イヌにおける冠動脈狭窄による冠血流量減少に及ぼす影響－（2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社　くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地　〒160-8515
TEL 03-5229-3906　0120-189-522
FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MOCHIDA 持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

別紙２　イロプロスト添付文書

2020年3月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87219

貯法：室温保存
有効期間：48ヵ月

プロスタグランジンI_2誘導体製剤
イロプロスト吸入液
劇薬、処方箋医薬品注）

ベンテイビス®吸入液10μg

VENTAVIS inhalation solution 10μg

承認番号	販売開始
22700AMX01005000	2016年5月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 出血している又は出血リスクが高い患者（活動性消化管潰瘍、外傷、頭蓋内出血等）［本剤の血小板凝集抑制作用により、出血を助長するおそれがある。］
2.3 肺静脈閉塞性疾患を有する肺高血圧症の患者［本剤の血管拡張作用により、肺水腫を誘発するおそれがある。］
2.4 重度の冠動脈疾患又は不安定狭心症の患者、6ヵ月以内に心筋梗塞を発症した患者、医師の管理下にない非代償性心不全のある患者、重度の不整脈のある患者、3ヵ月以内に脳血管障害（一過性脳虚血発作、脳卒中等）を発症した患者、肺高血圧症に関連しない心機能障害を伴う先天性又は後天性心臓弁疾患のある患者［これらの患者における安全性は確立していない。］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ベンテイビス吸入液10μg
有効成分	1アンプル（1mL）中イロプロスト0.010mg含有
添加剤	トロメタモール、エタノール、塩化ナトリウム、pH調整剤

3.2 製剤の性状

販売名	ベンテイビス吸入液10μg
色・性状	無色～微黄色澄明の液
pH	7.7～8.5

4．効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 WHO機能分類クラスⅠにおける有効性及び安全性は確立していない。
5.2 本剤の使用にあたっては、最新の肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

6．用法及び用量

通常、成人にはイロプロストとして初回は1回2.5μgをネブライザを用いて吸入し、忍容性を確認した上で2回目以降は1回5.0μgに増量して1日6～9回吸入する。1回5.0μgに忍容性がない場合には、1回2.5μgに減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 吸入間隔は少なくとも2時間以上あけること。
7.2 本剤の吸入にはI-neb AADネブライザを使用すること。［14.1参照］
7.3 透析を受けている腎不全患者又は腎障害のある患者（クレアチニン・クリアランス30mL/min以下）では、1回2.5μgを通常よりも長い吸入間隔（最大1日6回）で投与し始め、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。1回5.0μgに増量する際にも通常よりも長い吸入間隔（最大1日6回）で投与し、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。［9.2.1、16.6.1参照］
7.4 肝障害のある患者では、1回2.5μgを通常よりも長い吸入間隔（最大1日6回）で投与し始め、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。1回5.0μgに増量する際にも通常よりも長い吸入間隔（最大1日6回）で投与し、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。［9.3、16.6.2参照］

8．重要な基本的注意

8.1 肺水腫の兆候がみられた場合には、肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い、投与を中止すること。
8.2 本剤の吸入により失神の頻度が増加した際には、本剤の効果不足又は疾患の悪化も疑い、治療法を再検討すること。
8.3 めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。特に投与初期には注意すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 気道疾患（急性気管支炎、急性肺感染症、慢性閉塞性肺疾患又は重度の気管支喘息等）を合併している患者
気管支痙攣が誘発されるおそれがある。

9.1.2 低血圧の患者
本剤の血管拡張作用により、低血圧をさらに悪化させるおそれがある。

9.1.3 失神の既往歴のある患者
大きい負荷となる労作等を避けること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析を受けている腎不全患者又は腎障害のある患者（クレアチニン・クリアランス30mL/min以下）
排泄が遅延するおそれがある。［7.3、16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。［7.4、16.6.2参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で、反復持続静脈内投与時に胎児及び新生児に前肢異常（短指）が報告されている[1),2)]。一方、交配14日前から分娩後最長21日目まで反復経口投与したラットにおける曝露量は、ヒトの1日最大曝露量（最高臨床用量5.0μg1日9回投与時）の273倍（Cmax）及び237倍（AUC）であったが、胎児又は出生児の前肢異常は認められなかった[3)]。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、静脈内投与）では乳汁中に少量（投与量の1%未満）移行することが報告されている[4)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量及び投与間隔を調節するなどした上で、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している。

10．相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤・血管拡張剤 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	血圧低下作用を増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて用量調節すること。	本剤の血管拡張作用により、降圧作用が増強することが考えられる。
抗凝固剤 ヘパリン製剤、ワルファリンカリウム等	出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤の血小板凝集抑制作用により、出血傾向が増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩、アスピリン、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤等	出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤の血小板凝集抑制作用により、出血傾向が増強される。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

脳出血（頻度不明）、頭蓋内出血（頻度不明）等の出血があらわれ、致死的な場合もある。また、抗凝固剤を併用している患者では、鼻出血（1.9%）及び喀血（1.3%）等があらわれやすい。

11.1.2 気管支痙攣（頻度不明）

致死的な場合もある。

11.1.3 過度の血圧低下（頻度不明）

致死的な場合もある。

11.1.4 失神（3.1%）

低血圧等が認められることがある。

11.1.5 血小板減少症（頻度不明）

11.1.6 頻脈（1.3%）

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
循環器	潮紅	ほてり、低血圧、動悸		
消化器		悪心、下痢、腹部不快感、口・舌刺激（口・舌痛を含む）、味覚異常	嘔吐	
精神神経系	頭痛	めまい		
呼吸器	咳嗽	咽喉刺激感、胸痛、鼻閉、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛	咽頭障害、気管障害、呼吸困難、喘鳴	
皮膚		発疹	皮下出血	
その他	顎痛／開口障害	末梢性浮腫	背部痛	過敏症

13．過量投与

13.1 症状

本剤を過量吸入した場合、過度の血圧低下、頭痛、潮紅、悪心・嘔吐、下痢等が生じるおそれがある。また、血圧上昇、徐脈、頻脈、下肢痛、背部痛が発現するおそれがある。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

使用にあたっては、ネブライザの取扱説明書を用いて、使用方法を患者に十分に指導すること。［7.2参照］

14.2 薬剤投与時の注意

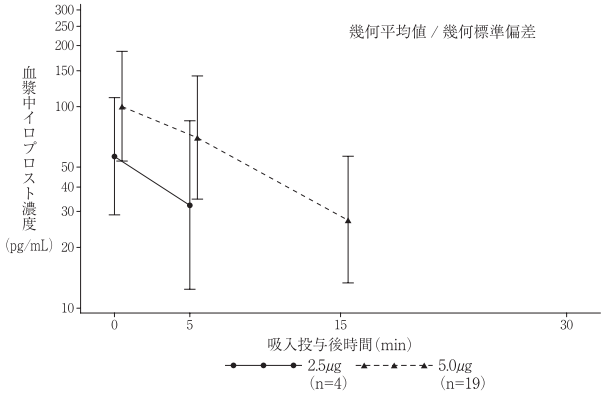
以下の点に注意すること。

・吸入ごとに新しいアンプル全量を使用直前にネブライザに移し、4～10分かけて吸入し、吸入後ネブライザ内に残った液は捨てること。
・本剤の希釈又は他剤との混合は避けること。
・本剤が皮膚に付着したり、眼に入らないように気をつけること。また、本剤を吸入する際には、十分に換気すること。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

日本人肺動脈性肺高血圧症患者に本剤2.5及び5.0μgを1日6～9回で12週間吸入投与したとき、本剤は速やかに吸収され、血漿中イロプロスト濃度は、ほとんどの患者において吸入投与終了時にピークに達し、Cmax及びAUCは用量に比例して増加した。消失半減期は約8～9分であった[5]。



投与量（例数）	Cmax（pg/mL）	tmax※1（min）	AUC（pg・h/mL）	$t_{1/2}$（min）
2.5μg（n=4）	56.7/74.8	5.5（3-14）	25.0/49.1※2	9.12/9.58※2
5.0μg（n=19）	101/68.5	9.0（6-13）	45.9/30.5※3	8.16/37.3※3

幾何平均値/幾何CV%
※1：吸入開始後の時間、中央値（範囲）
※2：n=2
※3：n=9

16.3 分布

16.3.1 健康被験者に1及び3ng/kg/minで45分間単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積は0.7～0.8L/kgであった。また、血漿中イロプロストの消失は2相性であり、α相及びβ相の消失半減期はそれぞれ約3～4分及び約20～26分であった。クリアランスは約20mL/min/kgであった[6]（外国人データ）。

16.3.2 イロプロストは0.03～30ng/mLの範囲でヒト血漿タンパクに対して約60%の結合率を示し、タンパク結合率に濃度依存性はみられなかった。結合タンパクの約75%はアルブミンであった[7]（*in vitro*）。

16.4 代謝

健康被験者に静脈内投与したとき、イロプロストはそのカルボン酸側鎖が主にβ酸化を受け、未変化体としては排泄されなかった。主要代謝物は、薬理活性のない

テトラノル体及びそのグルクロン酸抱合体であった(外国人データ)。

*In vitro*での試験結果から、イロプロストの代謝においてCYP酵素の役割が非常に小さいことが示された[8]。

16.5 排泄

健康被験者に[^{3}H]イロプロストを2ng/kg/minで4時間静脈内投与したとき、投与後7日間に回収された総放射能は投与量の81%であり、その内訳として68%が尿中に、12%が糞中に排泄された[9](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

