2020年6月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号
87219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018に準拠して作成

プロスタグランジンI_2誘導体製剤

ベンテイビス®吸入液10μg

VENTAVIS®（イロプロスト吸入液）薬価基準収載

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）

剤形	吸入液剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	1アンプル（1mL）中、イロプロスト0.010mg含有
一般名	**和名**：イロプロスト（JAN） **洋名**：Iloprost（JAN）、iloprost（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	**製造販売承認年月日**：2015年9月28日 **薬価基準収載年月日**：2016年4月20日 **販売開始年月日**：2016年5月16日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは2020年3月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

ＩＦ利用の手引きの概要 － 日本病院薬剤師会 －

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦは紙媒体の冊子としての提供方式からＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「ＩＦ記載要領2018」として公表された。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目及び配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。ＩＦは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

（2018年10月改訂）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 1
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 3
(1)承認条件 3
(2)流通・使用上の制限事項..... 3
６．ＲＭＰの概要 3

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

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

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 7
(1)剤形の区別 7
(2)製剤の外観及び性状 7
(3)識別コード 7
(4)製剤の物性 7
(5)その他 7
２．製剤の組成 7
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.... 7
(2)電解質等の濃度 7
(3)熱量 7
３．添付溶解液の組成及び容量..... 7
４．力価 7
５．混入する可能性のある夾雑物..... 7
６．製剤の各種条件下における安定性 8
７．調製法及び溶解後の安定性 8
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
９．溶出性 8
10．容器・包装..... 8
(1)注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報 8
(2)包装..... 8
(3)予備容量..... 8
(4)容器の材質..... 8
11．別途提供される資材類 8
12．その他 8

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果..... 9
２．効能又は効果に関連する注意 9
３．用法及び用量 9
(1)用法及び用量の解説 9
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 9
４．用法及び用量に関連する注意..... 10
５．臨床成績 12
(1)臨床データパッケージ 12
(2)臨床薬理試験..... 15
(3)用量反応探索試験..... 16
(4)検証的試験..... 21
1)有効性検証試験 21
2)安全性試験 29
(5)患者・病態別試験..... 32
(6)治療的使用..... 40
1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容..... 40
2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 40
(7)その他..... 40

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群... 41
２．薬理作用 41
(1)作用部位・作用機序..... 41
(2)薬効を裏付ける試験成績..... 42
(3)作用発現時間・持続時間..... 48

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 49
(1)治療上有効な血中濃度 49
(2)臨床試験で確認された血中濃度 49
(3)中毒域..... 50
(4)食事・併用薬の影響..... 51

目　次

２．薬物速度論的パラメータ 52
(1)解析方法 52
(2)吸収速度定数 52
(3)消失速度定数 52
(4)クリアランス 52
(5)分布容積 53
(6)その他 53
３．母集団（ポピュレーション）解析 53
(1)解析方法 53
(2)パラメータ変動要因..... 53
４．吸収 53
５．分布 54
(1)血液－脳関門通過性..... 54
(2)血液―胎盤関門通過性..... 54
(3)乳汁への移行性 54
(4)髄液への移行性 54
(5)その他の組織への移行性..... 55
(6)血漿蛋白結合率..... 55
６．代謝 56
(1)代謝部位及び代謝経路..... 56
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率..... 56
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 57
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 57
７．排泄 57
８．トランスポーターに関する情報..... 57
９．透析等による除去率 57
10．特定の背景を有する患者..... 58
11．その他 59

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目
１．警告内容とその理由 60
２．禁忌内容とその理由 60
３．効能又は効果に関連する注意とその理由... 61
４．用法及び用量に関連する注意とその理由... 61
５．重要な基本的注意とその理由..... 61
６．特定の背景を有する患者に関する注意..... 62
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 62
(2)腎機能障害患者..... 63
(3)肝機能障害患者..... 63
(4)生殖能を有する者 63
(5)妊婦 64
(6)授乳婦 65
(7)小児等 65
(8)高齢者 65
７．相互作用 65
(1)併用禁忌とその理由..... 65
(2)併用注意とその理由..... 66
８．副作用 67
(1)重大な副作用と初期症状..... 67
(2)その他の副作用..... 69
９．臨床検査結果に及ぼす影響..... 73
10．過量投与 73
11．適用上の注意..... 73
12．その他の注意..... 74
(1)臨床使用に基づく情報 74
(2)非臨床試験に基づく情報 74

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験 75
(1)薬効薬理試験..... 75
(2)安全性薬理試験 75
(3)その他の薬理試験 76
２．毒性試験 77
(1)単回投与毒性試験..... 77
(2)反復投与毒性試験..... 77
(3)遺伝毒性試験..... 79
(4)がん原性試験..... 79
(5)生殖発生毒性試験..... 79
(6)局所刺激性試験..... 82
(7)その他の特殊毒性..... 82

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分 83
２．有効期間 83
３．包装状態での貯法..... 83
４．取扱い上の注意..... 83
５．患者向け資材..... 83
６．同一成分・同効薬..... 83
７．国際誕生年月日..... 83
８．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 84
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容..... 84
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 84
11．再審査期間..... 84
12．投薬期間制限に関する情報..... 84
13．各種コード 84
14．保険給付上の注意 84

ⅩⅠ．文献
１．引用文献 85
２．その他の参考文献..... 88

ⅩⅡ．参考資料
１．主な外国での発売状況..... 89
２．海外における臨床支援情報..... 94

ⅩⅢ．備考
その他の関連資料..... 97

略号表

略語	略語内容
ADP	アデノシン二リン酸
ANOVA	分散分析
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
cAMP	サイクリック アデノシン一リン酸
cGMP	サイクリック グアノシン一リン酸
CHO	チャイニーズハムスター卵巣
CL_{CR}	クレアチニン・クリアランス
C_{max}	最高血中濃度
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
Css	定常状態での血中濃度
CTEPH	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
CV	変動係数
CVP	中心静脈圧
CYP	チトクローム P450
EQ-5D	European quality of life 5-dimensions instrument
ERA	エンドセリン受容体拮抗薬
FAS	Full analysis set
IC_{50}	50%阻害濃度
IP	PGI_2受容体
ITT analysis	Intention-to-treat analysis
LOCF	Last observation carried forward
LPH	Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire
LPS	リポポリサッカライド
L-SAF	Long-term safety analysis set
MMAD	空気力学的質量中央径
mPAP	平均肺動脈圧
NOS	一酸化窒素合成酵素
NT-proBNP	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント
NYHA	ニューヨーク心臓協会
PAH	肺動脈性肺高血圧症
PAP	肺動脈圧
PCWP	肺動脈楔入圧
PDE5	ホスホジエステラーゼ 5
PDGF	血小板由来成長因子
PGD_2	プロスタグランジンD_2
PGE2	プロスタグランジンE_2
PGF2α	プロスタグランジンF2α
PGI_2	プロスタグランジンI_2
PH	肺高血圧症
PPH	原発性肺高血圧症
PVOD	肺静脈閉塞性疾患
PVR	肺血管抵抗
PVRI	肺血管抵抗係数
QTc	補正 QT 間隔
RIA	放射免疫測定法

略号表

略語	略語内容
RMP	医薬品リスク管理計画
SAF	Safety analysis set
SD	標準偏差
SEM	標準誤差
sGC	可溶性グアニル酸シクラーゼ
SPH	二次性肺高血圧症
SVO_2	混合静脈血酸素飽和度
SVR	全身血管抵抗
$t_{1/2}$	消失半減期
TEAE	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TNF	腫瘍壊死因子
VAS	視覚的アナログスケール
WHO	世界保健機関

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ベンテイビス吸入液（一般名：イロプロスト）はBayer Schering Pharma AG 社（ドイツ）により創製された合成プロスタグランジンI_2（プロスタサイクリン）誘導体で、携帯型ネブライザを用いて患者自身が吸入する製剤である。イロプロストはプロスタサイクリンよりも高い化学的安定性とより長い半減期を有しており、プロスタサイクリン受容体に結合して血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を示し、肺動脈性肺高血圧の病態を改善することが期待される。

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、肺動脈圧の上昇を認める病態のうち、安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した平均肺動脈圧が25mmHg以上、肺動脈楔入圧が15mmHg以下の場合と定義される生命予後の不良な進行性の疾患であり、未だ根治療法が確立されていない。

現在は、PAH特異的治療薬であるプロスタサイクリンとその誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬及びホスホジエステラーゼ5阻害薬による治療が、PAHの症状及び予後改善を目的として行われている。特に、NYHA/WHO機能分類クラスⅢ/Ⅳの重症患者では、持続的な静脈内投与又は皮下投与によるプロスタサイクリン製剤の適応が考慮されるが、その治療に際しては、投与経路の感染対策や投与量調節などに高度の専門性が要求される。

イロプロスト吸入製剤は、患者自身が簡便に投与でき、より侵襲性の低いプロスタサイクリン誘導体製剤として、1998年より臨床開発が開始され、欧州では2003年9月に「原発性肺高血圧症」、米国では2004年12月に「肺動脈性肺高血圧症」の効能又は効果で承認された。海外ではこれまでに、中国、韓国、台湾等のアジア諸国を含む70以上の国または地域で承認を取得している。

国内では、2010年「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤が「医療上の必要性が高い」と評価され、厚生労働省からバイエル薬品株式会社に対し開発要請が行われたのを受けて臨床開発が開始された。

日本人と白人を比較した国内第Ⅰ相試験が実施され、日本人と白人で薬物動態に明らかな差がないことが確認された。さらに、日本人PAH患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）が実施され、海外で実施された海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）と類似した有効性及び安全性プロファイルが示された。

以上より、日本人PAH患者に対しても臨床的有用性が期待できると考えて製造販売承認申請を行い、2015年9月28日に「肺動脈性肺高血圧症」を効能又は効果としてベンテイビス吸入液10μgの製造販売承認を取得した。

２．製品の治療学的特性

① 肺血管拡張薬の中で国内唯一の吸入プロスタサイクリン誘導体製剤であり、患者自身がネブライザを用いて吸入することによって、肺から直接、肺動脈血管に作用する。

［「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項（P.41）参照］

② NYHA/WHO機能分類クラスⅢの日本人PAH患者に本剤を12週間吸入投与した試験において、第12週の6分間歩行距離及びNYHA/WHO機能分類クラスがベースラインに比べ改善し、52週間吸入投与後においても維持された（国内第Ⅲ相試験[1,2]）。また、NYHA/WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの原発性肺高血圧症（PPH）又は二次性肺高血圧症（SPH）患者に本剤を12週間吸入投与した試験[3,4]において、第12週における複合エンドポイントに基づくレスポンダーの割合[a]は、プラセボと比べて有意に高かった（海外第Ⅲ相試験）。

a：複合エンドポイントに基づくレスポンダー：次の3つの基準をすべて満たす患者の割合
1. 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
2. 第12週のNYHA/WHO機能分類がベースラインと比較して1クラス以上改善
3. 第12週までの間に肺高血圧症（PH）の臨床的悪化又は死亡が認められない

［「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項（P.21-31）、「Ⅴ.5.(5) 患者・病態別試験」の項（P.32-40）参照］

③ NYHA/WHO機能分類クラスⅢの日本人PAH患者に本剤を12週間吸入投与した試験において、本剤吸入投与後速やかに肺血管抵抗、平均肺動脈圧の改善が認められた（第12週、国内第Ⅲ相試験）。また、NYHA/WHO機能分類クラスⅢ又はⅣのPPH又はSPH患者に本剤を12週間投与した試験においても、本剤吸入投与直後の肺血管抵抗、平均肺動脈圧は改善を示した（第12週、海外第Ⅲ相試験）。
［「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項（P.21-31）、「Ⅴ.5.(5) 患者・病態別試験」の項（P.32-40）参照］

④ 重大な副作用として、出血、気管支痙攣、過度の血圧低下、失神、血小板減少症、頻脈があらわれることがある。主な副作用は、潮紅、頭痛、咳嗽、顎痛/開口障害であった。
［「Ⅷ.8. 副作用」の項（P.67-72）参照］

３．製品の製剤学的特性

携帯型ネブライザを用いて患者自身が吸入する製剤である。

7. 用法及び用量に関連する注意
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］

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。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	有	［「Ⅰ.6. RMPの概要」の項（P.3）参照］
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	「ベンテイビス®を吸入される患者さんへ」 ［「XⅢ. 備考」の項（P.97-102）参照］
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

Ⅰ．概要に関する項目

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

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。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・血圧低下 ・失神 ・局所刺激症状 ・出血性事象 ・血小板減少症 ・頻脈 ・肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者	・投薬過誤	・小児 ・肝機能障害患者 ・腎機能障害患者 ・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性 ・長期投与時の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験
有効性に関する調査・試験の計画
・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・患者向け資材（患者指導箋）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ベンテイビス®吸入液10μg

(2) 洋名

Ventavis® inhalation solution 10μg

(3) 名称の由来

特になし

２．一般名

(1) 和名（命名法）

イロプロスト（JAN）

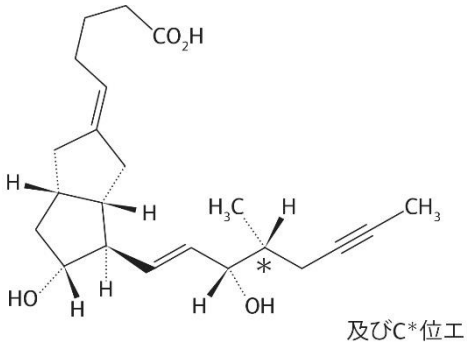
(2) 洋名（命名法）

Iloprost（JAN）、iloprost（INN）

(3) ステム

プロスタグランジン類：prost

３．構造式又は示性式



及びC*位エピマー

４．分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{32}O_4$

分子量：360.49

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：BAYq6256

CAS登録番号：78919-13-8

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は油状の物質である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.98

(6) 分配係数

イロプロストのn-オクタノール/水間の分配係数は、pHに依存する。

pH	分配係数（log $P_{o/w}$）
2	3.93
5[a]	3.28
7	1.60
7[a]	1.55
9.1[a]	－0.06

a：イロプロストのβシクロデキストリン包接体を用いて測定

(7) その他の主な示性値

比旋光度（20℃、D線）：＋93～＋102°（20 mg、ジクロロメタン、2 mL、100 mm；脱水及び脱残留溶媒物換算）

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		－18℃	ガラス製バイアル	48ヵ月	規格内
加速試験		6℃		3ヵ月	類縁物質の増加を認めた
苛酷試験	光	25℃、水銀ランプ（20000lx）	ガラス製フラスコ	64時間（128万lx･h）	類縁物質の増加を認めた

測定項目（長期保存、加速）：性状、類縁物質、含量等

Ⅲ．有効成分に関する項目

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：・赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
　　・液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

吸入液剤（I-neb AAD　ネブライザーを使用）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベンテイビス吸入液10μg
剤形	吸入液剤
色調	無色～微黄色澄明

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.7～8.5

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

Ⅳ．製剤に関する項目

６．製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	無色ガラス製アンプル	48ヵ月	規格内
加速試験		40℃、75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験	光	水銀ランプ	無色ガラス製アンプル	72時間（総照度：165.6万lx･h）	規格内

測定項目（長期保存、加速）：性状、類縁物質、含量等

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

他剤との配合使用については、有効性・安全性が確認されていないことから、配合せずに個別に吸入させること。

９．溶出性

該当しない

10．容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 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〕

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

一次包装：アンプル（容量1mL）：ガラス（日局適合品）

二次包装：箱：紙

11．別途提供される資材類

該当しない

12．その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 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。

【解説】

WHO機能分類クラスIの患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、その有効性及び安全性が確立されていない。

5. 効能又は効果に関連する注意 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。

【解説】

（肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療は進歩しており、最新の治療ガイドライン（「肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）」日本循環器学会等の合同研究班、及び「特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）診療ガイドライン」日本肺高血圧・肺循環学会）などを参考に投与の要否を検討する必要がある。

［「XI.2. その他の参考文献」の項（P.88）参照］

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の申請用法・用量は、海外における承認用法・用量、並びに国内第Ⅰ相試験（試験15266[5)]）及び国内第Ⅲ相試験（試験15503：IBUKI試験[1,2)]）成績に基づいて設定した。

日本人又は白人の健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験では、本剤2.5及び5.0μgの吸入投与による忍容性は良好であり、日本人と白人の薬物動態学的特性に大きな差がないことが確認された。本剤開発当時の2010年度における国内のPAH総登録患者数は1,560例（2010年度特定疾患医療受給者証交付件数「肺動脈性肺高血圧症」）であり、本疾患の希少性を考慮すると本剤の第Ⅲ相試験を実施する際の用法・用量を十分に評価できるだけの症例数を集積する探索的臨床試験の実施は極めて困難であると考えられた。また、PAHに関する臨床分類、診断や治療方法等の医療環境は国内外で類似しており、外因性及び内因性のいずれにおいても民族差は少ないと考えられること、さらに患者ごとに用量調節を行う用法・用量であることを勘案し、国内第Ⅱ相試験は行わず、海外における承認用法・用量と同一の用法・用量で日本人PAH患者を対象とした国内第Ⅲ相試験[1,2)]を実施した。その結果、日本人PAH患者においても海外臨床試験と同様の有効性が示され、発現した有害事象は本剤の薬理作用から予測されるものであり、既知の安全性プロファイルの範囲内であったことから、海外での承認用法・用量を日本人患者に適用することは妥当であると判断し、用法・用量を「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。」とした。

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 吸入間隔は少なくとも2時間以上あけること。

【解説】
本剤は吸入用製剤であり、それ以外の経路で投与しないこと。
海外第Ⅰ相試験（試験ME98051[6]）において、本剤吸入投与後の血行力学的影響について検討したところ、肺血管抵抗（PVR）は本剤吸入開始時から大きく低下し、吸入終了時に最小値を示し、その後徐々に上昇して投与120分後までに投与前値に復したことから、吸入間隔を少なくとも2時間以上あけること。
［「Ⅵ.2.(3) 作用発現時間・持続時間」の項（P.48）参照］