中等度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス30mL/min以上60mL/min未満)、重度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス30mL/min未満)及び透析患者に1ng/kg/minで60分間単回静脈内投与したときの全身クリアランスはそれぞれ20、16及び5mL/min/kgで、中等度の腎機能障害患者は健康被験者(約20mL/min/kg)と類似していたが、重度の腎機能障害患者ではやや低下し、透析患者では顕著に低下した[10](外国人データ)。[7.3、9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者に1ng/kg/minで60分間単回静脈内投与したとき、全身クリアランスは健康成人と比較して約1/2の10mL/min/kgに減少した[11](外国人データ)。[7.4、9.3参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 アセチルサリチル酸

健康被験者においてアセチルサリチル酸10～300mgの反復経口投与は、イロプロスト0.5～2ng/kg/minで1時間静脈内投与後の薬物動態に影響を及ぼさなかった[12](外国人データ)。

16.7.2 ジゴキシン

末梢動脈閉塞性疾患患者においてイロプロスト0.5～2ng/kg/minで1日6時間の反復静脈内投与は、ジゴキシン0.25mgを反復経口投与したときの薬物動態に影響を及ぼさなかった[13](外国人データ)。

16.7.3 ニフェジピン

健康被験者においてニフェジピン20mgの併用投与は、イロプロスト1～2ng/kg/minで2時間静脈内投与したときの血行力学(血圧、心拍数、起立反応及び末梢血流)に影響を及ぼさなかった[14]。また、肺高血圧症患者においてニフェジピン20～240mgの併用投与は、イロプロスト0.5～10ng/kg/minの最大耐量で15分間静脈内投与したときの薬力学に影響を及ぼさなかった[15](外国人データ)。

16.7.4 硫酸メピンドロール

健康被験者において硫酸メピンドロール5mgの併用投与は、イロプロスト1～2ng/kg/minで2時間静脈内投与したときの血行力学(血圧、心拍数、起立反応及び末梢血流)に影響を及ぼさなかった[14](外国人データ)。

16.7.5 ペントキシフィリン

健康被験者においてペントキシフィリン400mgの併用投与は、イロプロスト1～2ng/kg/minで2時間静脈内投与したときの血行力学(血圧、心拍数、起立反応及び末梢血流)に影響を及ぼさなかった[14](外国人データ)。

16.7.6 カプトプリル

健康被験者においてカプトプリル12.5mgの併用投与は、イロプロスト0.5～2ng/kg/minで2.5時間静脈内投与したときの血行力学(心拍数、血圧及び末梢血流)に影響を及ぼさなかった[16](外国人データ)。

16.7.7 ジルチアゼム

肺高血圧症患者においてジルチアゼム60～720mgの併用投与は、イロプロスト0.5～10ng/kg/minの最大耐量で15分間静脈内投与したときの薬力学に影響を及ぼさなかった[15](外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者27例を対象とした非対照試験において、初回用量2.5μgで忍容性に問題がなかった場合、初回吸入2時間後に1回5.0μgに増量した。1回5.0μgで忍容性に問題が認められた場合1回2.5μgに減量し、1回2.5μgで忍容性に問題が認められた場合には、吸入投与を中止した。このように決定された1回用量で1日6～9回を12週間吸入投与した。有効性解析対象の21例において、主要評価項目である第12週での吸入投与後の肺血管抵抗(PVR)のベースラインからの変化量は−124.3dyn・sec/cm^{5}であった。主な副次的評価項目[第12週の肺血管抵抗係数(PVRI)、6分間歩行距離、New York Heart Association(NYHA)/WHO機能分類]は、下表のとおりであった。

長期継続投与期に移行した22例における最終来院時での6分間歩行距離のベースラインからの変化量の平均値は38.6mであった[5]。

評価項目(単位)	本剤投与群[症例数＝21]
主要評価項目	
PVR※1(dyn・sec/cm^5) 平均値±標準偏差	−124.3±115.3 (95%信頼区間： −176.8～−71.8)
主な副次的評価項目	
PVRI※1(dyn・sec/cm^5・m^2) 平均値±標準偏差	−194.7±179.4
6分間歩行距離(m) 平均値±標準偏差	36.0±46.4
NYHA/WHO機能分類※2 症例数(%) 改善 不変 悪化	 13(61.9%) 8(38.1%) 0

※1：吸入後の最良値、ベースライン時と12週後のみ測定

※2：NYHA/WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。

副作用(臨床検査値異常を含む)は27例中21例(77.8%)に認められた。主な副作用は頭痛11例(40.7%)、咳嗽5例(18.5%)、低血圧4例(14.8%)、浮動性めまい3例(11.1%)、潮紅3例(11.1%)、ほてり3例(11.1%)、腹部不快感3例(11.1%)等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

原発性肺高血圧症又は二次性肺高血圧症患者203例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、初回用量2.5μgを吸入し、忍容性に問題がなかった場合、1回5.0μgに増量した。1回5.0μgで忍容性に問題が認められた場合には、1回2.5μgに減量し、1回2.5μgで忍容性に問題が認められた場合には、吸入投与を中止した。このように決定された1回用量で1日6又は9回を12週間吸入投与した。主要評価項目である複合エンドポイント※1に基づいたレスポンダーの割合はプラセボ投与群(4.9%)と比べ本剤投与群(16.8%)において高かった(p＝0.007、肺高血圧症の分類及びNYHA機能分類を層としたMantel-Haenszel検定)。主な副次的評価項目(第12週のPVR、6分間歩行距離、NYHA機能分類)は、下表のとおりであった[17]。

評価項目 （単位）	本剤投与群 ［症例数］	プラセボ投与群 ［症例数］
主要評価項目		
複合エンドポイント※1に基づくレスポンダーの割合 症例数（%）	17（16.8%） ［101］	5（4.9%） ［102］
投与群間の比較：p＝0.007※2		
主な副次的評価項目		
PVR （dyn・sec/cm^5） 平均値±標準偏差	−238.7±278.6※3 ［70］	96.2±322.6※4 ［77］
6分間歩行距離（m） 平均値±標準偏差	22.2±71.4 ［95］	−3.3±74.2 ［85］
NYHA機能分類※5 症例数（%）		
改善	25（26.0%）	13（14.8%）
不変	65（67.7%）	67（76.1%）
悪化	6（6.3%）	8（9.1%）

※1：複合エンドポイント（以下の3つの基準をすべて満たす被験者の割合）
第12週の6分間歩行距離がベースラインと比較して10%以上改善
第12週のNYHA機能分類がベースラインと比較して1クラス以上改善
第12週までの間に肺高血圧症の臨床的悪化又は死亡が認められない

※2：肺高血圧症の分類及びNYHA機能分類を層としたMantel-Haenszel検定

※3：吸入直後の値

※4：プラセボ投与群においても、第12週のカテーテル検査時に本剤を投与したことから、トラフ値を記載した。

※5：NYHA機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤が吸入投与された132例中96例（72.7%）に認められた。主な副作用は咳嗽44例（33.3%）、頭痛36例（27.3%）、潮紅25例（18.9%）、顎痛19例（14.4%）、ほてり10例（7.6%）、悪心9例（6.8%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

プロスタグランジンI_2と同様に、イロプロストは血管平滑筋及び血小板のプロスタグランジンI_2受容体を介して、アデニレートシクラーゼを活性化し、細胞内cAMP産生を促進させることにより、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を示す。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イロプロスト（Iloprost）

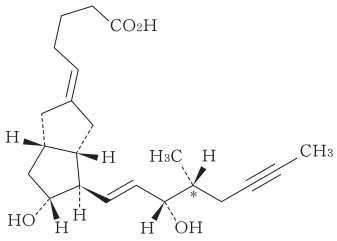
化学名：(5*E*)-5-{(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-Hydroxy-4-[(1*E*,3*S*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]hexahydropentalen-2(1*H*)-ylidene}pentanoic acid

分子式：$C_{22}H_{32}O_4$

分子量：360.49

性状：本品は油状の物質である。
本品はアセトニトリル、*N*,*N*-ジメチルホルムアミド、エタノール（99.5）及びジクロロメタンに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式：