7. 用法及び用量に関連する注意
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］

【解説】
国内臨床試験で使用したネブライザはI-neb AADネブライザのみであることから、本剤の吸入にはI-neb AADネブライザを使用すること。
［「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項（P.73）参照］

7. 用法及び用量に関連する注意
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］

【解説】
外国人腎機能障害患者（非透析及び透析）にイロプロスト1.0ng/kg/minを1時間単回静脈内持続投与した海外第Ⅰ相試験（試験87015[7]）において、非透析患者における全身クリアランス（CL）は健康成人[8]とほぼ同様であったが、透析患者におけるCLは健康成人、非透析患者と比べて約3分の1に低下した。また、非透析患者データを、腎機能障害の重症度別に検討したところ、重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス：CL_{CR} 30mL/min未満）のCLは健康成人と比べて低下する傾向が認められた。CL_{CR}が30mL/min以下の腎機能障害患者については、本剤を吸入投与した際の有効性と安全性が十分に検討されていないため、慎重に投与する必要があると考えられる。
透析患者及びCL_{CR}30mL/min以下の腎機能障害を有する患者では、本剤の吸入投与においても排泄が遅延するおそれがあるため、本剤投与の際には通常よりも吸入間隔を長くあけることを考慮し（最大1日6回）、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。
［「Ⅶ.10. 特定の背景を有する患者」の項（P.58）、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.2」の項（P.63）参照］

7. 用法及び用量に関連する注意

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］

【解説】

外国人肝機能障害患者（Child-Pugh分類Aが1例、Bが5例、Cが2例）にイロプロスト1.0ng/kg/minを1時間単回静脈内持続投与した海外第Ⅰ相試験（試験88038[9]）において、肝機能障害患者の全身クリアランスが健康成人[8]と比べて約2分の1に低下し、定常状態のイロプロストの血中濃度が約2倍に上昇した。

本剤の吸入投与においても、肝障害のある患者では、肝機能が正常な患者よりも血中濃度が上昇するおそれがあることから、本剤投与の際には通常よりも吸入間隔を長くあけることを考慮し（最大1日6回）、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。

［「Ⅶ.10. 特定の背景を有する患者」の項（P.58）、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意9.3」の項（P.63）参照］

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	試験番号 （実施国）	対象 （投与例数）	試験デザイン	試験概要 目的、投与方法・投与量	資料区分[a]
第Ⅰ相試験	ME98051 （ドイツ）	PPH 又は SPH 患者13例	無作為化、非盲検、クロスオーバー	・3種類のネブライザを比較 ・ネブライザごとに本剤5.0μgを単回吸入投与（ネブライザ：HaloLite、Ventstream、Ilo-Neb）	◎
	310932 （ドイツ）	健康成人男性20例	無作為化、非盲検、クロスオーバー	・2種類のネブライザを比較 ・ネブライザごとに本剤5.0μgを単回吸入投与（ネブライザ：I-neb、ProDose）	○
	15266 （日本）	日本人又は白人健康成人男性23例（日本人12例）	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増	・単回吸入投与時の安全性、忍容性、薬物動態を検討した国内第Ⅰ相試験 ・プラセボ又は本剤2.5、5.0μgを単回吸入投与（ネブライザ：I-neb）	◎
	C200-004 （米国）	健康成人男女161例	無作為化、部分的二重盲検、プラセボ及び陽性対照、並行群間比較	・薬力学的作用〔心電図（QTc評価）〕、薬物動態、安全性を検討 ・〈モキシフロキサシン群（非盲検）〉 モキシフロキサシン400mgを単回経口投与 〈本剤固定用量群（非盲検）〉 本剤1回2.5μgを2時間ごとに6回反復吸入投与（ネブライザ：ProDose） 〈本剤最大耐量群/プラセボ群（二重盲検）〉 プラセボ又は本剤5.0～20μgを2時間ごとに用量漸増法で6回反復吸入投与（ネブライザ：ProDose）	◎
	83250 （ドイツ）	健康成人男性6例	非盲検	・薬物動態を検討 ・イロプロスト1、3ng/kg/minを空腹時単回静脈内投与（45分間）、あるいは1μg/kgを空腹時単回経口投与	○
	82076 （ドイツ）	健康成人男女8例	非盲検	・［^{3}H］を用いたマスバランス試験 ・［^{3}H］イロプロスト2ng/kg/minを空腹時単回静脈内投与（4時間）、あるいは0.1、0.48μg/kgを空腹時単回経口投与	○
	88038 （イタリア）	肝機能障害成人患者8例	非盲検、非対照	・肝機能障害患者における薬物動態、安全性を検討（内因性要因） ・イロプロスト1.0ng/kg/minを単回静脈内投与（60分間）	○
	87015 （ドイツ）	腎機能障害成人患者21例	非盲検、非対照	・腎機能障害患者における薬物動態、安全性を検討（内因性要因） ・イロプロスト1.0ng/kg/minを単回静脈内投与（60分間）	○
	89206 （フランス）	末梢動脈閉塞性疾患成人患者8例	非盲検	・薬物相互作用（ジゴキシン）、薬物動態、安全性を検討（外因性要因） ・第1～31日：ジゴキシン0.25mgを1日1回31日間反復経口投与 ・第8～28日：イロプロスト0.5～2.0ng/kg/minを忍容性に応じて増量し、患者ごとに決定した最大耐量を1日6時間静脈内持続投与	○
	87123 （オーストリア）	健康成人男性13例	無作為化、単盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	・薬物相互作用（ニフェジピン、硫酸メピンドロール、ペントキシフィリン）、安全性、薬力学的作用を検討（外因性要因） ・プラセボ、ニフェジピン20mg、硫酸メピンドロール5mg又はペントキシフィリン400mgを単回経口投与1時間後、生理食塩液、イロプロスト1、2ng/kg/minの順に各60分間静脈内持続投与	○

Ⅴ．治療に関する項目

	試験番号 （実施国）	対象 （投与例数）	試験デザイン	試験概要 目的、投与方法・投与量	資料区分[a]
第Ⅰ相試験	88004 （オーストリア）	健康成人男性10例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	・薬物相互作用（カプトプリル）、安全性、薬力学的作用を検討（外因性要因） ・プラセボ又はカプトプリル12.5mgを空腹時単回経口投与1時間後、生理食塩液、イロプロスト0.5、1.0、1.5、2.0ng/kg/minの順に各30分間空腹時静脈内持続投与	○
	ME91029 （ドイツ）	健康成人男性40例	無作為化、群間比較	・薬物相互作用（アセチルサリチル酸）、薬物動態、安全性を検討（外因性要因） ・プラセボ又はアセチルサリチル酸10、30、100、300mgを1日1回、8日間反復経口投与し、第8日の経口投与1時間後に、イロプロスト0.5、1.0、2.0ng/kg/minを各60分間単回静脈内持続投与	○
	104-1.0 （米国）	カルシウム拮抗薬治療下のPPH又はSPH患者11例	非盲検	・薬力学的相互作用（ニフェジピン、ジルチアゼム）、安全性を検討 ・イロプロスト0.1ng/kg/minで開始し、0.5～10.0ng/kg/minの用量範囲内で最大耐量を探索し、最大耐量で15分間静脈内持続投与	○
	1.04-06A（米国）	PPH又はSPH患者37例	非盲検	・薬力学的相互作用（ニフェジピン、ジルチアゼム）、安全性を検討 ・ニフェジピン20～240mg/日、ジルチアゼム60～720mg/日で探索したそれぞれの最大耐量を1日1回8週間反復経口投与し、その前後に、イロプロスト0.1ng/kg/minで開始し、0.5～10.0ng/kg/minの用量範囲内で最大耐量を探索する漸増静脈内持続投与を2回実施	○
第Ⅱ相試験	ME98008 （ドイツ）	PPH又はSPH患者 （NYHA FC/再評価法 Ⅱ～Ⅳ、PAH特異的治療薬未治療下） 〈主要投与期〉 63例 〈長期継続投与期〉 52例	〈主要投与期〉 無作為化、非盲検、並行群間比較 〈長期継続投与期〉 非盲検、非対照、長期継続投与	・有効性、安全性、忍容性を検討 ・マウスピース位置で換算した投与量で約10～45μg/日を1日6～9回（最大12回）反復吸入投与（ネブライザ：Ilo-Neb） 〈主要投与期〉 ・12週間 〈長期継続投与期〉 ・21ヵ月間	◎

	試験番号 （実施国）	対象 （投与例数）	試験デザイン	試験概要 目的、投与方法・投与量	資料区分[a]
第Ⅲ相試験	15503： IBUKI 試験 （日本）	PAH患者 （NYHA/WHO FC Ⅲ、PAH特異的治療薬未治療下若しくはERA/PDE5阻害薬治療下） 〈主要投与期〉 27例 〈長期継続投与期〉22例	非無作為化、非盲検、非対照	・有効性、安全性、薬物動態を検討 ・本剤1回2.5又は5.0μgを1日6～9回反復吸入投与（ネブライザ：I-neb） 〈主要投与期〉 ・12週間 〈長期継続投与期〉 ・40週間	◎
	ME97218： AIR試験 （欧州 11ヵ国）	PPH又はSPH患者 （NYHA/WHO FC Ⅲ/Ⅳ、PAH特異的治療薬未治療）203例 （うちPAH患者146例）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	・有効性、安全性、忍容性を検討 ・本剤1回2.5又は5.0μgを1日6又は9回12週間反復吸入投与（ネブライザ：HaloLite）	◎
	303045： AIR長期継続投与試験 （欧州 7ヵ国）	ME97218：AIR試験を完了したPPH又はSPH患者71例 （うちPAH患者50例）	非盲検、非対照、長期継続投与	・長期継続投与時の安全性、忍容性、有効性を検討 ・本剤1回2.5又は5.0μgを1日6又は9回24ヵ月間（最長60ヵ月間）反復吸入投与（ネブライザ：HaloLite）	◎

PAH＝肺動脈性肺高血圧症、PPH＝原発性肺高血圧症、SPH＝二次性肺高血圧症、ERA＝エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5＝ホスホジエステラーゼ5、I-neb＝I-neb AADネブライザ
a：◎：評価資料、○：参考資料

海外製造販売後臨床試験

	試験番号 （実施国）	対象 （投与例数）	試験デザイン	試験概要 目的、投与方法・投与量	資料区分[a]
第Ⅱ相試験	C200-002： STEP 試験（米国）	PAH患者（ボセンタン治療下） 67例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間比較	・有効性、安全性を検討 ・本剤1回2.5又は5.0μgを1日6～9回、12週間吸入投与（ネブライザ：ProDose）	○
	C200-002： STEP試験 Open-label extension （米国）	C200-002 〈主要投与期（二重盲検期）〉から移行したPAH患者 60例	非盲検、非対照、 長期継続投与	・長期継続投与時の有効性、安全性を検討 ・本剤1回2.5又は5.0μgを1日6～9回、最長52週間反復吸入投与（ネブライザ：ProDose）	○
第Ⅲ相試験	C200-006： VISION 試験（オーストリア、ドイツ、イタリア、スペイン、英国、米国）	PAH患者（シルデナフィル治療下、ボセンタン併用可） 〈主要投与期〉 67例 〈長期継続投与期〉 58例	〈主要投与期〉 無作為化、二重盲検、プラセボ対照 〈長期継続投与期〉 非盲検、非対照、 長期継続投与	・有効性、安全性を検討 ・本剤1回2.5又は5.0μgを1日4又は6回反復吸入投与（ネブライザ：I-neb） 〈主要投与期〉 ・16週間 〈長期継続投与期〉 ・32週間	○

PAH＝肺動脈性肺高血圧症、I-neb＝I-neb AADネブライザ
a：◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

①国内第Ⅰ相試験：15266試験（日本人及び白人）[5]

健康成人23例（日本人12例、白人11例）を対象とした無作為化単盲検プラセボ対照用量漸増試験において、プラセボ又は本剤2.5μg及び5.0μgを単回吸入投与した。その結果、プラセボ群1例（白人）、本剤投与群5例（日本人2例、白人3例）の計6例（26.1%）に有害事象が認められた。本剤投与群で認められた有害事象は、日本人では頭痛（2例）、嘔吐、異常感、鼻咽頭炎（各1例）、白人では耳不快感、下痢、咳嗽（各1例）であり、いずれも軽度であった。このうち、日本人の2例（頭痛、嘔吐、異常感）及び白人の1例（咳嗽）については本剤と関連ありと判定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化はみられず、本剤投与群とプラセボ群、又は日本人と白人の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

②海外第Ⅰ相試験：ME98051試験（外国人データ）[6]

外国人原発性又は二次性肺高血圧症患者13例を対象とした無作為化非盲検クロスオーバー試験において、本剤5.0μgを3種類のネブライザ（HaloLite、Ventstream、Ilo-Neb）を用いて3回単回吸入投与した。その結果、HaloLite使用時に10例（76.9%）、Ventstream使用時に9例（69.2%）、Ilo-Neb使用時に12例（92.3%）で、いずれも治験薬と関連のある有害事象が認められた。有害事象の内訳は、血管拡張（24例）、頭痛（11例）、眼痛（3例）、咳嗽増加（3例）、味覚倒錯（2例）、動悸、咽喉痛、発疹、心室性期外収縮、胸痛NEC、耳鳴（各1例）であり、軽度又は中等度で、有害事象の発現パターンにネブライザによる差は認められなかった。また、死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、心電図、身体的所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。イロプロスト吸入後にわずかな全身血圧の低下が3例で観察されたが、安全性に関する懸念はなかった。

2) 反復投与試験

海外第Ⅰ相試験：C200-004試験（外国人データ）[10]

外国人健康成人161例を対象とした無作為化並行群間比較試験において、被験者を①本剤2.5μgを2時間ごとに6回吸入投与（固定用量群）、②本剤5.0、7.5、10.0、12.5、15及び20μgを2時間ごとに最大耐量まで漸増法で6回吸入投与（最大耐量群）、③プラセボを2時間ごとに6回吸入投与、又は④モキシフロキサシン400mgを単回経口投与、のいずれかに無作為に割り付け、それぞれ投与した。その結果、本剤投与群のいずれかで20%以上の発現が認められた有害事象は、胸部不快感（本剤固定用量群27.5%、本剤最大耐量群36.6%、プラセボ群0%、モキシフロキサシン群0%）、浮動性めまい（20.0%、36.6%、12.5%、2.5%）、潮紅（10.0%、34.1%、2.5%、0%）、悪心（7.5%、29.3%、0%、2.5%）、頭痛（5.0%、48.8%、7.5%、0%）であり、いずれも本剤との関連ありと判定された。ほとんどの有害事象は軽度であり、重篤な有害事象の発現は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン及び身体所見に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅱ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）：試験ME98008（外国人データ）[11)]

目的	原発性肺高血圧症（PPH）又は二次性肺高血圧症（SPH）患者におけるイロプロスト長期吸入投与（最長2年間）の安全性・忍容性及び有効性を検討
試験デザイン	探索的、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対象	肺動脈性肺高血圧（PAH）特異的治療薬未治療のPPH又はSPH患者63例 （うち52例が長期継続投与期に移行）
主な選択基準	・18～70歳の男女 ・肺高血圧症（PH）に対する一般的な治療を受けている[a]患者 ・安静時の平均肺動脈圧（mPAP）≧30mmHg（血栓塞栓症を有し、心臓、肺、肝臓、その他臓器の障害に由来して二次性に発症したSPH患者の場合、安静時のmPAP≧40mmHg）　等 ・SPH患者の場合は、下記に該当する患者 －血栓塞栓症を有し、心臓、肺、肝臓、その他臓器の障害に由来して二次性に発症した患者 －他の内臓合併症を持たず、PH以外に臨床症状を示さない膠原線維性を伴う患者　等
主な除外基準	・ベースライン時に臨床的に不安定な状態にある患者 ・肺毛細血管楔入圧（PCWP）＞12mmHg又は静脈性閉塞疾患の既往がある肺静脈閉塞症患者　等
試験方法	〈主要投与期（3ヵ月間）〉 臨床的に安定状態にある患者を対象に、イロプロスト群（一般的治療[a]＋イロプロスト吸入）又はコントロール群（一般的治療[a]のみ）の2群に無作為に割り付け、3ヵ月間投与し、3ヵ月後の各評価項目の分析を行った。イロプロストは患者ごとに適切な吸入量（ネブライザ充填量として50～200μg/日、マウスピース位置換算量として約10～45μg/日）及び吸入回数（6～12回/日）を設定し、ネブライザ（Ilo-Neb）[b]を用いて吸入した。 〈長期継続投与期（21ヵ月間）〉 主要投与期終了後、長期継続投与期に移行したすべての患者にイロプロストを21ヵ月間吸入投与し、試験開始から24ヵ月後に長期投与時の各評価項目の分析を行った。 ［イロプロストの用量設定］ ベースライン時（無作為割り付け前）のカテーテル検査において、イロプロストを単回吸入投与し、肺血行動態及び忍容性を確認した。このカテーテル検査での忍容性に基づいて、投与開始第1日目の1日吸入量（ネブライザ充填量）を、忍容性なしの場合は50μg/日、忍容性ありの場合は100μg/日に決定した。100μg/日で忍容性が認められない場合は50μg/日に減量し、50μg/日で忍容性が認められない場合はイロプロストの投与を中止した。1日吸入回数は6回とした。 投与開始後3日間で患者ごとの1日投与量及び1日吸入回数を決定した。吸入間隔は2～3時間の範囲で、決定した1日投与量及び1日吸入回数が維持される限り変更を可とした。 また、投与期間中に臨床的に必要と判断された場合には、1日吸入量（ネブライザ充填量）を150μg/日（1日9回分割投与）あるいは200μg/日（1日12回分割投与）までの増量も可とした。
評価項目	〈有効性の評価項目〉 ・NYHA機能分類（再評価法）[c]、6分間歩行距離、Mahler呼吸困難指標 ・死亡、肺又は心肺移植の必要性 ・血行力学的パラメータ　等 〈安全性の評価項目〉 有害事象、臨床検査、肺機能検査

解析方法	被験者背景、他のベースライン特性、安全性データ及び有効性データを解析した。計量値については、測定数、平均値、SD、最小値、中央値及び最大値を用いて要約した。計数値については、各カテゴリーに該当する被験者数及び割合（%）を示した。また、吸入実施前又はベースラインからの変化については、適宜、シフトテーブルを示した。更に、Kaplan-Meier 法によりイベント発現までの時間を要約した。欠測値の補完はLOCF（last-observation-carried-forward） 法を補助的に用いた。検定は有意水準を両側 5%とした。

a：抗凝固剤、利尿薬、ジギタリス、カルシウム拮抗薬、酸素療法等を含む（PAH特異的治療薬及びβ遮断薬は除く）。
b：独Nebu-Tec社製。
c：NYHA機能分類（再評価法）：当初、各治験責任（分担）医師が評価したが、治験実施施設間の偏りをなくすために、全例について一貫した評価基準で再評価を実施した。
再評価は、Mahler呼吸困難指標（focalスコア）及びKarnofsky一般全身状態を用いたアルゴリズムに基づき、症例報告書に入力されたデータを用いて後向きに行った。
〔Mahler focalスコアとKarnofsky指数の合計スコア：NYHA機能分類（再評価法）、13～16：Ⅰ、9～12：Ⅱ、5～8：Ⅲ、0～4：Ⅳ〕。

〈投薬状況〉

全試験期間を通じて1日吸入量（ネブライザ充填量）の中央値は100μg（マウスピース換算量約24μg）、1日吸入回数の中央値は6回であった。

〈患者背景〉

	イロプロスト群（n＝30）	対照群（n＝33）
年齢（歳）	42.0±12.0	48.8±11.8
性別		
男性	7（23.3）	12（36.4）
女性	23（76.7）	21（63.6）
PHの臨床分類		
PPH	20（66.6）	20（60.6）
SPH	10（33.3）	13（39.4）
ベースライン時の6分間歩行距離		
0 m	0	0
1 - < 150 m	3（10.0）	4（12.1）
150 - < 300 m	5（16.7）	9（27.3）
300 - < 500 m	18（60.0）	16（48.5）
≥ 500 m	4（13.3）	4（12.1）
カルシウム拮抗薬併用		
併用あり	12（40.0）	18（54.5）
NYHA 機能分類（再評価法）		
Ⅱ	11（36.7）	10（30.3）
Ⅲ	13（43.3）	17（51.5）
Ⅳ	6（20.0）	6（18.2）

n（%）もしくは平均値±SD
ITT解析による評価

〈有効性の結果〉

①主要投与期

●NYHA機能分類（再評価法）[a]

ベースラインでのNYHA機能分類（再評価法）の内訳は、コントロール群ではクラスⅡ30.3%（10/33例）、クラスⅢ51.5%（17/33例）、クラスⅣ18.2%（6/33例）、イロプロスト群ではそれぞれ36.7%（11/30例）、43.3%（13/30例）、20.0%（6/30例）であった。

主要投与期の最終評価時（第3ヵ月）においてNYHA機能分類（再評価法）がベースラインから改善した患者は、イロプロスト群25.0%（6/24例）、コントロール群6.7%（2/30例）であり、イロプロスト群で改善した患者の割合が高かった。

第3ヵ月におけるNYHA機能分類（再評価法）のベースラインからの変化[a]

	イロプロスト群（n＝24）	コントロール群（n＝30）
改善	25.0　(6)	6.7　(2)
不変	58.3　(14)	80.0　(24)
悪化	16.7　(4)	13.3　(4)

%（n）

ITT解析による評価

a：NYHA機能分類（再評価法）のクラスが1クラス以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1クラス以上悪化した場合を「悪化」と分類した。

●6分間歩行距離

主要投与期の最終評価時（第3ヵ月、吸入前）において6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量はイロプロスト群48.7m、コントロール群41.5m、平均変化率はイロプロスト群21.6%、プラセボ群12.4%であった。

6分間歩行距離のベースライン値及び第3ヵ月[a]におけるベースラインからの変化

	イロプロスト群	コントロール群
ベースライン（m） 平均値±SD 中央値	n＝30 352.8±128.5 371.0	n＝33 330.4±131.6 338.0
第3ヵ月[a]（変化量、m） 平均値±SD 中央値	n＝20 48.7±135.3 33.5	n＝29 41.5±117.0 34.0
第3ヵ月[a]（変化率、%） 平均値±SD 中央値	n＝20 21.6±52.8 11.2	n＝29 12.4±57.6 8.5

SD＝標準偏差

ITT解析による評価

a：イロプロスト吸入前の値

●血行力学的パラメータ

主要投与期の最終評価時（第3ヵ月、吸入直後）のイロプロスト群において、吸入前の血行力学的パラメータはベースラインからの悪化傾向が認められたが、吸入後においては、PVR、PVRI、平均肺動脈圧（mPAP）、混合中心静脈血酸素飽和度（SvO_2）で改善が認められた。

第3ヵ月における血行力学的パラメータのベースラインからの変化

	イロプロスト群 （吸入投与前）	イロプロスト群 （吸入投与直後）	コントロール群[a] （吸入投与前）
PVR（dyn･sec･cm^{-5}） 平均値±SD	n＝19 144.8±315.7	n＝18 －216.6±326.5	n＝27 －23.3±340.2
PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^2） 平均値±SD	n＝19 226.9±535.7	n＝18 －400.6±579.0	n＝27 －50.2±566.9
mPAP（mmHg） 平均値±SD	n＝22 1.9±7.2	n＝22 －7.1±8.2	n＝28 －3.7±10.2
SvO_2（%） 平均値±SD	n＝21 －2.2±6.3	n＝21 5.4±7.5	n＝27 －2.4±10.2
心係数（L/min/m^2） 平均値±SD	n＝21 0.12±0.55	n＝21 0.19±0.54	n＝28 －0.02±0.55

mPAP＝平均肺動脈圧、PVR＝肺血管抵抗、PVRI＝肺血管抵抗係数、SvO_2＝混合中心静脈血酸素飽和度、SD＝標準偏差
ITT解析による評価
a：第3ヵ月の評価時にはコントロール群にもイロプロストが投与されたため、吸入投与前の値のみを示す。

（参考情報）

●（部分集団解析）NYHA機能分類（再評価法）クラスⅡの患者における血行力学的パラメータ

NYHA機能分類（再評価法）クラスⅡの部分集団において、イロプロスト群におけるベースラインから最終評価時（第3ヵ月、吸入直後）までのPVRIの平均変化量は－323.4（dyn･sec･cm^{-5}･m^2）、平均変化率は－26.0%であった。

NYHA機能分類（再評価法）クラスⅡ患者における第3ヵ月でのPVRIのベースラインからの変化

	イロプロスト群 （吸入投与直後）	コントロール群[a] （吸入投与前）
ベースライン（dyn･sec･cm^{-5}･m^2） 平均値±SD 中央値	n＝10 1,701.4±842.7 1355.6	n＝9 1,694.7±656.7 1578.8
第3ヵ月までの変化量（dyn･sec･cm^{-5}･m^2） 平均値±SD 中央値	n＝9 －323.4±610.1 －514.6	n＝9 －25.0±484.7 －21.0
第3ヵ月までの変化率（%） 平均値±SD 中央値	n＝9 －26.0±35.5 －34.7	n＝9 3.1±40.0 －2.2

PVRI＝肺血管抵抗係数、SD＝標準偏差
ITT解析による評価
a：第3ヵ月の評価時にはコントロール群にもイロプロストが投与されたため、吸入投与前の値のみを示す。

②長期継続投与期

長期継続投与期に移行した全体集団（イロプロスト群＋プラセボ-イロプロスト群）において、試験終了時（ベースラインから630日以上）におけるNYHA機能分類（再評価法）のベースラインからの変化は、1クラス以上改善した患者が34.3%（12/35例）、不変の患者が51.4%（18/35例）、1クラス以上悪化した患者が14.3%（5/35例）であった。また、6分間歩行距離のベースラインからの変化量[a]（平均値±SD）は88.1±96.6（m）、PVR及びPVRIのベースラインからの変化量[b]（平均値±SD）はそれぞれ－388.64±352.69（$dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$）、－705.01±607.80（$dyn \cdot sec \cdot cm^{-5} \cdot m^{2}$）であった。

24ヵ月間の全試験期間終了時における全体集団の生存率は85.0%（Kaplan-Meier推定値）、PPH部分集団の生存率は91.4%（95%信頼区間 81～100%、Kaplan-Meier推定値）であった。

a：イロプロスト吸入前の値　b：イロプロスト吸入直後の値

〈安全性の結果〉

①主要投与期

主要投与期（3ヵ月）における有害事象発現率は、イロプロスト群83.3%（25/30例）、コントロール群75.8%（25/33例）であった。10%以上で認められた有害事象は、咳嗽（イロプロスト群26.7%、コントロール群18.2%）、潮紅（26.7%、12.1%）、末梢性浮腫（13.3%、18.2%）、頭痛（13.3%、9.1%）、悪心（10.0%、6.1%）、胸痛（10.0%、3.0%）、顎痛（10.0%、3.0%）であった。重篤な有害事象発現率は、イロプロスト群23.3%（7/30例）、コントロール群21.2%（7/33例）で認められ、このうち、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、イロプロスト群で血尿が1例（3.3%）に認められた。

②長期継続投与期

長期継続投与期の全体集団における有害事象発現率は98.1%（51/52例）であった。10%以上で認められた有害事象は、頭痛（40.4%）、咳嗽（36.5%）、末梢性浮腫（32.7%）、浮動性めまい（25.0%）、気管支炎（23.1%）、潮紅（23.1%）、悪心（21.2%）、胸痛（19.2%）、鼻咽頭炎（19.2%）、右室不全（17.3%）、浮腫（17.3%）、動悸（15.4%）、失神（15.4%）、背部痛（15.4%）、回転性めまい（13.5%）、疲労（13.5%）、上気道感染（13.5%）、下痢（11.5%）、顎痛（11.5%）、口腔咽頭痛（11.5%）であった。重篤な有害事象は53.8%（28/52例）で認められ、このうち治験薬と関連のある重篤な有害事象は末梢性浮腫2例（3.8%）、回転性めまい、無力症、死亡、丹毒、背部痛、頭痛、慢性閉塞性肺疾患、喀血が各1例（1.9%）に認められた。

〈承認効能・効果〉肺動脈性肺高血圧症
〈承認用法・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。
〈使用上の注意〉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 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相試験〔プラセボ対照二重盲検比較試験〕：試験ME97218/ AIR試験（外国人データ）[3,4)]

目的	原発性肺高血圧症（PPH）又は二次性肺高血圧症（SPH）患者におけるイロプロスト12週間吸入投与の有効性・安全性及び忍容性を検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	〈全体集団〉 肺動脈性肺高血圧症（PAH）特異的治療薬未治療のPPH又はSPH患者203例 〈PAH部分集団〉 全体集団から慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者を除く、現在のPH分類に基づくPAH患者146例
主な選択基準	・18～70歳の男女 ・NYHA/WHO機能分類がクラスⅢ又はⅣ ・安静時平均肺動脈圧≧30mmHg ・SPH患者では、発症原因が以下のいずれかに該当 －解剖学的に手術不能なCTEPH －肺高血圧症（PH）又は間質性肺疾患を合併する結合組織病患者 －薬物・毒物誘発性PH ・4週間のPHに対する一般的治療[a]の下で臨床的に安定している患者　　等
主な除外基準	・ベースライン前2週間以内に以下のいずれか2つ以上に該当する臨床的に高度のPH患者 －中心静脈圧≧20mmHg －6分間歩行距離≦50m、又は寝たきりの患者 －酸素療法を行っているにもかかわらず混合中心静脈血酸素飽和度（SvO_2）≦50% ・肺感染症、高度の気管支喘息、急性肺感染症又は他の熱性感染症、あるいは鎌状赤血球貧血を有する患者 ・収縮期血圧が85mmHg未満の低血圧が持続している患者 ・ベースライン前6ヵ月以内にプロスタノイドによる治療、又は4週間以内にβ遮断薬による治療を受けた患者 ・その他、肺疾患/肺高血圧症、心血管異常、他の臓器障害に関する除外基準に該当する患者　　等
試験方法	対象患者を、イロプロスト群又はプラセボ群の2群に無作為に割り付け、それまでの一般的治療に加えて12週間吸入投与し、吸入投与開始12週後の主要・副次的評価項目の分析を行った。 イロプロストの投与量は患者ごとに適切な用量（忍容性に応じて1回2.5又は5.0μgを1日6又は9回吸入）を設定し、ネブライザ（HaloLite）[b]を用いて吸入投与した。プラセボ群では、イロプロスト群と同じ条件で同様の用法・用量により対応するプラセボを吸入投与した。 毎日の吸入は日中に行い、吸入間隔は2時間以上あけることとした。 【イロプロストの用量設定】 投与開始時の最初の7日間に、忍容性に基づいて次のように1回吸入量及び1日吸入回数の調節を行った。 ・1～2日目（1回吸入量の調節）：第1日目のイロプロスト初回吸入量を2.5μgとし、忍容性が良好な場合は2回目吸入量を5.0μgに増量した。1回5.0μgで忍容性が認められない場合は2.5μgに減量し、1回2.5μgで忍容性が認められない場合はイロプロストの投与を中止した。1～2日目の吸入回数は1日6回とした。 ・3～7日目（1日吸入回数の調節）：3日目から1日9回吸入に増量し、忍容性が認められない場合は1日6回吸入に減量した。 ・初回吸入時及びいずれかの増量の際には、吸入による臨床症状の変化を観察するとともに、酸素飽和度を測定し、忍容性を確認した。 ・原則として、最初の7日間で設定した1日用量を主要投与期の残り11週間維持

	することとした。
評価項目[a]	〈有効性の評価項目〉 ■主要評価項目 ・次の基準をすべて満たす患者（複合エンドポイントに基づくレスポンダー）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/WHO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PHの臨床的悪化又は死亡が認められない ■副次的評価項目 ・下記項目の第12週におけるベースラインからの変化又は変化量 6分間歩行距離、NYHA/WHO機能分類、呼吸困難指標、血行力学的パラメータ ・第12週における血行力学的パラメータの急性効果　　等 〈安全性の評価項目〉 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）　　等
解析方法	有効性主要評価項目は、PH の分類（PPH 又は SPH）及び NYHA 機能分類（クラスⅢ又はⅣ）を層とした Mantel-Haenszel 検定により両側 5%の有意水準で両群を比較した。試験期間中、あらかじめ規定した PH の臨床的悪化、又は許容されないプロスタノイド薬併用投与により、治験薬の投与を中止した被験者はノンレスポンダーとして集計することとした。主要評価項目データが欠測であった被験者についても、ノンレスポンダーとして集計することとした。 部分集団解析：本試験の対象集団（全体集団）は試験実施時点のPH分類に基づいており、現在のPH分類ではPAHに属さないCTEPHが含まれている。このため、CTEPH患者を除く、現在のPH分類に基づくPAH患者に相当する部分集団（PAH部分集団）を対象とする追加解析を実施した。

a：一般的治療：抗凝固剤、利尿薬、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗薬、酸素療法を含む（PAH特異的治療薬は除く）
b：英Profile Therapeutics plc社製、現在発売中止

〈投薬状況〉

全体集団の投与第12週において、イロプロスト群の1日投与量の中央値は30μgであり、プラセボ群でも30μgであった。イロプロスト群の1回吸入量は、患者の90.7%が5.0μgであり、1日吸入回数は平均7.3回（中央値6回）であった。プラセボ群では、1回吸入量は94.3%が5.0μgであり、1日吸入回数は平均7.5回（中央値7回）であった。

Ⅴ．治療に関する項目

〈患者背景〉

	イロプロスト群	プラセボ群
■全体集団		
例数	101例	102例
年齢（歳）	51.2±13.2	52.8±12.0
男性	32（31.7）	34（33.3）
PH の臨床分類		
PPH	51（50.5）	51（50.0）
SPH 基礎疾患がCTEPHの患者	50（49.5） 33（32.7）	50（50.0） 24（23.5）
NYHA/WHO 機能分類　Ⅲ	60（59.4）	59（57.8）
Ⅳ	41（40.6）	43（42.2）
6分間歩行距離（m）	332.4±92.8	315.2±96.2
PVR（dyn･sec･cm^{-5}）	1029.1±389.9	1041.1±493.4
■PAH 部分集団		
例数	68例	78例
年齢（歳）	48.7±14.1	51.8±12.0
男性	23（33.8）	24（30.8）
NYHA 機能分類　Ⅲ	40（58.8）	46（59.0）
Ⅳ	28（41.2）	32（41.0）
6分間歩行距離（m）	335.5±98.0	314. 9±93.7
PVR（dyn･sec･cm^{-5}）	1007.6±393.1	1048.0±522.7

n（%）もしくは平均値±SD
ITT解析による評価

〈有効性の結果〉

■主要評価項目

●複合エンドポイントに基づくレスポンダー[a]の割合

全体集団の第12週における複合エンドポイントに基づくレスポンダー[a]の割合は、イロプロスト群16.8%、プラセボ群4.9%であり、イロプロスト群で有意に高い割合を示した（p＝0.007[c]：オッズ比3.97［95%信頼区間1.47～10.75］）。PAH部分集団では、イロプロスト群19.1%、プラセボ群3.8%であり、全体集団と同様の傾向が示された。