及びC*位エピマー

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

1mL［1アンプル］×42［付属品（スポイト1本・アンプルカッター1本）42セット添付］

23．主要文献

1）社内資料: ラット胚・胎児発生に関する試験（2015年9月28日承認、CTD2.6.6.6.2.1）
2）社内資料: ラット出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験（2015年9月28日承認、CTD2.6.6.6.3）
3）社内資料: ラット受胎能・胎児発生並びに出生前後の発育併合試験（2015年9月28日承認、CTD2.6.6.6.4）
4）社内資料: ラットにおける薬物動態に関する試験（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.6.6）
5）社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における国内第Ⅲ相試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.20）
6）社内資料: 健康被験者における第Ⅰ相試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.4）
7）社内資料: *In vitro*血漿タンパク結合試験（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.4.1）
8）社内資料: *In vitro*薬物動態（代謝）試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.3.1.3）
9）社内資料: 健康被験者におけるマスバランス試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.5）
10）社内資料: 腎機能障害患者における単回静脈内投与試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.7）
11）社内資料: 肝機能障害患者における単回静脈内投与試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.6）
12）社内資料: 健康被験者におけるアセチルサリチル酸との薬物相互作用試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.11）
13）社内資料: 末梢動脈閉塞性疾患患者におけるジゴキシンとの薬物相互作用試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.8）
14）社内資料: 健康被験者におけるニフェジピン、硫酸メピンドロール及びペントキシフィリンとの薬物相互作用試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.9）
15）社内資料: 肺高血圧症患者におけるカルシウム拮抗薬との薬力学的相互作用試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.15）
16）社内資料: 健康被験者におけるカプトプリルとの薬物相互作用試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.10）
17）社内資料: 肺高血圧症患者における海外第Ⅲ相試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.17）

24．文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

別紙３　エポプロステノールナトリウム添付文書

＊＊2020年4月改訂(第3版)
＊2019年7月改訂(第2版)

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87219

プロスタグランジンI_2製剤
注射用エポプロステノールナトリウム

静注用フローラン0.5mg
静注用フローラン1.5mg

Flolan for injection

規制区分：
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

＊＊静注用フローラン専用溶解液

	0.5mg	1.5mg
承認番号	21100AMY00016	21300AMY00082
販売開始	1999年4月	2001年7月

1. 警告

1.1 過度の血圧低下、低血圧性ショック、徐脈、意識喪失・意識障害等の重大な副作用が認められているので、本剤の投与は患者の状態を十分観察しながら行うこと。

1.2 本剤の使用にあたっては、6.用法及び用量、7.用法及び用量に関連する注意を遵守すること。

1.2.1 本剤は常に静注用フローラン専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。pHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。[14.1.1、14.2.1参照]

＊**1.2.2 外国で長期投与後の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。[11.参照]**

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 右心不全の急性増悪時の患者［本剤の血管拡張作用によりその病態をさらに悪化させるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。］

2.3 重篤な左心機能障害のある患者［本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。］

2.4 重篤な低血圧の患者［本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。］[9.1.2参照]

2.5 用量設定期（投与開始時）に肺水腫が増悪した患者[9.1.3、11.1.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	静注用フローラン0.5mg	静注用フローラン1.5mg	静注用フローラン専用溶解液
有効成分	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)	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)	
添加剤	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)

3.2 製剤の性状

販売名	静注用フローラン0.5mg	静注用フローラン1.5mg	静注用フローラン専用溶解液
剤形・性状	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 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、無色澄明の液		無色澄明の液
pH	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、11.7～12.3		11.7～12.3
浸透圧比	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、0.3～0.5		

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。

5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

5.3 先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。

5.4 本剤は他の血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。

5.5 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における安全性・有効性は確立していない。

6. 用法及び用量

用量設定（投与開始時）

本剤は専用溶解液を用いて溶解し、通常、成人にはエポプロステノールとして1分間当り2ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を十分観察しながら15分以上の間隔をおいて1～2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。

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

継続投与

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

7. 用法及び用量に関連する注意

＊**7.1** 本剤による重篤な副作用は、投与開始時の最小の投与速度である2ng/kg/分でも発現するおそれがあり、また本剤による副作用の多くが最適投与速度を決定するまでの間に発現しているので、その間は患者の症状、血圧、心拍数、血行動態等を十分観察すること。[11.参照]

7.2 最適投与速度を決定する際に、肺動脈圧の低下のみを目安にしないこと。臨床試験において、用量設定期（投与開始時）には心拍出量は増加するが、肺動脈圧は低下しないことが認められており、過量投与となる可能性がある。

7.3 投与開始後1日間は、血圧低下等血行動態の変化による副作用の発現を防ぐため患者の安静を保つこと。

＊**7.4** 投与中及び投与中止の際の急激な減量により肺高血圧症状が増悪するおそれがあるので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、1日当り2ng/kg/分以下で徐々に減量すること。また、重篤

な副作用の発現等、本剤を直ちに中止すべきと判断した場合でも、可能な限り徐々に減量し、急に中止しないこと。[11.参照]

＊**7.5** 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。[11.参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要なので、緊急時に十分措置できる医療施設及び肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。

8.2 長期間にわたって持続注入する際には注射部位からの感染、敗血症があらわれることがあるので、注射部位を常に清潔に保つこと。

8.3 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.3参照]

＊**8.4** 血小板減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高度に全肺血管抵抗が上昇（40mmHg・分/L以上）している患者

全肺血管抵抗が40mmHg・分/L以上を示し特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の末期と考えられる症例で、重大な副作用（血圧低下及び徐脈）を発現し死亡に至った報告がある。[11.1.1参照]

9.1.2 低血圧（収縮期血圧100mmHg以下）の患者

本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。[2.4参照]

9.1.3 肺静脈閉塞を有する患者

特に用量設定期（投与開始時）に肺静脈閉塞に由来する肺水腫を増悪させることがある。[2.5、11.1.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。類薬の動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤等	過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若しくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。	相互に降圧作用を増強することが考えられる。
抗凝血剤 　ワルファリン等 血栓溶解剤 　ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 　アスピリン 　チクロピジン 　プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤 　非ステロイド性抗炎症剤等	出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。	相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。
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

＊**11. 副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[1.2.2、7.1、7.4、7.5参照]

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック状態（2.9%）

過度の血圧低下や過度の徐脈に引き続き、意識喪失等のショック状態、尿量減少があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与中止に加え輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.2 肺水腫（頻度不明）

[2.5、9.1.3参照]

11.1.3 甲状腺機能亢進症（頻度不明）

[8.3参照]

＊**11.1.4 血小板減少**（8.6%）

[8.4参照]

＊**11.2 その他の副作用**

	10%以上	10%未満	頻度不明
循環器	潮紅（45.7%）、動悸、低血圧	徐脈、頻脈	蒼白、腹水
消化器	悪心・嘔吐、心窩部不快感、下痢	腹痛、消化不良	口内乾燥
筋骨格	顎痛、関節痛	胸痛	骨痛、背痛、筋肉痛
精神神経系	頭痛（40%）、感覚鈍麻	めまい、振戦	手のしびれ、異常感覚、不安、神経過敏、激越、感覚過敏
呼吸器	呼吸困難		
＊ 血液	出血（肺出血、消化管出血、鼻出血等）		
皮膚		発疹、発汗	
全身症状		胸部絞扼感、疼痛、全身倦怠感、悪寒	発熱、インフルエンザ様症状

13. 過量投与

13.1 処置

減量又は投与中止に加え、輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物を投与するなど必要な対症療法を行うこと。投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化又は再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とした後に中止すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、常に静注用フローラン専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。他の注射剤、輸液等との配合あるいは混合によりpHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。[1.2.1、14.2.1参照]

14.1.2 調製濃度と必要バイアル数

静注用フローラン専用溶解液を用い、下表を参考に調製する。

調製する注射液の濃度（ng/mL）	凍結乾燥品（エポプロステノール0.5mg）バイアル数（本）	凍結乾燥品（エポプロステノール1.5mg）バイアル数（本）	静注用フローラン専用溶解液（50mL）バイアル数（本）
5,000	1		2
10,000	1 2		1 2
15,000		1	2
20,000	1	1	2
30,000		1 2	1 2
40,000	2	2	2
50,000	1	3	2

14.1.3 注射液の調製手順

(1) アルコール綿を用いてバイアルのゴム栓を消毒する。

(2) 静注用フローラン専用溶解液に添付された専用ベンティッドアダプターを、静注用フローラン専用溶解液のバイアルに取り付ける。
(3) 専用ベンティッドアダプターに注射筒を接続する。
(4) 注射筒内に静注用フローラン専用溶解液を全て吸引する。
(5) 注射筒から専用ベンティッドアダプターを取り外し、注射針を取り付ける。
(6) 凍結乾燥品のバイアルのゴム栓を消毒した後に、注射筒内の静注用フローラン専用溶解液を本バイアルに注入し、溶解させる。
(7) (6) の薬液をもとの注射筒に全て吸引する。
(8) 複数の凍結乾燥品のバイアルを用いる必要がある場合は (6)、(7) の手順を繰り返し、注射液の濃度が適切となるよう薬液を調製する。

14.1.4 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。

14.1.5 静注用フローラン専用溶解液は保存剤を含まないため、専用溶解液の残液は廃棄すること。

14.1.6 調製後は溶液中の有効成分が徐々に分解するため、調製後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存（2~8℃）すること。

14.1.7 調製後、冷蔵保存する場合は8日間（192時間）を超えないこと。

14.1.8 静注用フローラン専用溶解液及び調製後溶液を凍結させないこと。凍結した場合には、溶解後も使用しないこと。

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

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

14.1.10 一旦投与を開始した溶液の残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。[1.2.1、14.1.1参照]

14.2.2 本剤は末梢又は中心静脈内にカテーテルを留置し、無菌のフィルター（0.20又は0.22μm）を接続した精密持続点滴装置を用いて、下表に示す注射液流量に従い持続投与する。ただし、精密持続点滴装置は以下に示す機能・精度を有するものを使用する。