第12週における複合エンドポイントに基づくレスポンダー[a]の割合

	全体集団		PAH部分集団	
	イロプロスト群（n＝101）	プラセボ群（n＝102）	イロプロスト群（n＝68）	プラセボ群（n＝78）
主要評価項目				
複合エンドポイントに基づくレスポンダー[a]の割合、n（%）	17（16.8）	5（4.9）	13（19.1）	3（3.8）
投与群間の比較 オッズ比（95%信頼区間）[b] p値[c]	3.97（1.47～10.75） 0.007		—	
複合エンドポイントを構成する各項目の要約				
6分間歩行距離が10%以上改善した患者の割合、n（%）	38（37.6）	26（25.5）	29（42.6）	20（25.6）
NYHA/WHO機能分類が1クラス以上改善した患者の割合、n（%）	25（24.8）	13（12.7）	17（25.0）	6（7.7）
臨床的悪化が認められた患者の割合、n（%）	5（5.0）	9（8.8）	3（4.4）	8（10.3）
死亡した患者の割合、n（%）	1（1.0）	4（3.9）	1（1.5）	3（3.8）

ITT解析による評価

a：以下の3つの基準をすべて満たす患者の割合。①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、②第12週のNYHA/WHO機能分類がベースラインと比較して1クラス以上改善、③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。

b：Mantel-Haenszel法のオッズ比とその95%信頼区間

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

●ベースライン時NYHA/WHO機能分類別の複合エンドポイントに基づくレスポンダー[a]の割合

全体集団、PAH部分集団ともに、ベースライン時のNYHA/WHO機能分類がクラスⅢあるいはクラスⅣのいずれの患者群においても、複合エンドポイントに基づくレスポンダー[a]はイロプロスト群で高い割合を示した。

第12週における複合エンドポイントに基づくレスポンダー[a]の割合（NYHA/WHO機能分類別）

	全体集団		PAH部分集団	
	イロプロスト群（n＝101）	プラセボ群（n＝102）	イロプロスト群（n＝68）	プラセボ群（n＝78）
クラスⅢ、n（%）	10/60（16.7）	4/59（6.8）	7/40（17.5）	2/46（4.3）
クラスⅣ、n（%）	7/41（17.1）	1/43（2.3）	6/28（21.4）	1/32（3.1）

ITT解析による評価

a：以下の3つの基準をすべて満たす患者の割合。①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、②第12週のNYHA/WHO機能分類がベースラインと比較して1クラス以上改善、③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。

■副次的評価項目

●6分間歩行距離

全体集団の第12週（吸入後）[a]における6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、イロプロスト群22.2m、プラセボ群－3.3mであり、イロプロスト群で歩行距離の延長が認められた。PAH部分集団においても同様に、第12週（吸入後）において、イロプロスト群で歩行距離が延長していた。

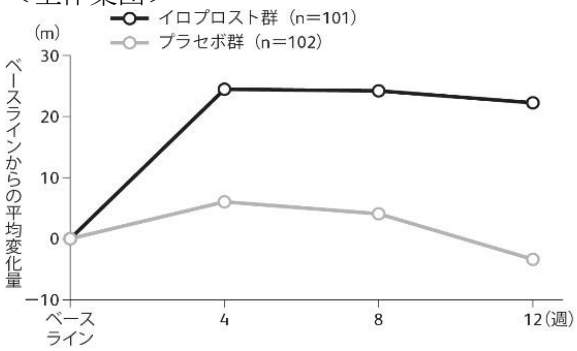
第12週における6分間歩行距離のベースラインからの変化量

	全体集団				PAH部分集団			
	イロプロスト群		プラセボ群		イロプロスト群		プラセボ群	
	n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD
ベースライン	101	332.4±92.8	102	315.2±96.2	68	335.5±98.0	78	315.3±93.1
第12週（吸入投与前）までの変化量（m）	91	14.6±67.8	82	0.2±67.3	61	18.0±76.3	65	－5.7±70.2
第12週（吸入投与後）[a]までの変化量（m）	95	22.2±71.4	85	－3.3±74.2	64	31.3±75.9	65	－8.8±79.4

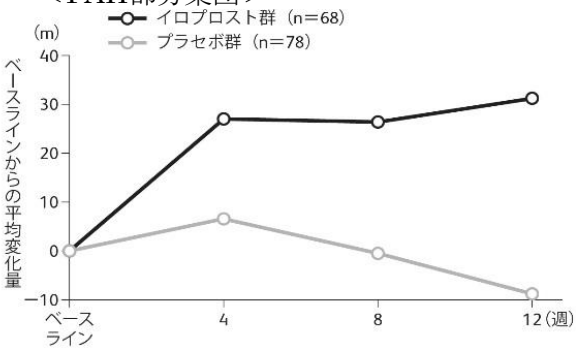
SD＝標準偏差
ITT解析による評価
a：吸入投与後30分以内に6分間歩行距離を測定した。

6分間歩行距離のベースラインから第12週（吸入投与後）[a]までの変化量の推移

＜全体集団＞



＜PAH部分集団＞



		第4週	第8週	第12週
イロプロスト群	n 平均値 ±SD	99 24.4±51.2	99 24.1±68.2	95 22.2±71.4
プラセボ群	n 平均値 ±SD	99 6.1±63.2	90 4.1±63.9	85 －3.3±74.2

		第4週	第8週	第12週
イロプロスト群	n 平均値 ±SD	67 27.1±57.8	66 26.4±77.9	64 31.3±75.9
プラセボ群	n 平均値 ±SD	76 6.7±65.3	70 －0.5±67.5	65 －8.8±79.4

SD＝標準偏差
ITT解析による評価
a：吸入投与後30分以内に6分間歩行距離を測定した。

Ⅴ．治療に関する項目

●NYHA/WHO機能分類

全体集団のイロプロスト群では、第12週におけるNYHA/WHO機能分類が2クラス改善した患者が1.0%（1例；クラスⅣ→Ⅱ）、1クラス改善した患者が25.0%（24例；クラスⅢ→Ⅱ15例、クラスⅣ→Ⅲ9例）認められたのに対し、プラセボ群では1クラス改善した患者が14.8%（13例；クラスⅢ→Ⅱ6例、クラスⅣ→Ⅲ7例）であった。一方、悪化した患者がイロプロスト群で6.3%（6例；クラスⅢ→Ⅳ）、プラセボ群で9.1%（8例；クラスⅢ→Ⅳ）に認められた。PAH部分集団においても、全体集団と同様の変化がみられた。

第12週におけるNYHA/WHO機能分類のベースラインからの変化

NYHA/WHO機能分類のベースラインから第12週までの変化	全体集団		PAH部分集団	
	イロプロスト群（n＝96）	プラセボ群（n＝88）	イロプロスト群（n＝65）	プラセボ群（n＝67）
2クラス改善、n（%）	1（1.0）	0	1（1.5）	0
1クラス改善、n（%）	24（25.0）	13（14.8）	16（24.6）	6（9.0）
不変、n（%）	65（67.7）	67（76.1）	44（67.7）	53（79.1）
悪化、n（%）	6（6.3）	8（9.1）	4（6.2）	8（11.9）

ITT解析による評価

●血行力学的パラメータ

全体集団において、第12週（吸入前）の血行力学的パラメータは、イロプロスト群ではそのほとんどがベースライン値を維持していたが、プラセボ群ではPVR、PVRI、心拍出量及びSvO_2の悪化が認められた。第12週のイロプロスト吸入直後（イロプロスト群）は、ベースラインに比べて、PVR、PVRI、mPAPの低下、並びに心拍出量の増加が認められた。PAH部分集団においても同様の変化が認められた。

第12週（吸入前及び吸入直後）における血行力学的パラメータのベースラインからの変化

パラメータ	イロプロスト群（吸入投与直後）		イロプロスト群（吸入投与前）		プラセボ群[a]（吸入投与前）	
	n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD
全体集団						
PVR（dyn･sec･cm^{-5}）	70	－238.7±278.6	76	－9.2±274.9	77	96.2±322.6
PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^2）	70	－426.3±503.6	76	－17.9±491.0	75	169.8±531.6
mPAP（mmHg）	90	－4.6±9.3	93	－0.2±7.3	82	－0.1±6.9
心拍出量（L/min）	89	0.55±1.08	91	0.05±0.86	80	－0.19±0.81
SvO_2（%）	70	1.8±8.3	72	－1.1±7.6	63	－3.2±6.7
PAH部分集団						
PVR（dyn･sec･cm^{-5}）	50	－244.0±291.8	54	12.2±280.3	61	112.5±353.6
PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^2）	50	－434.5±537.3	54	21.8±503.9	59	199.1±580.8
mPAP（mmHg）	62	－5.3±9.3	62	0.2±7.1	64	－0.3±7.2
心拍出量（L/min）	60	0.55±1.13	61	0.04±0.86	62	－0.19±0.89
SvO_2（%）	46	2.8±8.5	46	－0.7±7.9	46	－4.0±6.8

mPAP＝平均肺動脈圧、PVR＝肺血管抵抗、PVRI＝肺血管抵抗係数、SD＝標準偏差、SvO_2＝混合中心静脈血酸素飽和度

ITT解析による評価

a：第12週の評価時にはプラセボ群にもイロプロストが投与されたため、吸入投与前の値のみを示す。

Ⅴ．治療に関する項目

●血行力学的パラメータ〔急性効果[a]〕（全体集団）

全体集団の第12週において、イロプロスト群及びプラセボ群のすべての患者にイロプロストを単回吸入投与し、イロプロスト吸入による急性効果（吸入前後の変化）を評価したところ、両群ともにイロプロスト吸入によるPVR、PVRI、mPAPの低下、並びに心拍出量の増加が認められた。プラセボ群とイロプロスト群における急性効果は同程度であり、イロプロストを12週間継続投与後においても、効果の減弱は認められなかった。

第12週における血行力学的パラメータの急性効果（吸入投与前後の変化量）[a]

パラメータ	イロプロスト群		プラセボ群	
	n	平均値±SD	n	平均値±SD
PVR（dyn･sec･cm^{-5}）	72	－211.8±187.1	73	－204.7±235.0
PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^2）	72	－376.5±332.4	71	－360.3±380.7
mPAP（mmHg）	90	－4.5±6.9	81	－4.9±5.1
心拍出量（L/min）	89	0.50±0.54	80	0.34±0.48
SvO_2（%）	75	3.0±5.5	64	3.8±5.1

mPAP＝平均肺動脈圧、PVR＝肺血管抵抗、PVRI＝肺血管抵抗係数、SvO_2＝混合中心静脈血酸素飽和度、SD＝標準偏差

ITT解析による評価

a：第12週の血行力学的パラメータ評価時に、両群ともにイロプロストを吸入投与し、吸入前後の血行力学的パラメータの変化を評価した。

●Mahler呼吸困難指標

全体集団の第12週において、呼吸困難指標のベースラインからの変化量〔Mahler呼吸困難指標（Transitionスコア）[a]〕（平均値±SD）は、イロプロスト群1.42±2.59、プラセボ群0.30±2.45であり、イロプロスト群で改善が認められた。PAH部分集団における変化量（平均値±SD）は、イロプロスト群1.45±2.54、プラセボ群0.20±2.58であり、PAH部分集団においても同様の傾向がみられた。

a：Mahler呼吸困難指標（Transitionスコア）：－9～＋9で評価〔3カテゴリー（機能障害、作業の程度、労作の程度）を－3（大きい悪化）～＋3（大きい改善）に区分して合計する。マイナススコアは悪化、プラススコアは改善〕。

●QOL

全体集団及びPAH部分集団ともに、イロプロスト群では第12週におけるEQ-5D（VAS）[a]平均スコアがベースラインよりも高かったが、プラセボ群では変化はみられなかった。その他のQOL評価では、両群ともにベースラインからの変化はみられなかった。

ベースライン及び第12週におけるQOLデータ〔EQ-5D（VAS）[a]〕

	全体集団				PAH部分集団			
	イロプロスト群		プラセボ群		イロプロスト群		プラセボ群	
	n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD
ベースライン	100	46.9±15.9	100	48.6±16.9	67	47.3±15.4	77	48.9±16.5
第12週	96	52.8±19.1	83	47.4±21.1	65	54.8±18.9	63	46.3±21.0

EQ-5D＝European quality of life 5-dimensions instrument、VAS＝視覚的アナログスケール、SD＝標準偏差

ITT解析による評価

a：VAS：0（想像できる最も悪い健康状態）～100（想像できる最もよい健康状態）で評価

〈安全性の結果〉

全体集団の有害事象発現率は、イロプロスト群90.1％（91/101例）、プラセボ群88.2％（90/102例）であった。

イロプロスト群で10％以上に認められた有害事象は、咳嗽（37.6％）、頭痛（29.7％）、潮紅（22.8％）、悪心（11.9％）、顎痛（11.9％）であった。重篤な有害事象発現率は、イロプロスト群28.7％（29/101例）、プラセボ群24.5％（25/102例）であった。このうち治験薬と関連のある重篤な有害事象は、イロプロスト群8例（7.9％）、プラセボ群6例（5.9％）であり、イロプロスト群では失神が3例（3.0％）、悪心、気管支炎、肺炎、PAHの悪化、血行動態不安定、死亡がそれぞれ1例（1.0％）、プラセボ群では運動耐性低下が2例（2.0％）、上室性頻脈、頻脈、心疾患による浮腫、低炭酸症、PAHの悪化、低血圧が1例（1.0％）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、イロプロスト群5.0％（5/101例）、プラセボ群9.8％（10/102例）であった。このうち、治験薬と関連のある有害事象は、イロプロスト群2例（2.0％）、プラセボ群3例（2.9％）に認められ、イロプロスト群では、浮腫、失神、咳嗽がそれぞれ1例（1.0％）であった。

また、全体集団とPAH部分集団で認められた有害事象の種類及び発現率に大きな差は認められなかった。

〈承認効能・効果〉肺動脈性肺高血圧症

〈承認用法・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。

〈使用上の注意〉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 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。

2)安全性試験

海外第Ⅲ相長期継続投与試験〔非盲検非対照長期継続投与試験〕：試験303045/AIR長期継続投与試験（外国人データ）[12)]

目的	原発性肺高血圧症（PPH）又は二次性肺高血圧症（SPH）患者におけるイロプロスト又はプラセボ12週間吸入投与後に続くイロプロスト長期吸入投与の安全性及び忍容性を検討
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期継続投与試験
対象	PPH又はSPHに対する海外第Ⅲ相試験［AIR試験（P.21）参照］にて12週間吸入投与を完了した患者71例（全体集団） うち肺動脈性肺高血圧（PAH）患者50例（PAH部分集団）
主な選択基準	AIR試験において12週間の吸入投与を完了した患者　　等
主な除外基準	AIR試験の12週間吸入投与において、臨床上の懸念事項が生じ、本試験への参加が認められない患者　　等
試験方法	AIR試験の12週間の投与完了後、全対象患者にイロプロストを24ヵ月間[a]ネブライザ（HaloLite）を用いて吸入投与した。 イロプロストの投与量は、AIR試験での吸入量（1回2.5又は5.0μg）及び吸入回数（1日6又は9回）を考慮し、忍容性に基づいて患者ごとに適切な1日投与量を設定した。
評価項目[a]	〈安全性の評価項目〉 有害事象、バイタルサイン　　等 〈有効性の評価項目〉 NYHA/WHO機能分類、生存率、6分間歩行距離（任意）　　等
解析方法	要約統計量を算出し、統計的検定は行わなかった。前生存率または無イベント生存率はKaplan-Meier法により要約し、推定値及び95%信頼区間を示した。 部分集団解析：本試験の対象集団（全体集団）は試験実施時点のPH分類に基づいており、現在のPH分類ではPAHに属さないCTEPHが含まれている。このため、CTEPH患者を除く、現在のPH分類に基づくPAH患者に相当する部分集団（PAH部分集団）を対象とする追加解析を実施した。

a：最長60ヵ月まで継続

〈投薬状況〉

AIR長期継続試験開始（第12週）～第18ヵ月において、全体集団のイロプロストの1日投与量の中央値はすべての評価時点で30μgであった。第12週における1日吸入回数はイロプロスト群で平均7.1回（中央値6回）、プラセボ-イロプロスト群で平均7.2回（中央値6回）であり、第18ヵ月後にはイロプロスト群で平均6.8回（中央値6回）、プラセボ-イロプロスト群で平均6.7回（中央値6回）であった。

〈患者背景〉

	イロプロスト群	プラセボ群
■全体集団		
例数	40例	31例
年齢（歳）	53.6±11.7	57.4±10.0
男性	16（40.0）	10（32.3）
NYHA/WHO 機能分類　Ⅲ	23（57.5）	18（58.1）
Ⅳ	17（42.5）	13（41.9）
■PAH 部分集団		
例数	25例	25例
年齢（歳）	53.3±12.6	56.9±9.7
男性	10（40.0）	7（28.0）
NYHA 機能分類　Ⅲ	15（60.0）	13（52.0）
Ⅳ	10（40.0）	12（48.0）

n（%）もしくは平均値±SD
FAS解析による評価

〈安全性の結果〉

長期継続投与期（第12週～第24ヵ月まで）における全体集団の有害事象発現率は、イロプロスト群95.0%（38/40例）、プラセボ-イロプロスト群93.5%（29/31例）であった。

両群のいずれかで10%以上に認められた有害事象は、右心不全（イロプロスト群40.0%、プラセボ-イロプロスト群25.8%）、咳嗽（32.5%、25.8%）、気管支炎（27.5%、9.7%）、末梢性浮腫（25.0%、22.6%）、顎痛（17.5%、16.1%）、呼吸困難　（15.0%、19.4%）、胸痛（12.5%、3.2%）、頭痛（12.5%、16.1%）、PAH悪化（12.5%、9.7%）、下痢（10%、9.7%）、そう痒症（10.0%、3.2%）、ほてり（10.0%、6.5%）であった。

重篤な有害事象発現率は、イロプロスト群70.0%（28/40例）、プラセボ-イロプロスト群71.0%（22/31例）であった。このうち治験薬と関連のある重篤な有害事象は、イロプロスト群1例、プラセボ-イロプロスト群5例であり、イロプロスト群ではショックが1例（2.5%）、プラセボ-イロプロスト群では肺炎2例（6.5%）、右心不全、心疾患による浮腫、呼吸不全及びショックが各1例（3.2%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、イロプロスト群27.5%（11/40例）、プラセボ-イロプロスト群38.7%（12/31例）であった。このうち、治験薬と関連のある有害事象は、イロプロスト群1例（2.5%）、プラセボ-イロプロスト群5例（16.1%）に認められ、イロプロスト群では発疹1例（1.0%）がみられた。

また、全体集団とPAH部分集団で認められた有害事象の種類及び発現率に大きな差は認められなかった。

〈有効性の結果〉

長期継続投与期において、先行するAIR試験のベースラインと比較してNYHA/WHO機能分類が1クラス以上改善した患者は、全体集団の第12ヵ月ではイロプロスト群46.2%（12/26例）、プラセボ-イロプロスト群33.3%（5/15例）であり、第24ヵ月ではイロプロスト群61.9%（13/21例）、プラセボ-イロプロスト群66.7%（6/9例）であった。またPAH部分集団の第12ヵ月ではイロプロスト群52.9%（9/17例）、プラセボ-イロプロスト群33.3%（4/12例）であり、第24ヵ月ではイロプロスト群66.7%（10/15例）、プラセボ-イロプロスト群71.4%（5/7例）であった。

全体集団において、先行するAIR試験開始から1年後及び2年後（731日まで）の生存率（Kaplan-Meier推定値）は、イロプロスト群ではそれぞれ87.7%［95%信頼区間77.9～97.6%］及び84.9%［95%信頼区間73.9～95.9%］、プラセボ-イロプロスト群では77.6%［95%信頼区間63.2～91.9%］及び67.4%［95%信頼区間49.2～85.6%］であった。

〈承認効能・効果〉肺動脈性肺高血圧症

〈承認用法・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。

〈使用上の注意〉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 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。

(5) 患者・病態別試験

日本人肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者

国内第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）：試験15503/IBUKI試験[1,2)]

目的	〈主要投与期〉 日本人肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者におけるイロプロスト吸入投与の有効性・安全性及び薬物動態を検討 〈長期継続投与期〉 主要投与期を完了した日本人PAH患者におけるイロプロスト長期吸入投与の安全性・忍容性及び有効性を検討
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照試験
対象	NYHA/WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの日本人PAH患者 27例（うち22例が長期継続投与期に移行）
主な選択基準	・18～75歳の男女 ・症候性PAH －特発性PAH －遺伝性PAH －結合組織病に伴うPAH －先天性心疾患に伴うPAH（スクリーニング来院前1年以前に外科的修復術が施行されている） －薬物又は毒性に伴うPAH ・NYHA/WHO機能分類がクラスⅢ又はⅣ ・PAH特異的治療薬未治療の患者及びエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）又はホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬（単剤あるいは両剤併用）による治療を受けている患者 ・ベースライン時の右心カテーテル検査で以下の基準を満たす －安静時平均肺動脈圧＞25mmHg －肺毛細血管楔入圧又は左室拡張末期圧≦15mmHg －肺血管抵抗≧240dyn･sec･cm^{-5}（ERA及びPDE5阻害薬の2剤で既治療の場合、≧400dyn･sec･cm^{-5}）　等
主な除外基準	・ベースラインの6分間歩行距離＜100m、又は＞500m ・スクリーニング来院前4週間以内に以下のいずれか2つ以上に該当する重度のPAH患者 －心係数＜1.5L/min/m^2 －中心静脈圧（CVP）＞20mmHg －酸素療法を行っているにもかかわらず混合中心静脈血酸素飽和度（SvO_2）＜50% ・重度冠動脈疾患又は不安定狭心症、スクリーニング来院前6ヵ月以内に心筋梗塞、重度の不整脈などの左心系疾患の病歴を有する患者 ・スクリーニング来院前3ヵ月以内の脳血管障害（一過性脳虚血発作、脳卒中等）の病歴を有する患者 ・その他の肺疾患/肺高血圧症、心血管異常、他の臓器障害等に関する除外基準に該当する患者　等
試験方法	〈主要投与期（12週間）〉 イロプロストを12週間吸入投与し、12週後の主要・副次的評価項目の分析を行った。 イロプロストは、患者ごとに適切な1回吸入量（忍容性に応じて2.5又は5.0μg）を設定し、1日6回（起床時、入眠前、その間に2～3時間の間隔で4回）ネブライザ（I-neb）[a]を用いて吸入投与した。なお、主治医の判断で1日3回まで追加吸入を可能とした（1日最高9回まで吸入可）。 〈長期継続投与期（40週間）〉 主要投与期を完了した患者に、主要投与期での1回吸入投与量を可能な限り維持しながら40週間継続吸入投与し、長期吸入投与時の各評価項目の分析を行っ

	た。 なお、主要投与期は医療上の緊急な場合を除き、ERA及び/又はPDE5阻害薬の用法・用量を変更しないこととし、長期継続投与期は必要に応じて、ERA及び/又はPDE5阻害薬の追加投与、あるいは用法・用量の変更を可とした。 【イロプロストの用量設定】 イロプロスト初回吸入量は2.5μgとし、忍容性が良好な場合は、2回目吸入量を5.0μgに増量した。1回5.0μgで忍容性が認められない場合は2.5μgに減量し、1回2.5μgで忍容性が認められない場合はイロプロストの投与を中止した。 適切な1回吸入量が決定されるまで（第1日目の2回又は3回目まで）は、吸入による臨床症状の変化を観察するとともに、血圧、脈拍数及び酸素飽和度を測定し、忍容性を確認した。第1日から翌朝（第2日）までは入院下にて患者を観察した。 このように決定された1回吸入量で1日6回（起床時、入眠前、その間に2～3時間の間隔で4回、1日最高9回）投与した。
評価項目	〈有効性の評価項目〉 ■主要評価項目 ・第12週（吸入投与後）における肺血管抵抗（PVR）のベースラインからの変化量 ■副次的評価項目 ・下記項目の第12週におけるベースラインからの変化 肺血管抵抗係数（PVRI）、その他の血行力学的パラメータ、6分間歩行距離、Borg CR10スコア、NYHA/WHO機能分類、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）　等 ・臨床的悪化、死亡、肺又は心肺移植の必要性 〈安全性の評価項目〉 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）　等
解析方法	解析対象：SAF（1 回以上治験薬の投与を受けた被験者）、FAS（治験薬の投与を受け、かつ投与後の PVR が利用可能な被験者）及びL-SAF（長期継続投与期に 1 回以上治験薬の投与を受けた被験者）を用いた。 全ての評価項目について探索的に解析した。有効性評価項目の第12週の欠測値はLOCF法で補完した。

a：I-neb AADネブライザ

〈投薬状況〉

主要投与期において、イロプロストの1日投与量の中央値は30μgであった。1回吸入量の維持用量（第2日目以降の用量）は、2.5μgが14.8%（4/27例）、5.0μgが85.2%（23/27例）であり、5.0μg投与のうち2例は試験期間中に2.5μgに減量した。また、主要投与期を通して1日吸入回数は平均6.3回（中央値6.0回）であった。

長期継続投与期においても、イロプロストの1日投与量の中央値は30μgであり、1回吸入量の維持用量は、2.5μgが13.6%（3/22例）、5.0μgが86.4%（19/22例）であった。1回吸入量が変更された患者は認められなかった。長期継続投与期における1日吸入回数の平均値は6.3回（中央値6.0回）であった。

〈患者背景〉

日本の 18 施設で 34 例が組入れられ、このうち 27 例にイロプロストが投与された。このうち23例が本試験の主要投与期を完了した。

	主要投与期 （n＝27）
年齢（歳）	46.4±15.5
性別	
男性	1（3.7）
女性	26（96.3）
PAHの臨床分類	
特発性PAH	18（66.7）
結合組織病に伴う PAH	5（18.5）
先天性心疾患に伴う PAH	2（7.4）
遺伝性PAH	2（7.4）
NYHA/WHO分類　Ⅲ	27（100.0）
6分間歩行距離（m）	403.3±77.1
PVR（dyn･sec･cm^{-5}）	601.61±268.59
PAH 特異的治療薬による前治療	
未治療	3（11.1）
ERA（ブリセンタン又はボセンタン）単剤	3（11.1）
PDE5 阻害薬（シルデナフィル又はタダラフィル）単剤	2（7.4）
ERA及びPDE5 阻害薬併用	19（70.4）

n（%）もしくは平均値±SD
SAFおよびL-SAF解析による評価

①主要投与期

〈有効性の結果〉

■有効性主要評価項目

●肺血管抵抗（PVR）

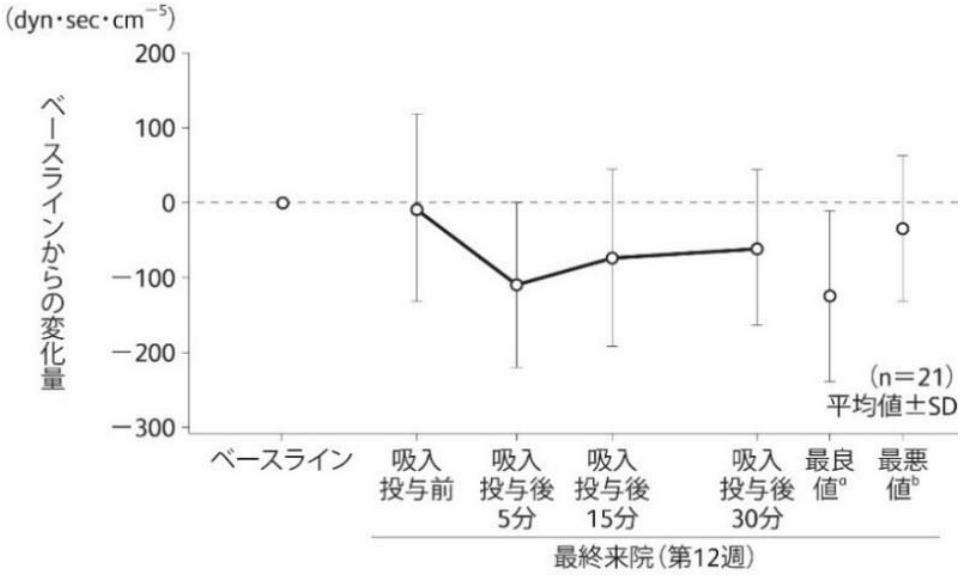
主要投与期の最終来院（第12週）におけるPVRのベースラインからの平均変化量の最良値[a]は、－124.31dyn･sec･cm^{-5}［95%信頼区間－176.80～－71.82dyn･sec･cm^{-5}］であり、イロプロスト吸入によるPVRの低下が認められた。イロプロスト吸入後5、15及び30分におけるベースラインからの変化量はそれぞれ－109.18、－73.06及び－60.34dyn･sec･cm^{-5}であり、イロプロスト吸入後5分に最も低下していた。

PVRのベースライン及び第12週（最良値[a]）の値と第12週におけるベースラインからの変化量（最良値[a]）（dyn･sec･cm^{-5}）

	イロプロスト吸入投与（n＝21）	
	平均値±SD	中央値
ベースライン	601.61±268.59	515.46
最終来院（第12週）（最良値[a]）	477.29±250.36	454.90
第12週までの変化量（最良値[a]）	－124.31±115.32 （95％信頼区間：－176.80～－71.82）	－84.19

SD＝標準偏差
FAS解析による評価
a：吸入後5、15及び30分のうちの最小値

第12週におけるPVRのベースラインからの変化量の推移



	イロプロスト吸入投与（n＝21）	
	平均値±SD	95％信頼区間
吸入投与前	－7.04±126.64	－64.69～50.60
吸入投与後5分	－109.18±110.08	－159.29～－59.07
吸入投与後15分	－73.06±118.68	－127.08～－19.04
吸入投与後30分	－60.34±105.05	－108.15～－12.52
最良値[a]	－124.31±115.32	－176.80～－71.82
最悪値[b]	－34.64±98.47	－79.46～10.18

SD＝標準偏差、（dyn･sec･cm^{-5}）
FAS解析による評価
a：吸入投与後5、15及び30分のうちの最小値
b：吸入投与後5、15及び30分のうちの最大値

■副次的評価項目

●その他の血行力学的パラメータ

主要投与期の最終来院（第12週）におけるPVRIのベースラインからの平均変化量の最良値[a]は、－194.70dyn･sec･cm^{-5}･m^{2}と低下が認められた。また、mPAPは第12週のイロプロスト吸入後のすべての評価時点において、ベースラインからの低下が認められた（最良値[a] －6.75mmHg）。心拍出量は第12週の吸入後5分に増加が認められた。

第12週におけるその他の血行力学的パラメータのベースラインからの変化量

	イロプロスト吸入投与（n＝21）			イロプロスト吸入投与（n＝21）	
	平均値±SD	95%信頼区間		平均値±SD	95%信頼区間
PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^{2}）			mPAP（mmHg）		
吸入投与前	－12.42±192.99	－100.27～75.43	吸入投与前	0.14±6.91	－3.00～3.29
吸入投与後5分	－172.58±172.60	－251.15～－94.01	吸入投与後5分	－4.49±4.83	－6.69～－2.30
吸入投与後15分	－116.74±175.07	－196.43～－37.05	吸入投与後15分	－4.63±4.70	－6.77～－2.50
吸入投与後30分	－93.45±156.96	－164.90～－22.00	吸入投与後30分	－5.25±5.83	－7.91～－2.60
最良値[a]	－194.70±179.42	－276.37～－113.03	最良値[a]	－6.75±5.50	－9.25～－4.24
最悪値[b]	－57.42±145.86	－123.82～8.97	最悪値[b]	－2.76±3.98	－4.57～－0.95
心拍出量（L/min）			SvO_2（%）		
吸入投与前	0.15±0.71	－0.17～0.47	吸入投与前[c]	－1.73±6.37	－4.71～1.26
吸入投与後5分	0.50±1.11	0～1.01	吸入投与後5分	－1.21±7.39	－4.57～2.15
吸入投与後15分	0.05±0.96	－0.39～0.48	吸入投与後15分	－2.18±7.84	－5.74～1.39
吸入投与後30分	0.01±1.34	－0.6～0.63	吸入投与後30分	－2.71±7.58	－6.16～0.73

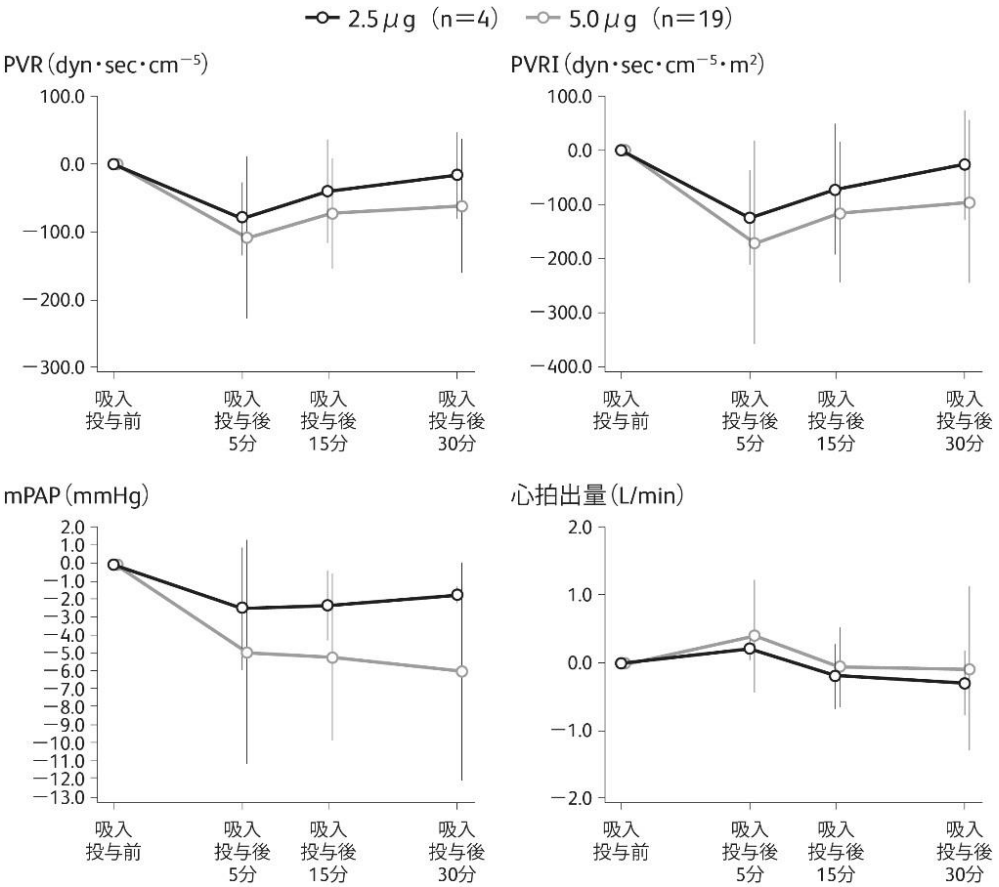
mPAP＝平均肺動脈圧、PVRI＝肺血管抵抗係数、SvO_2＝混合中心静脈血酸素飽和度
FAS解析による評価
a：吸入投与後5、15及び30分のうちの最小値
b：吸入投与後5、15及び30分のうちの最大値
c：n＝20

（参考情報：薬力学的評価）

●イロプロスト吸入用量別の血行力学的パラメータ（第12週）

第12週におけるイロプロストの吸入後、PVR、PVRI及びmPAPの吸入5分後のベースラインからの平均変化量は2.5μg投与例よりも5.0μg投与例で大きかった。心拍出量にはほとんど変化がみられなかった。

第12週におけるイロプロスト2.5又は5.0μgを吸入投与したときのPVR、PVRI、mPAP、心拍出量のベースラインからの変化量の推移



平均値±SD
PVR＝肺血管抵抗、PVRI＝肺血管抵抗係数、mPAP＝平均肺動脈圧
FAS解析による評価

●6分間歩行距離

6分間歩行距離は、第4週（吸入後）では5.8m、主要投与期の最終来院（第12週、吸入後）では36.0m延長していた。また、第12週（吸入後）における変化率は、ベースラインから≧20%延長した患者が9.5%（2/21例）、≧10～＜20%延長した患者が33.3%（7/21例）であった。