体重別の注射液流量（mL/時）
5,000ng/mLの濃度に調製した場合

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

注射液流量の計算式
注射液の流量（mL/時）＝投与速度（ng/kg/分）×体重（kg）×60（分）/注射液の濃度（ng/mL）
精密持続点滴装置にセットする注射液量は小数点以下1桁に四捨五入する。

精密持続点滴装置[注)]の仕様

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

注）間欠作動型の場合は駆動間隔が3分を超えないものとする。

14.2.3 調製後溶液のpHは高く、薬液が血管外に漏れると組織障害を起こすおそれがあるので、薬液が血管外へ漏れないように慎重に投与すること。

14.2.4 継続投与により、注射部炎症反応（静脈炎、血管痛）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には注射部位を変更する等の処置を行うこと。

14.2.5 本剤の血漿中半減期は非常に短いため、精密持続点滴装置の注射液を新たにセットする場合又は注射部位を変更する場合は、速やかに行うこと。

14.2.6 精密持続点滴装置の誤操作により、過量投与となる可能性があるので、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。
また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多若しくは不足となる可能性があるので、注射液と精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。

14.2.7 カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるので、カテーテルの閉塞が疑われた場合（精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い等）には、至急適切な処置を行うこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

ウサギに^{3}H - PGI_2（107ng/kg）を急速静脈内投与した場合、血漿中未変化体濃度は二相性の消失を示し、消失半減期はα相0.49分、β相2.7分であった[1)]。また^{3}H - PGI_2を4.2ng/kg/分で持続静脈内投与した場合、血漿中未変化体濃度は15分以内に定常状態に到達し、定常状態における血漿中濃度は投与量に比例して増加した。

16.3 分布

ラットに^{3}H - PGI_2（48μg）を静脈内投与した場合、投与15分後の臓器・組織内分布は肝で最も高く（投与量の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[2)]。

16.4 代謝

健康成人より採取した静脈血の全血及び血漿に^{3}H-PGI_2（最終濃度：約4ng/mL）を添加した*in vitro*試験で、未変化体の消失半減期はそれぞれ6.3、10.7分であった[3)]（外国人データ）。
イヌに^{3}H - PGI_2（5.1μg/kg）を静脈内投与した場合、7種の血漿中代謝物が認められ、投与直後では血漿中放射能の約60%は6 - keto - $PGF_{1\alpha}$であった[4)]。

16.5 排泄

健康成人男子3例に^{3}H-PGI_2（約4ng/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投与量の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[5)]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症）

特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の入院患者を対象とした、多施設共同、非対照、非盲検試験[6)]で、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症患者20例のうち、本剤が4週間以上投与された15例において、投与後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ5.7、6.1、7.3ng/kg/分であった。全肺血管抵抗及び肺動脈圧の低下、心拍出量の増加など心肺血行動態の改善が認められた。また、肺高血圧症に伴う息切れ、呼吸困難、動悸及び全身倦怠感等の自他覚症状に改善が認められ（60%、9/15例）、ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類、心不全重症度分類において、それぞれ73%（11/15例）、87%（13/15例）に1段階以上の改善が認められた。
副作用発現頻度は、70%（14/20例）であった。主な副作用は、頭痛（6例）、潮紅（5例）、血圧低下、嘔気・嘔吐（各3例）、徐脈、意識喪失（各2例）、低血圧性ショック、尿量減少（各1例）であった。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症）

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした、多施設共同、非対照、非盲検試験[7),8)]で、本剤が投与された結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症患者14例において、投与後4、8、12週目の平均投与速度はそれぞれ4.9、6.0、7.7ng/kg/分であった。全肺血管抵抗及び肺動脈圧の低下、心拍出量の増加など心肺血行動態の改善が認められた。また、肺高血圧症に伴う呼吸困難等の自覚症状の改善が認められ、NYHAの心機能分類において69%（9/13例）に1段階以上の改善が認められた。運動耐容能の評価である6分間歩行距離の平均値は、投与前211.0m（中央値：191.5m）、投与終了時（12週目のデータ：1例のみ6週目のデータ）313.9m（中央値：320m）であり、投与終了時において投与前から92.8m（95%信頼区間：48.0~137.6m）増加した。
副作用発現頻度は、86.7%（13/15例）であった。主な副作用は、潮紅（11例）、顎痛、頭痛（各8例）であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症）

特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症の患者81例を対象とした無作為割付比較試験[9]（既存療法に本剤投与を併用する群：本剤投与群41例、経口血管拡張薬、抗血液凝固薬等の既存療法のみの群：既存療法群40例）において、本剤を12週間投与した。

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

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/m²）	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/m²）	2.0	2.4	2.1	2.0	(0.38，0.74) *
平均肺動脈圧（mmHg）	60.5	55.1	58.7	59.5	(−8.69，−4.67) *
肺血管抵抗（mmHg・分/L）	15.7	12.2	16.2	17.1	(−6.25，−3.64) *
平均体血圧（mmHg）	89.9	85.1	88.9	89.7	(−6.72，−1.18) *
心拍出量（L/分）	3.5	4.1	3.8	3.5	(0.65，1.27) *
全肺血管抵抗（mmHg・分/L）	19.9	15.7	18.9	20.2	(−7.56，−4.80) *

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

運動耐容能の評価である6分間歩行距離（中央値）は、本剤投与群において投与前315.0m、投与終了時362.0m（n=41）、既存療法群において投与前270.0m、投与終了時204.0m（n=40）であった。投与終了時における投与前からの変化量は本剤投与群で47m増加、既存療法群で66m減少し、既存療法群に比較して、本剤投与群において運動耐容能は有意に改善した（p<0.05）。既存療法群に比較して、本剤投与群では、呼吸困難等の自覚症状及び日常生活の制約度に関するアンケート調査で評価したQOLに有意な改善を認めた（p<0.05）。また、既存療法群では試験期間中に8例が死亡したのに対し、本剤投与群での死亡例はなく、生存率は本剤投与群で有意に高かった（p<0.01）。

本剤投与群総症例52例中、既存療法群総症例54例との発現頻度差10%以上で報告された主な有害事象は頭痛（83%）、嘔気・嘔吐（67%）、顎痛（54%）、潮紅（42%）、下痢（37%）、悪寒・発熱・敗血症・インフルエンザ様症状（25%）、不安・神経過敏・振戦（21%）であった。

17.1.4 海外第Ⅳ相試験（結合組織病[注]に伴う肺動脈性肺高血圧症）

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症の患者111例を対象とした無作為割付比較試験[10]（既存療法に本剤投与を併用する群：本剤投与群56例、血管拡張薬等の既存療法のみの群：既存療法群55例）において、本剤を12週間投与した。

投与開始時の平均投与速度は2.2±0.8ng/kg/分（n=56）、投与開始後1、6、12週目の平均投与速度はそれぞれ4.1±2.0（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。

本治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/m²）	1.93	2.44	2.23	2.15	(−0.81,−0.39) *
平均肺動脈圧（mmHg）	50.88	44.97	49.12	49.10	(2.96,8.98) *
肺血管抵抗（mmHg・分/L）	14.20	9.17	11.17	11.66	(3.67,7.33) *
平均体血圧（mmHg）	92.80	84.98	89.07	88.60	(3.20,12.07) *
心拍出量（L/分）	3.40	4.29	4.05	3.94	(−1.42,−0.65) *
右心房圧（mmHg）	13.14	11.71	11.13	12.24	(0.39,4.54) *
動脈血酸素飽和度（%）	92.65	92.82	92.52	93.06	(−2.42,2.45)
混合静脈血酸素飽和度（%）	57.41	61.38	58.76	59.09	(−8.30,−0.94) *
肺動脈楔入圧（mmHg）	9.27	9.77	9.03	9.63	(−1.96,2.64)
心拍数（拍/分）	83.70	86.91	84.46	82.90	(−9.33,0.06)

注）調査項目によって症例数は異なる。

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

運動耐容能の評価である6分間歩行距離（中央値）は、本剤投与群において投与前270.0m、投与終了時316.0m（n=55）、既存療法群において投与前240.0m、投与終了時192.0m（n=53）であった。投与終了時における投与前からの変化量は本剤投与群で46m増加、既存療法群で48m減少し、既存療法群に比較し、本剤投与群において運動耐容能は有意に改善した（p<0.0001）。呼吸困難等の自覚症状の改善及び強皮症関連（類縁）症の徴候の改善傾向が認められた。

また、死亡例は本剤投与群において4例、既存療法群で5例と生存率に統計的な差は認められなかった。

本剤投与群総症例56例中、既存療法群総症例55例との発現頻度差10%以上で報告された主な有害事象は疼痛・頚部痛・関節痛（84%）、顎痛（75%）、食欲不振（66%）、下痢（50%）、頭痛（46%）であった。

注）対象となった疾患は、全身性強皮症、限局性強皮症、重複症候群等の強皮症関連（類縁）症である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

PGI_2は血管平滑筋及び血小板の特異的受容体に結合し、細胞内のcAMP産生を促進することにより血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を発現する[11),12)]。