6分間歩行距離のベースライン、第4週、第12週での値及び第4週、第12週におけるベースラインからの変化量（m）

	イロプロスト吸入投与（n＝21）	
	平均値±SD	中央値
ベースライン値	403.3±77.1	428.0
第4週[a]	409.1±76.8	410.0
最終来院（第12週）[a]	439.3±87.6	448.0
ベースラインからの変化量		
第4週[a]	5.8±46.9	6.0
最終来院（第12週）[a]	36.0±46.4 （95%信頼区間：14.9～57.1）	39.0

SD＝標準偏差
FAS解析による評価
a：各評価時点の吸入投与後15分以内に測定

第12週[a]における6分間歩行距離のベースラインからの変化率

	最終来院（n＝21） n（%）
≧20%短縮した患者	1（4.8）
≧10～＜20%短縮した患者	0
≧0～＜10%短縮した患者	0
≧0～＜10%延長した患者	11（52.4）
≧10～＜20%延長した患者	7（33.3）
≧20%延長した患者	2（9.5）

FAS解析による評価
a：各評価時点の吸入投与後15分以内に測定

●NYHA/WHO機能分類

ベースライン時のNYHA/WHO機能分類は全例がクラスⅢであったが、主要投与期の最終来院（第12週）では9.5%（2/21例）がクラスⅠに、52.4%（11/21例）がクラスⅡに改善していた。悪化した患者は認められなかった。

第12週におけるNYHA/WHO機能分類

ベースライン	イロプロスト吸入投与（n＝21）			
	最終来院（第12週）			
	クラスⅠ （2クラス改善）	クラスⅡ （1クラス改善）	クラスⅢ （不変）	クラスⅣ （悪化）
クラスⅢ	2/21（9.5%）	11/21（52.4%）	8/21（38.1%）	0

FAS解析による評価

●その他の副次的評価項目

主要投与期の最終来院（第12週投与）において、Borg CR10スコア、NT-proBNP、 LPH質問票スコアは、ベースラインからの変化は認められなかった。

また、第12週までに臨床的悪化、死亡あるいは、肺又は心肺移植の必要性が認められた患者はみられなかった。

ベースライン及び第12週における値

	ベースライン（n＝21）	第12週（n＝21）
	平均値±SD	平均値±SD
Borg CR10スコア	3.33±1.69	3.26±2.06
NT-proBNP（pg/mL）	462.88±678.45	451.66±727.5
LPH質問票スコア	17.6±10.9	15.4±13.1

LPH＝Living with pulmonary hypertension、NT-proBNP＝ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント、SD＝標準偏差
FAS解析による評価

〈安全性の結果〉

主要投与期（12週間投与）における有害事象発現率は92.6%（25/27例）であった。10%以上に認められた有害事象は、頭痛（37.0%）、咳嗽（18.5%）、腹部不快感、下痢、鼻咽頭炎、血圧低下、浮動性めまい、潮紅、ほてり（各11.1%）であった。重篤な有害事象発現率は7.4%（2/27例）であり、このうち、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、頭痛1例（3.7%）であった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は7.4%（2/27例）であり、このうち、治験薬と関連のある有害事象は浮動性めまい1例（3.7%）であった。

②長期継続投与期

〈有効性の結果〉

最終来院（第52週、LOCF）の吸入後における6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は38.6mであり、主要投与期の第12週の値とほぼ同様であった。また、6分間歩行距離がベースラインよりも≧20％延長した患者が22.7％（5/22例）、≧10～＜20％延長した患者が18.2％（4/22例）であり、ベースラインよりも短縮した患者は18.2％（4/22例）であった。

最終来院（第52週、LOCF）におけるNYHA/WHO機能分類は、 13.6％（3/22例）がクラスⅢからⅠに、31.8％（7/22例）がクラスⅢからⅡに改善していた。試験期間中（第52週まで）に悪化が認められた患者はいなかった。

最終来院（第52週、LOCF）において、Borg CR10スコア、 LPH質問票スコアは主要投与期の第12週と同程度であった。NT-proBNPの最終来院（第52週、LOCF）におけるベースラインからの平均変化量は－114.99pg/mLであった。

また、イロプロストの長期投与（52週間）において、臨床的悪化、死亡あるいは、肺又は心肺移植の必要性が認められた患者はいなかった。

〈安全性の結果〉

イロプロストの長期投与（52週間投与）における有害事象発現率は100％（22/22例）であった。長期継続投与期（40週間投与）の有害事象発現率は100％（22/22例）であったが、長期継続投与期のみに発現した新たな有害事象は認められなかった。長期投与（52週間投与）における重篤な有害事象発現率は13.6％（3/22例）であり、長期継続投与期に発現した、又は主要投与期から継続した重篤な有害事象発現率は9.1％（2/22例）であった。このうち、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、主要投与期から継続した頭痛1例（4.5％）であった。また、長期継続投与期に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は9.1％（2/22例）であり、このうち、治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

製造販売承認時（2015年9月）に次の承認条件が付された。

「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。」

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

トレプロスチニル、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

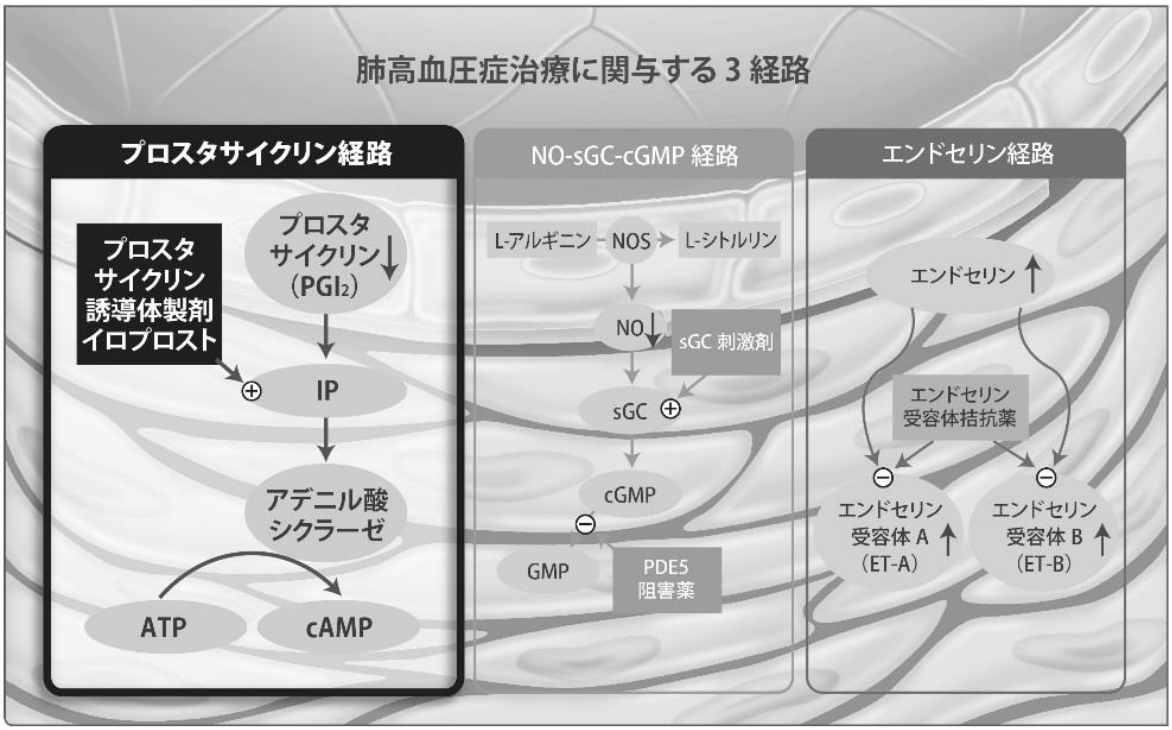
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イロプロストは、プロスタグランジンI_2（PGI_2、プロスタサイクリン）の誘導体であり、 PGI_2と同様に、血管平滑筋及び血小板のPGI_2受容体（IP）を介して、アデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内サイクリック アデノシン一リン酸（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[13]。

肺高血圧症に対するイロプロストの作用機序



肺高血圧の患者では各経路の物質もしくは受容体が矢印の方向にシフトしている（↓：減少、↑：上昇）。
各経路の薬剤は、酵素や受容体を刺激する（⊕）、拮抗又は阻害する（⊖）ことにより作用を発揮する。
PGI_2＝プロスタサイクリン、IP＝プロスタサイクリン受容体、ATP＝アデノシン三リン酸、cAMP＝サイクリック アデノシン一リン酸、NOS＝一酸化窒素合成酵素、sGC＝可溶性グアニル酸シクラーゼ、cGMP＝サイクリック グアノシン一リン酸、PDE5＝ホスホジエステラーゼ5

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) PGI_2受容体への結合性（*in vitro*）[14-16]

ヒトPGI_2受容体あるいは各種プロスタノイド受容体（PGE_2受容体、PGD_2受容体、$PGF_{2\alpha}$受容体又はトロンボキサンA_2受容体）を発現させた細胞（HEK293細胞、CHO細胞、1321N1細胞）より調製した細胞膜画分を用いて［^{3}H］イロプロストによる結合試験を行った結果、イロプロストのPGI_2受容体に対する親和性定数（Ki）は3.9～11nMであり、高い結合親和性を有することが示された。

イロプロストの各種プロスタノイド受容体に対する結合性

受容体		親和性定数（nM）	
		Abramovitz M et al. [14]	Whittle BJ et al. [15]
PGI_2受容体	IP	11	3.9
PGE_2受容体	EP_1	11	1.1
	EP_2	1,870	1,172
	EP_3	56	208
	EP_4	284	212
PGD_2受容体	DP_1	1,035	1,016
$PGF_{2\alpha}$受容体	FP	619	131
トロンボキサンA_2受容体	TP	6,487	3,778

2) アデニル酸シクラーゼ活性化及びcAMP産生作用

①ヒト多血小板血漿（*in vitro*）[17,18]

健康成人の血液より調製したヒト多血小板血漿に、イロプロスト100nMを添加し、さらに［^{3}H］アデノシン5’-三リン酸（ATP）を添加して産生された［^{3}H］サイクリック アデノシン3’、5’-一リン酸（cAMP）濃度を測定したところ、イロプロストの添加により新規産生されたcAMP濃度は453pmol/mg protein/minであり、イロプロストによるcAMP産生作用が示され、アデニル酸シクラーゼ活性化作用が確認された〔cAMP濃度：媒体では48pmol/mg protein/min、陽性対照（フォルスコリン50μM）では838pmol/mg protein/min〕。

②ヒト肺動脈血管平滑筋細胞（*in vitro*）[18,19]

ヒト肺動脈血管平滑筋細胞に、イロプロスト（10pM～1μM）を添加し、細胞内cAMP濃度を測定したところ（n=6～12）、イロプロストは濃度依存的にcAMP産生を促進させ、イロプロスト1μMでのcAMP濃度は58.7pmol/mg proteinであった（cAMP濃度：媒体では1.7pmol/mg protein）。

③ヒトPGI_2受容体発現CHO細胞（*in vitro*）[15,18]

ヒトPGI_2受容体を発現させたCHO細胞に、イロプロスト1pM～10μMを添加し、細胞内cAMP濃度を測定したところ、イロプロストの濃度依存的にcAMP濃度は上昇し、50％有効濃度（EC_{50}）は0.37nMであった。

3) 肺血管拡張作用

①ヒト摘出肺血管（*in vitro*）[20-22]

肺癌患者より摘出した肺動脈血管で作製したらせん標本に、ヒスタミン50μMで収縮を誘発後、イロプロスト又はPGI_2を添加したところ（n＝3～4）、イロプロストは肺動脈標本におけるヒスタミン誘発収縮を濃度依存的に阻害し、その50％阻害濃度（IC_{50}）は38nMであった。同様に、PGI_2でも収縮阻害作用がみられ、そのIC_{50}値は470nMであった。

また、肺癌患者より摘出した肺動脈及び肺静脈血管で作製した各リング標本に、ノルエピネフリン10μMで収縮を誘発後、イロプロストを添加したところ、イロプロストは肺動脈及び肺静脈標本におけるノルエピネフリン誘発収縮を濃度依存的に阻害し、そのpD_2※はそれぞれ7.84（n=6）及び8.25（n=4）であった。

※：ノルエピネフリンの最大収縮反応を50％抑制するのに必要な薬物モル濃度の負の対数値

②ラット摘出灌流肺（*in vitro*）[22,23]

雄性ラット（Wistar）より調製した摘出灌流肺に、低酸素下（5％CO_2及び95％N_2）でイロプロスト0.1～30nMを添加し、肺灌流圧を測定したところ（n＝6～9）、イロプロストは低酸素誘発による肺血管収縮に伴う肺灌流圧上昇を濃度依存的に阻害し、そのIC_{50}値は1.91nMであった。

4) 血小板凝集抑制作用（*in vitro*）[24]

健康成人の血液より調製したヒト多血小板血漿に、イロプロストを添加し、さらにコラーゲン、アデノシン二リン酸（ADP）又はトロンビンを添加後に血小板凝集測定装置を用いて比濁法により血小板凝集を測定したところ（n＝7～8）、イロプロストはヒト多血小板血漿におけるコラーゲン、ADP又はトロンビン誘発血小板凝集を濃度依存的に抑制し、その50％阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ0.8、1.7又は0.4nMであった。

5) 平滑筋細胞増殖抑制作用

①ヒト肺動脈血管平滑筋細胞（*in vitro*）[19,25]

牛胎児血清により増殖刺激したヒト肺動脈血管平滑筋細胞に、イロプロスト0.1nM～10μMを添加し、生細胞数を測定したところ（n＝5～12）、イロプロストは血管平滑筋細胞の増殖を濃度依存的に阻害し、その50％阻害濃度（IC_{50}）は21nMであった。

②ヒト遠位肺動脈血管平滑筋細胞（*in vitro*）[25,26]

肺又は心疾患患者の肺動脈断片より調製したヒト遠位肺動脈血管平滑筋細胞に、イロプロスト0.1～100nMを添加し、血小板由来成長因子（PDGF）-BB 10ng/mLによる増殖刺激下/非刺激下で、［^{3}H］チミジンのDNAへの取り込みによって細胞増殖を評価したところ（n＝6～8）、イロプロストはPDGF-BB刺激の有無にかかわらず、濃度依存的に血管平滑筋細胞の増殖を抑制した。

6) 炎症性サイトカイン産生抑制作用（*in vitro*）[27,28]

健康成人の末梢血液より調製したヒト単核球に、リポポリサッカライド（LPS）10ng/mL存在下で、イロプロスト0.1～1000nMを添加し、放射免疫測定法により炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子（TNF）-αを定量したところ（n＝8）、イロプロストは濃度依存的にTNF-α産生を抑制し、その50％阻害濃度（IC_{50}）は8nMと算出された。

7) 正常動物における肺及び全身血行動態作用

①肺及び全身血行動態作用（ウサギ）[29)]

麻酔下の雌雄ウサギ（ノウサギ、n＝6）に、イロプロスト0.1、0.33及び1μg/kg/minを各20分間漸増的に静脈内持続投与し、肺及び全身の血行動態を測定したところ、肺動脈圧（PAP）及び肺血管抵抗（PVR）の用量依存的な低下がみられ、投与前値に比べて、PAPはそれぞれ最大11、21及び29％低下し、PVRはそれぞれ最大24、44及び45％低下した。同様に、平均全身動脈圧及び全身血管抵抗（SVR）も用量依存的な低下がみられ、投与前値に比べて、平均全身動脈圧はそれぞれ最大7、15及び37％低下し、SVRはそれぞれ最大16、27及び45％低下した。

②肺及び全身血行動態作用（ブタ）[30)]

麻酔下の雄性ブタ（n＝6～7）に、イロプロスト0.033、0.1、0.333及び1μg/kg/minを各20分間漸増的に静脈内持続投与し、肺及び全身の血行動態を測定したところ、PAP及びPVRの用量依存的な低下がみられ、投与前値に比べて、PAPはそれぞれ最大14、29、48及び51％低下し、PVRはそれぞれ最大16、28、42及び46％低下した。同様に、平均全身動脈圧及びSVRも用量依存的な低下がみられ、投与前値に比べて、平均全身動脈圧はそれぞれ最大2、10、36及び50％低下し、SVRはそれぞれ最大3、10、39及び57％低下した。

③全身血行動態作用（ラット）[31)]

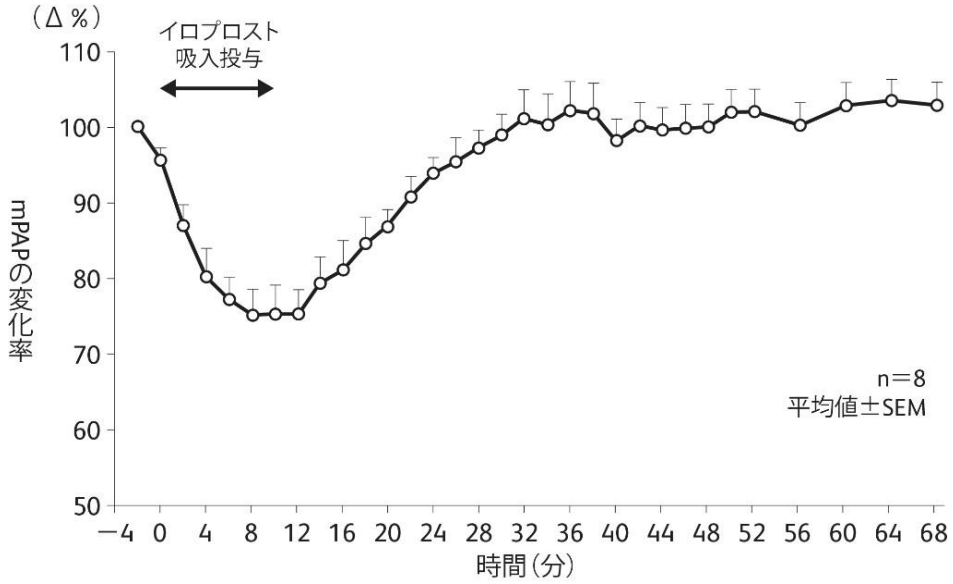
麻酔下の雌雄ラット（Wistar、n＝10～12）に、イロプロスト0.3μg/kg/minを20分間静脈内持続投与し、全身の血行動態を測定して雌雄差を検討したところ、雌雄ラットともに平均全身動脈圧は約20％低下し、SVRは約25％の低下がみられた。観察された血行動態作用は投与終了後5分以内に回復し、作用発現時間及び持続時間について雌雄差はみられなかった。

8) 肺高血圧症モデル動物における作用

①U46619誘発ウサギ肺高血圧症モデル（ウサギ）[32,33)]

麻酔下の雌雄ウサギ（n＝8）にU46619（トロンボキサンA_2類似体）を静脈内持続投与して平均肺動脈圧（mPAP）を上昇させ作製した肺高血圧症モデルに、イロプロスト40ng/kg/minを10分間吸入投与したところ、mPAPは投与前値に比べて最大25％低下し（$p<0.05$、unpaired t-test）、イロプロスト吸入投与開始30分後（吸入投与終了20分後）には投与前値と同程度まで回復した。また、イロプロスト吸入投与終了直後における肺血管抵抗（PVR）は投与前値に比べて15～20％低下した。

U46619誘発ウサギ肺高血圧症モデルにおけるイロプロスト静脈内投与後のmPAPの変化率



②U46619誘発ブタ肺高血圧症モデル（ブタ）[33,34]

麻酔下の雌性ブタ（n＝7）を用いてU46619を静脈内投与してmPAPを上昇させ作製した肺高血圧症モデル※に、イロプロスト0.1μg/kg/minから漸増して決定した用量†を20分間静脈内持続投与したところ、U46619誘発により上昇したmPAP及びPVRはそれぞれ約40及び約70％低下し、また平均全身動脈圧及び全身血管抵抗（SVR）はそれぞれ約10及び約30％低下した。イロプロストの平均最高用量は0.32μg/kg/minであった。

※：U46619 20μg/mLを静脈内持続投与し、mPAPが約40mmHgを20分間維持するような投与速度を選択し、肺高血圧症モデルとした。

†：イロプロスト0.1μg/kg/minを漸増しながら静脈内持続投与し、mPAPがU46619投与前値付近に回復、又は平均全身動脈圧がU46619投与前値に比べて20％低下したときのイロプロストの用量（最高用量）を持続投与した。

U46619誘発ブタ肺高血圧症モデルにおけるイロプロスト静脈内投与後の血行動態パラメータに対する作用

パラメータ（単位）	mPAP（mmHg）	平均全身動脈圧（mmHg）	PVR（dyn･sec･cm^{-5}）	SVR（dyn･sec･cm^{-5}）	心拍出量（L/min）
U46619 投与前	24.5（1.4）	109（5）	414（63）	3,325（315）	2.53（0.6）
U46619 投与後	43.2（1.5）	110（6）	1,102（166）	3,910（185）	2.2（0.2）
イロプロスト投与後	25.0（1.2）＊	99（5）＊	327（72）＊	2,793（283）＊	2.8（0.3）

平均値（SEM）、n＝7

＊：p＜0.05 vs U46619（ANOVA＋Bonferroni's test）

mPAP＝平均肺動脈圧、PVR＝肺血管抵抗、SVR＝全身血管抵抗

③低酸素誘発イヌ肺高血圧症モデル（イヌ）[35,36]

麻酔下の雌雄イヌ（雑種、n＝6）を用いて低酸素（10%酸素）下に15分間曝露（初回曝露）して肺高血圧症モデルとした後、正常酸素下に15分間戻したとき、低酸素曝露後に誘発された急性の肺高血圧におけるいずれの血行動態パラメータも低酸素曝露前のレベルに回復した。その直後、イロプロスト0.4μg/kg/minを5分間静脈内持続投与し、再度、低酸素下に15分間曝露（再曝露）したところ、初回曝露後にみられたようなmPAP及びPVRの上昇はみられず、逆に、初回曝露後に比べて有意な低値を維持していた。このことから、イロプロスト前処置によるmPAP及びPVRの上昇抑制作用が示された。また、イロプロスト投与5分後における平均全身動脈圧及びSVRは、正常酸素下に比べて有意に低下し、再曝露後にはいずれも初回曝露後と同程度にまで上昇する傾向がみられた。

低酸素誘発イヌ肺高血圧症モデルにおけるイロプロスト前処置による血行動態パラメータに対する作用

パラメータ（単位）	mPAP（mmHg）	平均全身動脈圧（mmHg）	PVR（mmHg/L/min）	SVR（mmHg/L/min）	心拍出量（L/min）
低酸素曝露前	14（1）	147（5）	3.1（0.3）	53（8）	3.0（0.4）
低酸素初回曝露後8分	26（3）	172（7）	6.2（1.1）	52（5）	3.4（0.4）
低酸素初回曝露後15分	24（2）	165（6）	5.6（0.8）	49（5）	3.5（0.3）
正常酸素下	13（1）	138（6）	3.0（0.1）	54（6）	2.8（0.4）
イロプロスト投与終了直後	11（1）	94（10）§	2.6（0.2）	35（3）§	2.9（0.6）
低酸素再曝露後8分	13（1）**	150（7）	2.8（0.2）*	55（6）	2.9（0.4）
低酸素再曝露後15分	16（2）#	152（6）	3.4（0.4）#	48（5）	3.4（0.3）

平均値（SEM）、n＝6
＊：p＜0.05、＊＊：p＜0.01 vs低酸素初回曝露後8分（ANOVA＋Tukey’s test）
＃：p＜0.05 vs低酸素初回曝露後15分（ANOVA＋Tukey’s test）
§：p＜0.05 vs正常酸素下（ANOVA＋Tukey’s test）
mPAP＝平均肺動脈圧、PVR＝肺血管抵抗、SVR＝全身血管抵抗

9) 単一ジアステレオ異性体の効力薬理試験

イロプロストは、4R-及び4S-メチル-ジアステレオ異性体（4R体及び4S体）の混合物であることから、各ジアステレオ異性体の効力に関わる作用を検討したところ、次の3試験の結果から、4R体及び4S体はいずれも薬理活性を有しているが、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用は、4R体ではイロプロストより弱く、4S体ではイロプロストより強いことが示された。

①ウサギ摘出血管における血管拡張作用（*in vitro*）[37]

ウサギより作製した腸間膜動脈リング標本にフェニレフリン10μMで収縮を誘発後、イロプロストあるいはそのジアステレオ異性体（4R体又は4S体）0.1nM～10μMを添加したところ（n=5～6）、いずれも腸間膜動脈リング標本におけるフェニレフリン誘発収縮を濃度依存的に抑制し、その50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ180、740及び62nMであった。

②ラットにおける血管拡張作用（ラット）[37)]

麻酔下の雄性ラット（Wistar-Kyoto、n＝5）に、イロプロストあるいはそのジアステレオ異性体（4R体又は4S体）0.1、0.3、1、3、10μg/kgを静脈内投与したところ、いずれも用量依存的な平均全身動脈圧の低下がみられ、投与前値に比べて10mmHg低下したときの用量（ED_{10mmHg}）はそれぞれ0.25、1及び0.15μg/kgと概算された。

③ヒト血小板における血小板凝集抑制作用（*in vitro*）[24)]

ヒト多血小板血漿に、イロプロストあるいはそのジアステレオ異性体（4R体及び4S体）を添加し、コラーゲン、アデノシン二リン酸（ADP）又はトロンビンを添加後、血小板凝集測定装置を用いて比濁法により血小板凝集を測定したところ（n＝7～8）、いずれもヒト多血小板血漿におけるコラーゲン、ADP及びトロンビン誘発血小板凝集を濃度依存的に抑制し、イロプロストのIC_{50}値はそれぞれ0.8、1.7及び0.4nM、4R体のIC_{50}値はそれぞれ2.1、7.8及び1.5nMであり、4S体のIC_{50}値はそれぞれ0.5、1.1及び0.3nMであった。

［「Ⅵ.2.(2) 4) 血小板凝集抑制作用」の項（P43）参照］

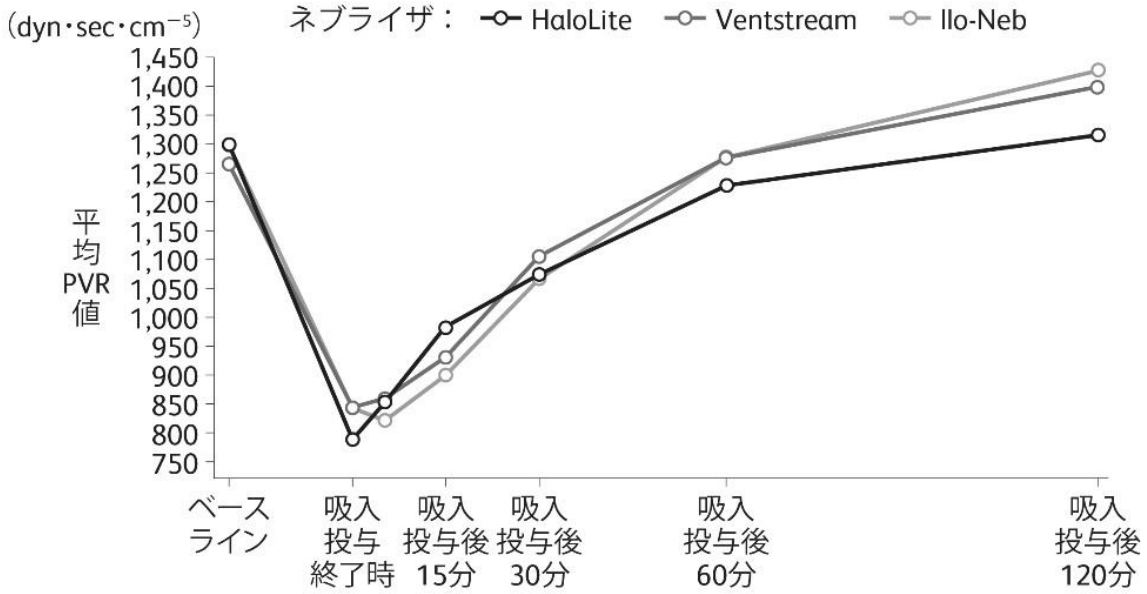
(3) 作用発現時間・持続時間

海外第Ⅰ相試験：ME98051（外国人データ）[6)]

外国人原発性又は二次性肺高血圧症患者を対象とした無作為化非盲検クロスオーバー試験において、本剤5.0μgを3種類のネブライザを用いて3回単回吸入投与（投与間隔2時間以上）した。その結果、いずれのネブライザを用いた場合でも、肺血管抵抗（PVR）は吸入開始時から大きく低下し、吸入投与終了時に最小値を示し、その後徐々に上昇して投与120分後までに投与前値に戻った。

また、血清中イロプロスト濃度は、PVRへの影響と比較してより速く消失（平均消失半減期 $t_{1/2}$：7～12分）したことから、イロプロスト吸入投与後の全身循環血中濃度が肺での薬力学的作用を直接反映せず、肺での局所的な血管拡張作用がより長く持続していることが示唆された。

イロプロスト5.0μg単回吸入投与時のPVRの推移



PVR＝肺血管抵抗

イロプロスト5.0μg単回吸入投与時の薬物動態パラメータ

ネブライザ	例数	AUC（0-t_{last}）（pg·h/mL）	C_{max}（pg/mL）	t_{max} [a]（min）	$t_{1/2}$（min）
HaloLite	12	42.7±35.5	157±64	11（8-25）	7.91±3.16 [b]
Ventstream	11	48.7±45.1	155±65	10（7-15）	11.28±6.78 [c]
Ilo-Neb	12	42.5±30.7	158±70	12（12-14）	7.36±2.11 [b]

平均値±SD

a：吸入開始後の時間、中央値（範囲）、b：11例、c：7例

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

①単回吸入投与（試験15266：日本人データ）[5)]

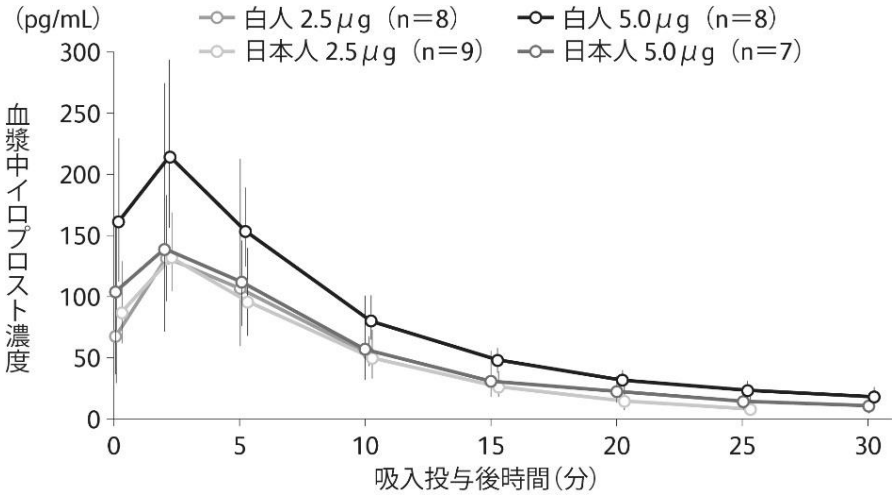
〈国内第Ⅰ相試験/15266：日本人と白人の比較〉

健康成人男性（日本人9例及び白人8例）に、本剤2.5及び5.0μgをネブライザ（I-neb）を用いて単回吸入投与（吸入時間4～10分）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吸入開始後5～7分（t_{max}）でC_{max}に達し、$t_{1/2}$は約7～11分であった。

本剤2.5μg吸入投与後の薬物動態パラメータは日本人及び白人で類似していた。一方、5.0μg吸入投与後について、t_{max}及び$t_{1/2}$は両群で同程度であったが、日本人のC_{max}及びAUCは白人に比べて低値を示した。これは、5.0μg投与時に日本人2例の被験者で本剤をうまく吸入できなかったことに起因すると考えられた。この2例を除いてC_{max}及びAUCを検討した結果、日本人ではそれぞれ195pg/mL及び47.6pg･h/mL、白人ではそれぞれ214pg/mL及び48.8pg･h/mLと、日本人と白人の曝露量は同程度であり、日本人でも白人と同様に用量比例性の薬物動態を示すものと考えられた。

本剤吸入投与時の曝露量は個体間変動が大きいものの、薬物動態に明らかな国内外差は認められないと考えられる。

単回吸入投与時の血漿中イロプロスト濃度推移（日本人及び白人健康成人）



幾何平均値/幾何SD

単回吸入投与した際のイロプロストの薬物動態学的パラメータ（日本人及び白人健康成人）

投与量	例数	C_{max}（pg/mL）	t_{max}[a]（min）	AUC（pg･h/mL）	$t_{1/2}$（min）
日本人 2.5μg	n＝9	133（23.5）	4.8〔4.2～6.0〕	25.7（34.7）	7.3（41.3）
日本人 5.0μg	n＝7	142（75.2）	7.2〔4.8～10.2〕	34.1（73.2）	9.2（34.6）
	n＝5[b]	195	－[c]	47.6	－[c]
白人 2.5μg	n＝8	133（32.3）	4.8〔4.2～4.8〕	27.5（33.5）	8.0（19.0）
白人 5.0μg	n＝8	214（32.1）	6.0〔4.8～9.0〕	48.8（27.2）	10.931.9）

幾何平均値（幾何CV%）又は中央値〔範囲〕

a：吸入開始後の時間

b：うまく吸入できなかった2例を除く

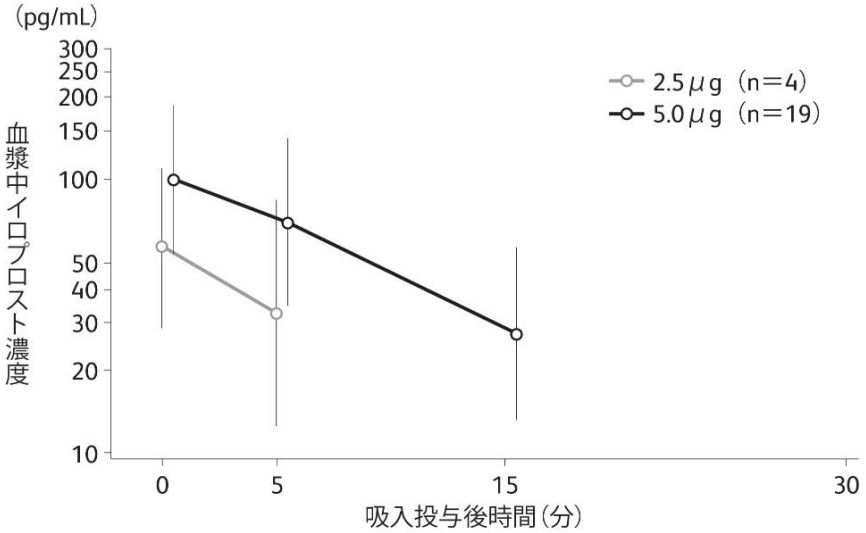
c：計算せず

2) 肺動脈性肺高血圧症患者

①反復吸入投与（試験15503）[1,2)]

日本人肺動脈性肺高血圧症成人患者23例に、本剤（1回2.5又は5.0μg）を1日6～9回（1回吸入時間 約4～10分）、ネブライザ（I-neb）を用いて12週間反復吸入投与した。吸入投与時に本剤は速やかに吸収され、血漿中イロプロスト濃度は、ほとんどの患者で吸入投与終了時にピークに達し、用量に応じたAUCの増加及びC_{max}の上昇がみられた。$t_{1/2}$は約8～9分であった。