18.2 血管拡張作用

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[13)]。

18.3 血小板凝集抑制作用

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*）[14)]。

18.4 病態モデルに対する作用

18.4.1 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[15)]。

18.4.2 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[16)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

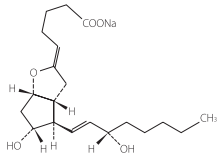
一般的名称：エポプロステノールナトリウム（Epoprostenol Sodium）

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

分　子　式：$C_{20}H_{31}NaO_5$

分　子　量：374.45

化学構造式：



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］$^{20}_{D}$：＋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）

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

＊＊22．包装

〈静注用フローラン0.5mg〉

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

〈静注用フローラン1.5mg〉

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

〈静注用フローラン専用溶解液〉

5バイアル（専用ベンティッドアダプター×5添付）

23．主要文献

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

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

別紙４　ベラプロストナトリウム添付文書

**2015年７月改訂（第17版）
*2013年11月改訂

経口プロスタサイクリン（PGI_2）誘導体製剤
日本薬局方

ベラプロストナトリウム錠
ドルナー®錠20μg
DORNER® Tablets 20μg

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
873399

承認番号	20400AMZ00047000
薬価収載	1992年４月
販売開始	1992年４月
再審査結果	2012年12月
効能追加	1999年９月
国際誕生	1992年１月

貯　　法：室温保存
使用期限：ケース等に表示

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
(1)出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、喀血、眼底出血等）［出血を増大するおそれがある。］
(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1.組成

有効成分（１錠中）	添加物
日局 ベラプロストナトリウム 20μg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、カルナウバロウ

2.製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルムコーティング錠	白色～淡黄白色	TR 212	○	⬭	TR212
		直径	厚さ	重量	
		6.2mm	2.8mm	83mg	

【効能・効果】

○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
○原発性肺高血圧症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
原発性肺高血圧症
(1)原発性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。
(2)本剤は経口投与であるため、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状の改善が見られない場合は、注射剤や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

【用法・用量】

○**慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善**
通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして１日120μgを３回に分けて食後に経口投与する。
○**原発性肺高血圧症**
通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして１日60μgを３回に分けて食後に経口投与することから開始し、症状（副作用）を十分観察しながら漸次増量する。増量する場合には、投与回数を１日３～４回とし、最高用量を１日180μgとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
原発性肺高血圧症
原発性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。

【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)抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
(2)月経期間中の患者［出血傾向を助長するおそれがある。］
(3)出血傾向並びにその素因のある患者［出血傾向を助長するおそれがある。］
(4)高度の腎機能障害のある患者［曝露量（AUC）が増加するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］

2.重要な基本的注意
(1)本剤の有効成分は「ケアロードLA錠60μg」、「ベラサスLA錠60μg」と同一であるが、原発性肺高血圧症において用法・用量が異なることに注意すること。
(2)原発性肺高血圧症において「ケアロードLA錠60μg」、「ベラサスLA錠60μg」から本剤へ切り替える場合には、「ケアロードLA錠60μg」、「ベラサスLA錠60μg」の最終投与時から12時間以上が経過した後に、本剤をベラプロストナトリウムとして原則１日60μgを３回に分けて食後に経口投与することから開始すること。また、「ケアロードLA錠60μg」、「ベラサスLA錠60μg」と同用量の本剤に切り替えると、過量投与になるおそれがあるため注意すること。（「薬物動態」の項参照）
*(3)意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

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
抗凝血剤 ワルファリン等 抗血小板剤 アスピリン チクロピジン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	相互に作用を増強することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジンI_2製剤 エポプロステノール ベラプロスト[注1)] エンドセリン受容体拮抗剤 ボセンタン	血圧低下を助長するおそれがあるので、血圧を十分に観察すること。	相互に作用を増強することが考えられる。

注1）同一有効成分を含有する「ケアロードLA錠60μg」、「ベラサスLA錠60μg」等との併用に注意すること。

4.副作用

○ **慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善**

総症例7,515例中、370例（4.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛91例（1.2%）、顔面潮紅60例（0.8%）、ほてり39例（0.5%）、下痢29例（0.4%）、嘔気20例（0.3%）等であった。

（再審査結果通知：1999年３月）

○ **原発性肺高血圧症**

肺高血圧症の臨床試験において総症例40例中、24例（60.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛９例（22.5%）、LDH上昇５例（12.5%）、ビリルビン上昇４例（10.0%）、ほてり、下痢、嘔気、トリグリセライド上昇各３例（7.5%）等であった。（効能追加時：1999年９月）使用成績調査において総症例244例中、57例（23.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛15例（6.1%）、AST（GOT）上昇９例（3.7%）、ALT（GPT）上昇、ほてり各８例（3.3%）、顔面潮紅、倦怠感各４例（1.6%）等であった。このうち、小児（15歳未満）については66例中、14例（21.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その内訳は鼻出血、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各３例（4.5%）、頭痛、ほてり各２例（3.0%）、貧血、ふらつき、頭蓋内出血、眼痛、動悸、動静脈瘻、顔面潮紅、血圧低下、嘔気、肝機能障害、顎関節痛、顎痛、肺動静脈瘻、倦怠感、プロトロンビン時間延長各１例（1.5%）であった。

（再審査結果通知：2012年12月）

⑴重大な副作用

1）**出血傾向［脳出血**（0.1%未満）、**消化管出血**（0.1%未満）、**肺出血**（0.1%未満）、**眼底出血**（0.1%未満）］：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）**ショック**（0.1%未満）、**失神**（0.1%未満）、**意識消失**（0.1%未満）：ショック、失神、意識消失を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3）**間質性肺炎**（頻度不明[注2)]）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4）**肝機能障害**（0.1%未満）：黄疸や著しいAST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5）**狭心症**（頻度不明[注2)]）：狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6）**心筋梗塞**（頻度不明[注2)]）：心筋梗塞があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注2)]
出血傾向[注3)]		出血傾向、皮下出血、鼻出血	
血液[注3)]	貧血	好酸球増多、白血球増多、血小板減少、白血球減少	
過敏症[注3)]	発疹	湿疹、そう痒、蕁麻疹	紅斑
精神・神経系	頭痛、めまい、ふらつき	立ちくらみ、眠気、もうろう状態、しびれ感、振戦	不眠、浮遊感
消化器系	嘔気、下痢、食欲不振、上腹部痛、胃不快感	胃潰瘍、嘔吐、胃障害、口渇、胸やけ、腹痛	
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、Al-P上昇	黄疸
腎臓	BUN上昇	血尿	頻尿
循環器系	顔面潮紅、ほてり、のぼせ、動悸、潮紅	血圧低下、頻脈	
** **その他**	倦怠感、トリグリセライド上昇	浮腫、疼痛、胸部不快感、胸痛、関節痛、息苦しさ、耳鳴、発熱、熱感、発汗、冷汗、顎痛、気分不良	背部痛、頸部痛、脱毛、咳嗽、筋痛、脱力感

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。
注2）自発報告によるものについては頻度不明。
注3）異常が認められた場合には投与を中止すること。

5.高齢者への投与

高齢者には用量に留意して投与すること。［一般に高齢者では生理機能が低下している。］

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

⑵授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（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

小児等に対する安全性は確立していない。（慢性動脈閉塞症においては使用経験がない。原発性肺高血圧症においては使用経験が少ない。）

8.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9.その他の注意

慢性動脈閉塞症において本剤を1日180μg投与したとき、副作用発現頻度が高くなるとの報告がある。

【薬物動態】

1.血漿中濃度

健康成人8人にベラプロストナトリウム100μg[注4)]を経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[1)]。

Cmax（pg/mL）	Tmax（h）	$t_{1/2}$（h）
440	1.42	1.11

また、ベラプロストナトリウム50μg[注4)]を1日3回10日間経口反復投与すると、最高血漿中未変化体濃度は0.3～0.5ng/mLであり、反復投与による蓄積性は認められなかった[2)]。

健康成人に本剤40μgを食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[3)]。

Cmax（pg/mL）	Tmax（h）	$AUC_{0\text{-}6}$（pg·h/mL）
228.4±94.6	1.3±0.6	462±144

n=12、平均値±SD

＜参考＞

健康成人に「ケアロードLA錠60μg」又は「ベラサスLA錠60μg」（120μg又は180μg）を食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[4)]。

「ケアロードLA錠60μg」、「ベラサスLA錠60μg」投与量	Cmax（pg/mL）	Tmax（h）	$AUC_{0\text{-}48}$（pg·h/mL）	$MRT_{0\text{-}48}$（h）
120μg（n=12）	178.5±74.3	3.2±1.0	1076±322	8.38±2.69
180μg（n=12）	264.5±112.9	3.9±1.1	1989±847	10.70±1.60

平均値±SD

2.代謝・排泄

健康成人12人にベラプロストナトリウム50μg[注4)]を経口単回投与したときの24時間後までの尿中未変化体排泄量は2.8μgであり、β-酸化体は5.4μgであった。未変化体及びβ-酸化体は、グルクロン酸抱合体としても排泄される。なお、排泄量における遊離体の割合はそれぞれ14%、70%であった[1)]。

また、ベラプロストナトリウムは、CYP2C8によって添加量の約3%とわずかに代謝されたが（*in vitro*）、他のCYP分子種（1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、4A11）では代謝されなかった（*in vitro*）[5)]。CYP分子種（1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4）のいずれに対しても阻害を認めず（*in vitro*）[5)]、また、CYP分子種（1A2、2C9、2C19、3A4）のいずれに対しても、その活性を誘導しなかった（*in vitro*）[5)]。

3.腎機能障害患者

腎機能正常者、中等度腎機能障害患者及び高度腎機能障害患者を対象に本剤40μgを食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであり、腎機能正常者と比較し、高度腎機能障害患者で$AUC_{0\text{-}24}$が増加する傾向が認められた[6)]。

	Cmax（pg/mL）	Tmax（h）	$t_{1/2}$（h）	$AUC_{0\text{-}24}$（pg·h/mL）
腎機能正常者（Scr<1.3mg/dL）	141.28±76.98	2.77±1.50	1.46±0.30※	404.15±185.75
中等度腎機能障害患者（1.3≦Scr<2.5mg/dL）	132.33±85.70	2.02±0.85	1.27±0.62	308.18±117.71
高度腎機能障害患者（Scr≧2.5mg/dL）	148.55±60.13	3.15±2.16	1.55±0.39※	682.83±189.27

Scr：血清クレアチニン　　n=8（※：n=7）、平均値±SD

注4）承認された本剤の用法・用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

【臨床成績】

○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善

慢性動脈閉塞症に対する二重盲検比較試験により本剤の有用性が認められた[7)]。二重盲検比較試験を含む臨床試験205例において、潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状に対する改善度は、中等度改善以上63.9%（131例）、軽度改善以上82.9%（170例）であった。

○原発性肺高血圧症

肺高血圧症に対する多施設オープン試験において、原発性肺高血圧症21例における全肺血管抵抗等の心血行動態指標及び自他覚所見等を総合した最終全般改善度は、中等度改善以上38.1%（8例）、軽度改善以上61.9%（13例）であった[8)]。

【薬効薬理】

1.薬理作用

(1)抗血小板作用

1）末梢循環障害患者及び健康成人への経口投与により血小板凝集能及び血小板粘着能を抑制する[9)10)]。

2）凝集誘発物質によるヒト血小板凝集を抑制し、ヒト血小板凝集塊解離作用を有する（*in vitro*）[11)12)]。

(2)血管拡張・血流増加作用

1）健康成人への経口投与において皮膚血流量の増加が認められる[13)]。

2）末梢循環障害患者への経口投与により、足背皮下における安静時組織酸素分圧の上昇と駆血回復時間の短縮[14)]並びにレーザードップラー法による皮膚血流量の増加が認められている[13)]。

3）K^+、$PGF_{2\alpha}$により収縮させたイヌの大腿動脈、腸間膜動脈等、各種摘出動脈及びセロトニン、フェニレフリンにより収縮させたイヌの摘出肺動脈に対し、弛緩作用を示し（*in vitro*）[15)16)]、イヌの各種臓器血管の血流を増加させる[17)]。

(3)血管平滑筋細胞増殖抑制作用

血小板由来増殖因子刺激によるヒト肺動脈血管平滑筋細胞の増殖を抑制する（*in vitro*）[16)]。

(4)病態モデルに対する作用

1）慢性動脈閉塞症モデル

ラウリン酸誘発ラット後肢循環障害、エルゴタミン－エピネフリン誘発ラット尾循環障害及び電気刺激誘発ウサギ動脈血栓において、虚血性病変の進展あるいは血栓形成を抑制する[18)]。

2）血栓症モデル

ラット動脈血栓症及びラット静脈血栓症等に対し、血栓形成の抑制効果を認める[19)]。

3）皮膚潰瘍モデル

ラット酢酸皮膚潰瘍に対し、治癒促進効果を示す[20)]。

4）肺高血圧症モデル

モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデルにおいて、経口投与で右室収縮期圧の上昇及び肺血管中膜の筋性肥大を抑制する[16)21)]。トロンボキサンアゴニスト誘発イヌ肺高血圧モデルにおいて、静脈内投与で肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させる[16)]。塞栓誘発ラット肺高血圧モデルにおいて右室収縮期圧上昇を抑制する[16)]。

2.作用機序

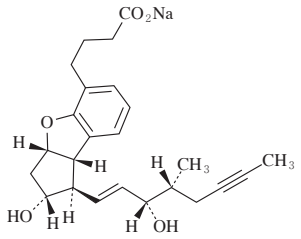
プロスタサイクリンと同様に、ベラプロストナトリウムは血小板及び血管平滑筋のプロスタサイクリン受容体を介して、アデニレートシクラーゼを活性化し、細胞内cAMP濃度上昇、Ca^{2+}流入抑制及びトロンボキサンA_2生成抑制等により抗血小板作用、血管拡張作用等を示す[12)17)19)22)23)]。

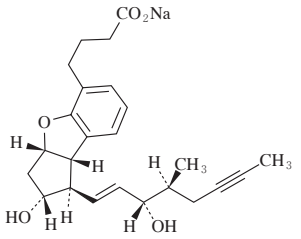
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベラプロストナトリウム（JAN）beraprost（INN）

化学名：Monosodium(1*RS*,2*RS*,3a*SR*,8b*SR*)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*SR*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate
Monosodium(1*RS*,2*RS*,3a*SR*,8b*SR*)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*SR*,4*SR*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate

構造式：


及び鏡像異性体


及び鏡像異性体

分子式：$C_{24}H_{29}NaO_5$

分子量：420.47

性　状：白色の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、水又はエタノール（99.5）に溶けやすい。吸湿性である。水溶液（1→200）は旋光性を示さない。

分配係数：（1-オクタノール／水系）

pH3	460
pH7	15
pH9	0.41

【包　　装】

100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、500錠（バラ）、
1,050錠（21錠×50）、3,000錠（10錠×300）

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

1）加藤隆一 他：臨床薬理. **20**（3）：515, 1989［DOR-0045］
2）加藤隆一 他：臨床薬理. **20**（3）：529, 1989［DOR-0046］
3）社内報告書：健康成人男子における第Ⅰ相臨床試験－1日2回反復投与試験－（DIR070103）
4）社内報告書：健康成人男子における第Ⅰ相臨床試験－単回投与試験：食事の影響－（DIR070102）
5）Fukazawa, T. et al.：薬学雑誌. **128**（10）：1459, 2008［DOR-02948］
6）社内報告書：腎機能正常者及び腎機能障害患者における薬物動態（DIR120222）
7）阪口周吉 他：臨牀と研究. **67**（2）：575, 1990［DOR-0049］
8）国枝武義 他：臨牀と研究. **74**（10）：2611, 1997［DOR-01673］
9）勝村達喜 他：新薬と臨牀. **38**（9）：1401, 1989［DOR-0050］
10）池田康夫 他：現代医療. **24**（特）：141, 1992［DOR-0071］
11）安納重康 他：血栓と循環. **9**（3）：298, 2001［DOR-02230］
12）Nishio, S. et al.：Japan. J. Pharmacol. **47**（1）：1, 1988［DOR-0032］
13）木村忠広 他：脈管学. **32**（4）：327, 1992［DOR-0090］
14）勝村達喜 他：血管. **12**（4）：195, 1989［DOR-0048］
15）Akiba, T. et al.：Br. J. Pharmacol. **89**（4）：703, 1986［DOR-0035］
16）車谷元 他：血栓と循環. **7**（2）：185, 1999［DOR-01950］
17）西尾伸太郎 他：日本薬理学雑誌. **94**（6）：351, 1989［DOR-0036］
18）Murai, T. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. **39**（8）：856, 1989［DOR-0029］
19）Umetsu, T. et al.：Japan. J. Pharmacol. **43**（1）：81, 1987［DOR-0030］
20）Nishio, S. et al.：Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. **64**（3）：381, 1989［DOR-0038］
21）結城秀樹 他：血栓と循環. **9**（3）：293, 2001［DOR-02229］
22）Umetsu, T. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. **39**（1）：68, 1989［DOR-0033］
23）Kajikawa, N. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. **39**（4）：495, 1989［DOR-0039］

＊＊2.文献請求先・製品情報お問い合わせ先

＊主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
0120-189-371

発売
**アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

'TORAY'
製造販売
東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

別紙５　ベラプロストナトリウム（徐放剤）添付文書

**2015年 7 月改訂（第 8 版）
*2013年11月改訂

経口プロスタサイクリン（PGI_2）誘導体徐放性製剤

ケアロード®LA錠60μg

ベラプロストナトリウム徐放錠

Careload®LA Tablets 60μg

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
87219

	承認番号	21900AMX01753000
	薬価収載	2007年12月
	販売開始	2007年12月
**	再審査結果	2015年 6 月
	国際誕生	1992年 1 月

貯　　法：遮光、室温保存
使用期限：ケース等に表示
注　　意：【取扱い上の注意】の項参照

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
⑴出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、喀血、眼底出血等）［出血を増大するおそれがある。］
⑵妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1.組成

有効成分（1錠中）	添加物
日局 ベラプロストナトリウム 60μg	ポリエチレンオキシド5000K、マクロゴール6000、L-グルタミン酸、ステアリン酸マグネシウム

2.製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
素錠	白色～黄みの白色				TR60
		直径	厚さ	重量	
		7.0mm	2.9mm	120mg	

【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〉
⑴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有効性・安全性は確立していない。
⑵肺高血圧症のWHO機能分類クラスⅣ*の患者における有効性・安全性は確立していない。また、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状の改善がみられない場合は、注射剤や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

※WHO機能分類はNYHA（New York Heart Association）心機能分類を肺高血圧症に準用したものである。（末尾の「参考」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日120μgを2回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始し、症状（副作用）を十分観察しながら漸次増量する。
なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日360μgまでとし、2回に分けて朝夕食後に経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
肺動脈性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。

【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）

⑴抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
⑵月経期間中の患者［出血傾向を助長するおそれがある。］
⑶出血傾向並びにその素因のある患者［出血傾向を助長するおそれがある。］
**⑷腎機能障害のある患者［最高血漿中濃度（Cmax）及び曝露量（AUC）が増加するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］

2.重要な基本的注意

⑴本剤の有効成分は「ドルナー錠20μg」、「プロサイリン錠20」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。
⑵本剤から「ドルナー錠20μg」、「プロサイリン錠20」へ切り替える場合には、本剤最終投与時から12時間以上が経過した後に、「ドルナー錠20μg」、「プロサイリン錠20」をベラプロストナトリウムとして原則1日60μgを3回に分けて食後に経口投与することから開始すること。また、本剤と同用量の「ドルナー錠20μg」、「プロサイリン錠20」に切り替えると、過量投与になるおそれがあるため注意すること。（「薬物動態」の項参照）
*⑶意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

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
抗凝血剤 ワルファリン等 抗血小板剤 アスピリン チクロピジン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	相互に作用を増強することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジンI_2製剤 エポプロステノール ベラプロスト[注1)] エンドセリン受容体拮抗剤 ボセンタン	血圧低下を助長するおそれがあるので、血圧を十分に観察すること。	相互に作用を増強することが考えられる。

注1）同一有効成分を含有する「ドルナー錠20 μg」、「プロサイリン錠20」等との併用に注意すること。

**4.副作用

原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象とした臨床試験において総症例46例中、45例（97.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛34例（73.9%）、顔面潮紅31例（67.4%）、ほてり26例（56.5%）、嘔気、倦怠感各13例（28.3%）、下痢10例（21.7%）、動悸、腹痛各8例（17.4%）等であった。　（承認時）

承認前から製造販売後まで継続して実施した臨床試験、使用成績調査及び製造販売後臨床試験において総症例1,002例中、170例（17.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛54例（5.4%）、下痢15例（1.5%）、AST（GOT）上昇、ほてり各13例（1.3%）、ALT（GPT）上昇12例（1.2%）、顔面潮紅10例（1.0%）等であった。このうち、小児（15歳未満）については17例中、1例（5.9%）に脱毛の副作用が認められた。

（再審査終了時）

**(1)重大な副作用

1)**出血傾向［脳出血**（1%未満）、**消化管出血**（1%未満）、**肺出血**（1%未満）、**眼底出血**（頻度不明[注2)]）］：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**ショック**（1%未満）、**失神**（1%未満）、**意識消失**（1%未満）：ショック、失神、意識消失を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)**間質性肺炎**（1%未満）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)**肝機能障害**（1%未満）：黄疸や著しいAST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)**狭心症**（頻度不明[注2)]）：狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)**心筋梗塞**（1%未満）：心筋梗塞があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
出血傾向[注4)]			出血傾向、皮下出血、鼻出血	
血液[注4)]			白血球減少、白血球増多、血小板減少、貧血、好酸球増多	
過敏症[注4)]			そう痒、発疹、蕁麻疹	湿疹[注2)]、紅斑[注2)]
精神・神経系	頭痛		ふらつき、不眠、眠気、めまい、立ちくらみ、もうろう状態、浮遊感、しびれ感、振戦	
消化器系		嘔気、下痢	腹痛、胃不快感、嘔吐、上腹部痛、食欲不振、口渇、胸やけ	胃潰瘍[注2)]、胃障害[注2)]
肝臓		ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇	γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇、Al-P上昇	黄疸[注2)]
腎臓			血尿、BUN上昇	頻尿[注2)]
循環器系		顔面潮紅、ほてり、動悸	血圧低下、潮紅、頻脈	のぼせ[注2)]
その他		倦怠感	浮腫、疼痛、胸部不快感、胸痛、息苦しさ、関節痛、筋痛、顎痛、頸部痛、耳鳴、発熱、熱感、発汗、冷汗、脱力感、脱毛、咳嗽、気分不良	背部痛[注3)]、トリグリセライド上昇[注3)]

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

注2）本剤投与では認められていないが、同一有効成分を含有する「ドルナー錠20 μg」、「プロサイリン錠20」の投与で認められた副作用のため頻度不明。

注3）自発報告によるものについては頻度不明。

注4）異常が認められた場合には投与を中止すること。

**5.高齢者への投与

高齢者には用量に留意して投与すること。［一般に高齢者では生理機能が低下している。］

**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投与しないこと。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（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

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

8.適用上の注意

⑴**服用時**：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。[割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。]

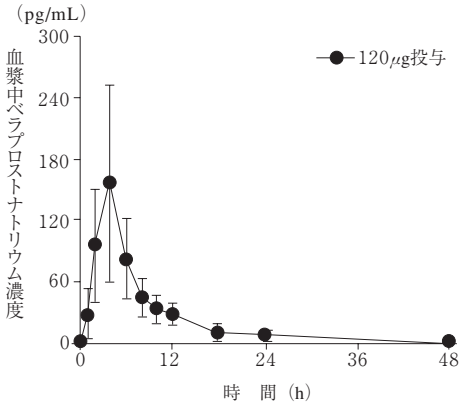
⑵**薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

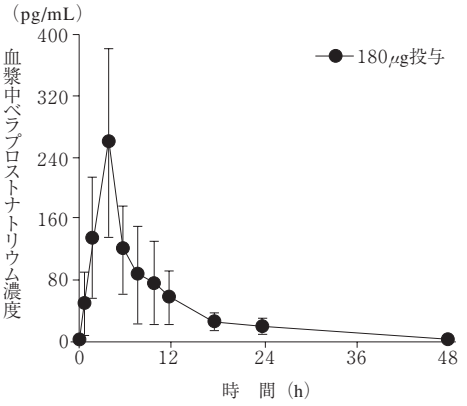
【薬物動態】

1.血漿中濃度

⑴単回投与

健康成人に本剤120μg又は180μgを食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[1]。





投与量	薬物動態パラメーター（平均値±SD）			
	C_{max}（pg/mL）	T_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}48}$（pg·h/mL）	$MRT_{0\text{-}48}$（h）
本剤 120μg（n=12）	178.5±74.3	3.2±1.0	1076±322	8.38±2.69
本剤 180μg（n=12）	264.5±112.9	3.9±1.1	1989±847	10.70±1.60

健康成人に「ドルナー錠20μg」又は「プロサイリン錠20」40μgを食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[2]。

投与量	薬物動態パラメーター（平均値±SD）		
	C_{max}（pg/mL）	T_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}6}$（pg·h/mL）
ドルナー錠、プロサイリン錠 40μg（n=12）	228.4±94.6	1.3±0.6	462±144

⑵反復投与

健康成人に本剤240μgを朝夕食後2回に分けて7日間経口投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。血漿中濃度は投与3日目に定常状態に達し、蓄積性は認められなかった[2]。

1日用量	投与日	薬物動態パラメーター（平均値±SD）		
		C_{max}（pg/mL）	T_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}12}$（pg·h/mL）
240μg（n=12）	1日目	170.4±63.1	4.2±2.6	810±295
	7日目	214.7±89.1	3.0±1.0	1225±343

2.代謝

ベラプロストナトリウムは、ヒトにおいて主にβ-酸化、15位水酸基の酸化及び13位二重結合の水素化、グルクロン酸抱合により代謝された[3]。ベラプロストナトリウムは、CYP2C8によって添加量の約3％とわずかに代謝されたが（*in vitro*）、他のCYP分子種（1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、4A11）では代謝されなかった（*in vitro*）[4]。CYP分子種（1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4）のいずれに対しても阻害を認めず（*in vitro*）[4]、また、CYP分子種（1A2、2C9、2C19、3A4）のいずれに対しても、その活性を誘導しなかった（*in vitro*）[4]。

3.排泄

健康成人に本剤120μg又は180μgを食後経口単回投与したとき、48時間後までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ0.87％、0.93％であった[1]。

＊＊4.腎機能障害患者

腎機能正常者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者を対象に本剤120μgを空腹時経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであり、腎機能正常者と比較し、腎機能障害患者でC_{max}及び$AUC_{0\text{-}48}$が増加する傾向が認められた[5]。

	C_{max}（pg/mL）	T_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	$AUC_{0\text{-}48}$（pg·h/mL）
腎機能正常者（eGFR≧90mL/min/1.73m²）	84.917 ±22.933	3.3 ±3.4	14.73 ±9.45	977.802 ±226.339
軽度腎機能障害患者（60≦eGFR＜90mL/min/1.73m²）	119.800 ±36.428	3.8 ±3.3	8.02 ±4.50	1252.389 ±427.457
中等度腎機能障害患者（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m²）	190.583 ±137.329	4.2 ±1.6	13.76 ±5.45	1862.457 ±964.327
重度腎機能障害患者（15≦eGFR＜30mL/min/1.73m²）	240.167 ±110.512	3.7 ±0.5	18.82 ±17.15	1766.488 ±806.401

eGFR:推算糸球体濾過量　　n=6、平均値±SD

【臨床成績】

原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者44例に対し、本剤の1日用量を1週目は120μg、2週目は240μg、3週目以降は360μgとして、1日2回、朝夕食後に計12週間投与したとき、0週に対する12週又は投与中止時の6分間歩行距離、平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数の差は以下のとおりであった[6]。

解析対象	基本統計量	6分間歩行距離(m)		
		測定時期		0週に対する12週又は中止時の差
		0週	12週又は中止時	
全症例（n=44）	平均値±SD 95%信頼区間	402.1±124.6 [364.2, 440.0]	435.6±121.0 [398.8, 472.4]	33.4±66.0 [13.4, 53.5]
PPH（n=25）	平均値±SD 95%信頼区間	428.2±119.3 [378.9, 477.4]	442.6±123.4 [391.6, 493.5]	14.4±49.8 [−6.2, 35.0]
CPH（n=19）	平均値±SD 95%信頼区間	367.9±126.3 [307.0, 428.8]	426.4±120.5 [368.3, 484.5]	58.5±77.0 [21.4, 95.6]

解析対象	基本統計量	平均肺動脈圧(mmHg)				
		測定時期			0週に対する差	
		投与開始前	投与終了後	投与終了後又は中止時	投与終了後	投与終了後又は中止時
全症例	例数 平均値±SD 95%信頼区間	44 46.8±14.2 [42.5, 51.1]	36 43.0±14.1 [38.2, 47.8]	39 44.0±14.3 [39.3, 48.6]	36 −3.3±5.4 [−5.1, −1.5]	39 −2.8±5.5 [−4.6, −1.0]
PPH	例数 平均値±SD 95%信頼区間	25 52.6±14.4 [46.6, 58.5]	22 48.7±13.3 [42.8, 54.6]	24 49.5±13.5 [43.8, 55.3]	22 −2.5±6.1 [−5.2, 0.2]	24 −2.2±6.0 [−4.7, 0.4]
CPH	例数 平均値±SD 95%信頼区間	19 39.2±9.7 [34.5, 43.9]	14 33.9±10.4 [27.9, 39.9]	15 35.1±10.9 [29.0, 41.1]	14 −4.6±4.0 [−6.9, −2.2]	15 −3.9±4.7 [−6.5, −1.2]

解析対象	基本統計量	肺血管抵抗係数(mmHg/L·min·m²)				
		測定時期			0週に対する差	
		投与開始前	投与終了後	投与終了後又は中止時	投与終了後	投与終了後又は中止時
全症例	例数	41	34	37	33	36
	平均値±SD	15.0±7.6	12.4±6.5	13.3±7.6	−1.4±3.6	−1.2±3.9
	95%信頼区間	[12.6, 17.4]	[10.1, 14.6]	[10.8, 15.8]	[−2.6, −0.1]	[−2.5, 0.1]
PPH	例数	23	20	22	20	22
	平均値±SD	17.7±7.6	15.0±6.6	16.0±7.9	−1.0±3.0	−1.2±3.1
	95%信頼区間	[14.4, 20.9]	[11.9, 18.1]	[12.5, 19.5]	[−2.4, 0.4]	[−2.5, 0.2]
CPH	例数	18	14	15	13	14
	平均値±SD	11.6±6.3	8.5±4.1	9.3±4.9	−2.0±4.4	−1.2±5.0
	95%信頼区間	[8.5, 14.7]	[6.2, 10.9]	[6.6, 12.0]	[−4.6, 0.7]	[−4.1, 1.7]

【薬効薬理】

1.薬理作用

⑴血小板凝集抑制作用

1)健康成人への経口投与において、血小板凝集能を抑制する[7]。

2)凝集誘発物質によるヒト血小板凝集を抑制し、ヒト血小板凝集塊解離作用を有する(*in vitro*)[8)9)]。

⑵血管拡張・血流増加作用

K^+、$PGF_{2\alpha}$により収縮させたイヌの大腿動脈、腸管膜動脈等、各種摘出動脈及びセロトニン、フェニレフリンにより収縮させたイヌの摘出肺動脈に対し、弛緩作用を示し(*in vitro*)[10)11)]、イヌの各種臓器血管の血流を増加させる[12)]。

⑶血管平滑筋細胞増殖抑制作用

血小板由来増殖因子刺激によるヒト肺動脈血管平滑筋細胞の増殖を抑制する(*in vitro*)[11)]。

⑷病態モデルに対する作用

1)肺高血圧症モデル

モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデルにおいて、経口投与で右室収縮期圧の上昇及び肺血管中膜の筋性肥大を抑制する[11)13)]。

トロンボキサンアゴニスト誘発イヌ肺高血圧モデルにおいて、静脈内投与で肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させる[11)]。

塞栓誘発ラット肺高血圧モデルにおいて、右室収縮期圧上昇を抑制する[11)]。

2)血栓症モデル

ラット動脈血栓症及びラット静脈血栓症等に対し、血栓形成の抑制効果を認める[14)]。

2.作用機序

プロスタサイクリンと同様に、ベラプロストナトリウムは血小板及び血管平滑筋のプロスタサイクリン受容体を介して、アデニレートシクラーゼを活性化し、細胞内cAMP濃度上昇、Ca^{2+}流入抑制及びトロンボキサンA_2生成抑制等により、血管拡張作用、抗血小板作用及び血管平滑筋細胞増殖抑制作用を示す[9)11)12)14)~17)]。

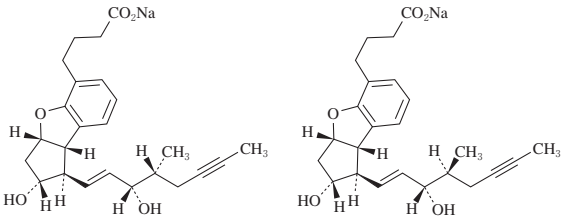
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベラプロストナトリウム（JAN）beraprost（INN）

化学名：Monosodium(1*RS*,2*RS*,3a*SR*,8b*SR*)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*SR*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate

Monosodium(1*RS*,2*RS*,3a*SR*,8b*SR*)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*SR*,4*SR*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate

構造式：



及び鏡像異性体　　及び鏡像異性体

分子式：$C_{24}H_{29}NaO_5$

分子量：420.47

性　状：白色の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、水又はエタノール（99.5）に溶けやすい。吸湿性である。水溶液（1→200）は旋光性を示さない。

分配係数：(1-オクタノール／水系)

pH3　460

pH7　15

pH9　0.41

【取扱い上の注意】

光と湿気を避けるため、遮光し、気密容器に保存すること。

【包　　装】

100錠（10錠×10）

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

1）社内報告書：健康成人男子における第Ⅰ相臨床試験－単回投与試験：食事の影響－（DIR070102）

2）社内報告書：健康成人男子における第Ⅰ相臨床試験－1日2回反復投与試験－（DIR070103）

3）加藤隆一 他：臨床薬理. **20**(3):515,1989 [DOR-0045]

4）Fukazawa,T. et al.：薬学雑誌. **128**(10):1459,2008 [DOR-02948]

＊＊5）社内報告書：腎機能正常者及び腎機能障害患者における臨床薬物動態試験－単回投与試験－（DIR140159）

6）Kunieda,T. et al.：Int. Heart J. **50**(4):513,2009 [DOR-03002]

7）社内報告書：健康成人男子における臨床薬理試験－血小板凝集抑制作用：プラセボとの比較－（DIR070105）

8）安納重康 他：血栓と循環. **9**(3):298,2001 [DOR-02230]

9）Nishio,S. et al.：Japan. J. Pharmacol. **47**(1):1,1988 [DOR-0032]

10）Akiba,T. et al.：Br. J. Pharmacol. **89**(4):703,1986 [DOR-0035]

11）車谷元 他：血栓と循環. **7**(2):185,1999 [DOR-01950]

12）西尾伸太郎 他：日本薬理学雑誌. **94**(6):351,1989 [DOR-0036]

13）結城秀樹 他：血栓と循環. **9**(3):293,2001 [DOR-02229]

14）Umetsu,T. et al.：Japan. J. Pharmacol. **43**(1):81,1987 [DOR-0030]

15）Umetsu,T.et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. **39**(1):68,1989 [DOR-0033]

16）Kajikawa,N.et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. **39**(4):495,1989 [DOR-0039]

17）大森英爾 他：血栓と循環. **2**(1):73,1994 [DOR-0523]

＊＊2.文献請求先・製品情報お問い合わせ先

＊ 主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号
☎ 0120-189-371

参考

WHOによる肺高血圧症の機能分類[注)]

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

注) Rich S, editor. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium - Primary Pulmonary Hypertension 1998.

発売
**アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

製造販売
東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

CLD31108Z01
1507