反復投与時の第12週（吸入終了後）における血漿中イロプロスト濃度推移（日本人PAH患者）



幾何平均値/幾何SD

反復投与時の第12週（吸入終了後）におけるイロプロストの薬物動態学的パラメータ（日本人PAH患者）

投与量	例数	C_{max}（pg/mL）	t_{max}[a]（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）[b]	9.12（9.58）[b]
5.0μg	n＝19	101（68.5）	9.0〔6～13〕	45.9（30.5）[c]	8.16（37.3）[c]

幾何平均値（幾何CV%）又は中央値〔範囲〕
a：吸入開始後の時間
b：n＝2
c：n＝9

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

①アセチルサリチル酸（試験ME91029：外国人データ）[38)]

外国人健康成人40例に、プラセボもしくはアセチルサリチル酸10、30、100又は300mgを1日1回8日間反復経口投与し、第8日の経口投与1時間後にイロプロスト0.5、1.0、2.0ng/kg/minを60分間ずつ静脈内持続投与した。その結果、アセチルサリチル酸の反復経口投与は、イロプロストの静脈内投与後の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

〈承認用法・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。

［「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由」の項（P.66）参照］

②ジゴキシン（試験89206：外国人データ）[39)]

外国人末梢動脈閉塞性疾患成人患者11例に、ジゴキシン0.25mgを1日1回31日間反復経口投与し、第8～28日にイロプロストを1日6時間静脈内持続投与した。イロプロストの投与量は0.5～2.0ng/kg/minを漸増しながら各30分間静脈内持続投与して最大耐量を決定し、第11～28日は最大耐量を投与した。その結果、イロプロストの静脈内投与はジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

〈承認効能・効果〉肺動脈性肺高血圧症
〈承認用法・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。

③ニフェジピン、硫酸メピンドロール[a]又はペントキシフィリン[a]（試験87123：外国人データ）[40)]

外国人健康成人13例に、プラセボ、ニフェジピン20mg、硫酸メピンドロール5mg又はペントキシフィリン400mgを単回経口投与し、その1時間後にイロプロスト1.0及び2.0ng/kg/minを各1時間ずつ静脈内持続投与した。その結果、イロプロストの静脈内投与と上記薬剤の併用による、臨床的に意味のある血行力学的影響（血圧、心拍数、起立反応及び末梢血流）は認められなかった。

a：国内未発売

〈承認用法・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。

［「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由」の項（P.66）参照］

④カプトプリル（試験88004：外国人データ）[41)]

外国人健康成人10例に、プラセボ又はカプトプリル12.5mgを単回経口投与1時間後に、生理食塩液、イロプロスト0.5、1.0、1.5、2.0ng/kg/minを30分間ずつ静脈内持続投与した。その結果、イロプロスト静脈内投与の併用による血行力学的影響（心拍数、血圧及び末梢血流）は認められなかった。

〈承認用法・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。

［「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由」の項（P.66）参照］

⑤ニフェジピン又はジルチアゼム（104-06A：外国人データ）[42)]

外国人肺高血圧症（原発性及び二次性肺高血圧症）患者37例に、カルシウム拮抗薬（ニフェジピン又はジルチアゼム）の長期投与が及ぼすイロプロストの静脈内投与時の安全性及び血行力学的影響を検討した。イロプロスト0.1～10.0ng/kg/minを漸増しながら各5～10分間静脈内持続投与して最大耐量を決定し、最大耐量で15分間投与した（イロプロスト投与1回目）。その後、ニフェジピン20～240mg又はジルチアゼム60～720mgを漸増しながら最大耐量を決定し、最大耐量で1日1回8週間反復経口投与した。更に、1回目と同様にイロプロストを静脈内持続投与した（イロプロスト投与2回目）。その結果、イロプロスト投与1回目と2回目における薬力学的パラメータに差は認められず、イロプロスト静脈内投与と長期投与したニフェジピン又はジルチアゼムとの間に薬力学的相互作用は認められなかった。

〈承認用法・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。

［「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由」の項（P.66）参照］

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

〈参考〉（試験83250：外国人データ）[8)]

外国人健康成人6例に、イロプロスト1.0及び3.0ng/kg/minで45分間単回静脈内持続投与したとき、血漿中イロプロストの消失は二相性であり、α相及びβ相の$t_{1/2}$（算術平均値±算術SD）は1.0ng/kg/min 投与時でそれぞれ3.8±1.6及び20.1±7.2分、3ng/kg/min 静脈内投与時でそれぞれ2.8±1.6及び26.0±7.2分であった。

(4) クリアランス

（試験83250：外国人データ）[8)]

外国人健康成人6例に、イロプロスト1.0及び3.0ng/kg/minで45分間単回静脈内持続投与したとき、全身クリアランス（算術平均値±算術SD）は21.0±2.98及び20.1±5.18mL/min/kgであった。

〈承認用法・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。

(5) 分布容積

（試験15266[5]、83250[8]：日本人及び外国人データ）

外国人健康成人6例に、イロプロスト1.0及び3.0ng/kg/minで45分間単回静脈内持続投与したときの定常状態における分布容積（算術平均値±算術SD）は、0.7±0.4及び0.8±0.3L/kgであった。

また、日本人及び外国人健康成人7～9例に、本剤2.5及び5.0μgをネブライザ（I-neb）を用いて、単回吸入投与したときの見かけの分布容積（幾何平均値）は、日本人ではそれぞれ17.0及び32.4L、外国人ではそれぞれ17.5及び26.9Lであった。

〈承認用法・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。

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4．吸収

●吸収部位：肺

●バイオアベイラビリティ：同一被験者を対象としたクロスオーバー法による絶対的バイオアベイラビリティ試験は、実施していない。

〈参考〉（試験15266[5]、83250[8]：外国人データ）

外国人健康成人8例に、本剤2.5及び5.0μgをネブライザ（I-neb）を用いて、単回吸入投与したときのAUC/D（用量補正及び単位換算した幾何平均値）はそれぞれ11.0及び9.76h/L×10^{-3}であり、外国人健康成人6例に、イロプロスト1.0及び3.0ng/kg/minを45分間静脈内持続投与したときのAUC/D（同）である11.7及び12.4h/L×10^{-3}に対する絶対的バイオアベイラビリティは79～94%と推定された。

〈承認用法・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。

●腸肝循環：該当資料なし

〈参考〉（ラット）[43]

胆管カニューレを施した雌性ラット（Wistar、n＝5/群）に、［^{3}H］イロプロスト200μg/kgを単回静脈内投与したとき、投与した放射能の33%が胆汁中に排泄され（投与24時間）、回収した胆汁を別のラットの十二指腸内に投与したところ、放射能の約3分の2が再吸収されたことから、腸肝循環が示された。

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉（ラット）[44]

雌性ラット（Wistar、n＝3/時点）に［^{3}H］イロプロスト200μg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後1時間までの脳中放射能濃度は、血漿中濃度の約6％であった。また、脳中放射能濃度は二相性のパターンで減少し、消失半減期は、α相は11分、β相は0.8日であった。

(2) 血液―胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉（ラット、ウサギ）[45]

妊娠ラット（Wistar、妊娠18日目、n＝3/時点）に［^{3}H］イロプロスト20μg/kgを単回静脈内投与したとき、胎盤における放射能濃度は、肝臓、腎臓及び胃で認められたよりも低く、胎児における放射能濃度は、さらにわずかであった。

また、妊娠ウサギ〔New Zealand White（NZW）、妊娠18日目、n＝1/時点〕に［^{3}H］イロプロスト10μg/kgを単回静脈内投与したとき、投与10分後の臓器・組織中の放射能濃度は、肝臓＞子宮＞血漿＞胆汁＞胎盤＞羊水＞胎児の順に高く、母動物血漿と胎児における放射能濃度比は50：1であった。なお、投与10分以降では、胎児における放射能濃度は検出下限未満（＜100pg･eq/g）であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉（ラット）[46]

授乳中のラット〔Sprague-Dawley（SD）、授乳10日目、n＝3/時点〕に［^{3}H］イロプロスト20μg/kgを単回静脈内投与したとき、新生児の胃内容物に放射能が認められ、その濃度は投与2時間後に最高濃度1.12ng･eq/mLを示し、同時間に採取した母動物の血液中濃度0.74ng･eq/mLよりも高かった。また、投与24時間後までの乳汁中放射能濃度及び乳汁分泌量の理論値[47]から、乳汁中に分泌される放射能を概算したところ、投与量の1％未満であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉（ラット）[48]

雌性ラット（Wistar、n＝5/時点）に［^{3}H］イロプロスト200μg/kgを単回静脈内投与したとき、臓器・組織中放射能は、膀胱を除き、投与5分後には最高濃度に達し、腎臓＞肝臓＞血漿の順に高濃度であった（2122.0、1478.0、337.0ng･eq/g又は/mL）。血漿中放射能濃度の消失半減期は42分であり、肝臓、腎臓、肺及び筋肉では36～54分であった。特異的な臓器・組織に対する放射能の残留性は認められなかった。

雌性Wistar系ラットに［^{3}H］イロプロストを単回静脈内投与した際の臓器・組織中放射能濃度 (ng･eq/g又は/mL)

臓器/組織	投与後時間				検出限界	$t_{1/2}$
	5分	1時間	4時間	24時間		(min)
肝臓	1,478.0 (757.0)	958.0 (162.0)	48.0 (7.4)	19.0 (16.0)	0.50	45
腎臓	2,122.0 (505.0)	398.0 (80.0)	35.0 (30.0)	26.0 (43.0)	3.00	36
肺	181.0 (23.0)	32.0 (7.0)	4.9 (2.3)	4.1 (1.1)	3.00	45
脾臓	62.0 (13.0)	－	－	－	10.00	－
脳	9.6 (1.7)	2.4 (0.1)	－	－	2.00	－
卵巣	89.0 (11.0)	20.0 (3.2)	－	－	20.00	－
副腎	167.0 (31.0)	－	－	－	40.00	－
膀胱	58.0 (7.0)	1,039.0 (718.0)	－	－	40.00	－
下垂体	－	－	－	－	400.00	－
リンパ腺	79.0 (18.0)	－	－	－	40.00	－
胸腺	84.0 (18.0)	14.0 (6.0)	－	－	8.00	－
唾液腺	134.0 (10.0)	17.0 (6.0)	－	－	10.00	－
膵臓	104.0 (16.0)	19.0 (10.0)	－	－	15.00	－
心臓	110.0 (32.0)	25.0 (6.0)	－	－	6.00	－
子宮	93.0 (29.0)	21.0 (4.0)	－	－	10.00	－
骨格筋	51.8 (7.9)	8.4 (2.6)	2.3 (1.4)	4.0 (4.7)	0.10	54
脂肪	57.2 (32.9)	10.3 (3.0)	1.1 (0.2)	－	0.70	－
骨	39.2 (5.5)	7.0 (1.1)	0.9 (0.1)	－	0.35	－
皮膚	67.6 (8.1)	18.8 (4.3)	1.1 (0.3)	0.3 (0.0)	0.15	－
屍体	72.0 (7.0)	24.0 (5.0)	4.6 (3.4)	4.5 (3.1)	0.05	－
血漿	337.0 (46.0)	71.0 (42.0)	20.0 (32.0)	0.7 (0.0)	0.70	42

算術平均値 (算術SD)、n＝3～5、－：検出限界未満又は算出せず

(6) 血漿蛋白結合率

（*in vitro*）[49]

イロプロストは0.03～30ng/mLの範囲でヒト血漿蛋白に対して約60％の結合率を示し、蛋白結合率に濃度依存性はみられなかった。結合蛋白の約75％はアルブミンとの結合であった。

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

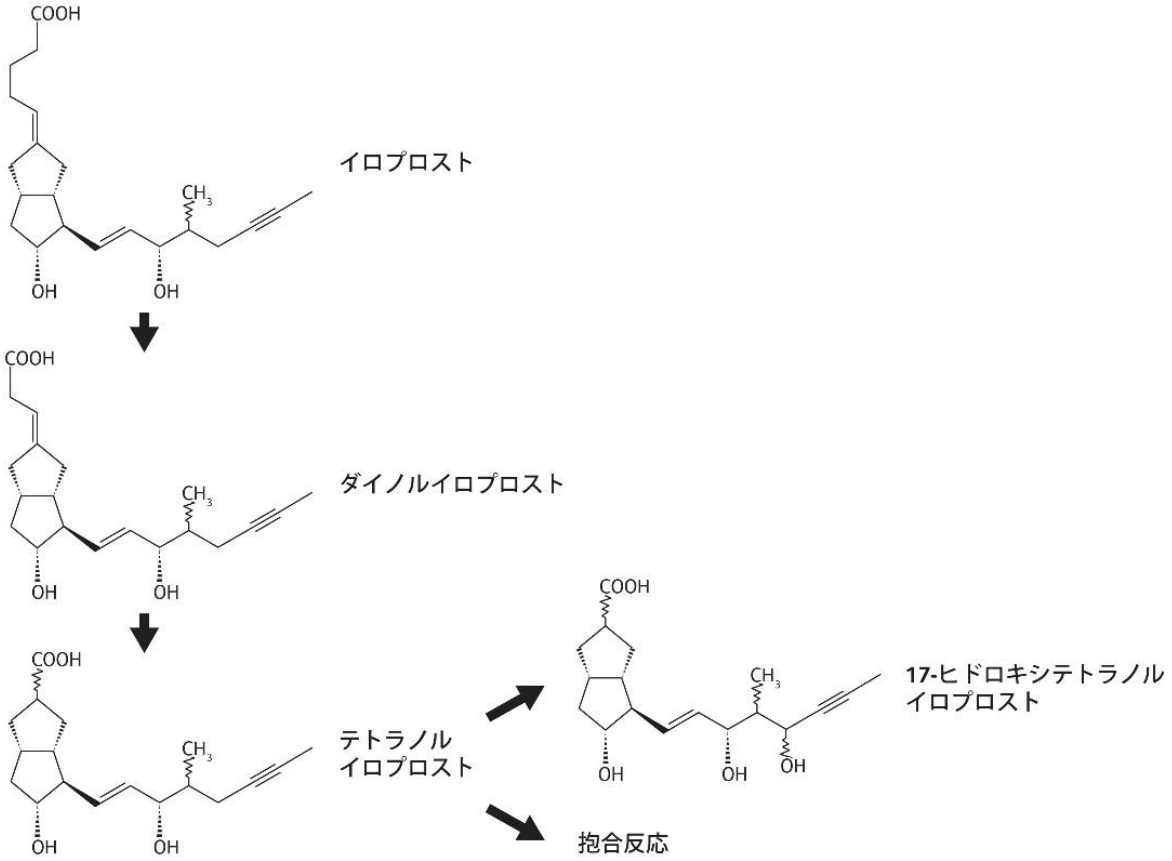
代謝部位：肝臓

〔*in vitro*、ラット、外国人データ（試験82076）〕[50-52)]

イロプロストは、主にカルボン酸側鎖のβ酸化によって、ダイノルイロプロスト及びテトラノルイロプロストに代謝される。

外国人健康成人8例に［^{3}H］イロプロスト2.0ng/kg/minを4時間静脈内持続投与したときの尿中の主要代謝物は薬理活性のないテトラノルイロプロスト及びそのグルクロン酸抱合体であり、未変化体は検出されなかった（試験 82076：外国人データ）。

イロプロストの推定代謝経路



〈承認用法・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。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当資料なし（本剤の主代謝経路はカルボン酸側鎖のβ酸化である）

〈参考〉（*in vitro*）[51)]

In vitro において、イロプロストをヒト肝ミクロソーム又はヒトチトクロームP450（CYP）酵素（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4）とインキュベートしたとき、2種の微量代謝物が生成したが、CYP2A6、CYP2C8、CYP2D6及びCYP2E1では代謝物は生成しなかったことから、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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

〈参考〉（*in vitro*）[53,54]

ウサギ摘出灌流肺において、イロプロストを灌流液に添加、又は気管支肺胞内にエアロゾルとして投与したとき、イロプロストの添加方法にかかわらず、2種の代謝物（テトラノルイロプロスト及びダイノルイロプロスト）が産生され、代謝物産生のパターンは同じであった。

また、灌流液にイロプロストを添加したときを基準とした場合、吸入投与したときのバイオアベイラビリティは63%であった。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒトにおける主要代謝物であるテトラノルイロプロスト及びそのグルクロン酸抱合体に薬理活性はなく、これらの代謝物はイロプロストの薬効発現には関与していないと考えられる。

7．排泄

（試験82076：外国人データ）[52]

本剤は、主に尿中に代謝物として排泄される。

（試験82076：外国人データ）[52]

外国人健康成人8例に、［^{3}H］イロプロスト2ng/kg/minを4時間静脈内持続投与したとき、投与後7日間に回収された総放射能は投与量の80.7%であり、その内訳は68.3%が尿中に、12.4%が糞中に排泄された。

〈承認用法・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。

〈参考〉（ラット）[43]

胆管カニューレを施した雌性ラット（Wistar、n＝5/群）に、［^{3}H］イロプロスト200μg/kgを単回静脈内投与したとき、投与した放射能の33%が胆汁中に排泄された。（投与24時間）

8．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 肝機能障害患者

単回静脈内投与（試験88038[9]、83250[8]：外国人データ）

外国人健康成人6例にイロプロスト1.0ng/kg/minを45分間単回静脈内投与した試験及び外国人肝機能障害患者8例（Child-Pugh分類A 1例、B 5例、C 2例）にイロプロスト1.0ng/kg/minを1時間単回静脈内持続投与した試験において、肝機能障害成人患者の全身クリアランスは、健康成人に比べて約2分の1の9.8±4.8mL/min/kgに低下した。肝機能障害の重症度（Child-Pugh分類）とイロプロストの全身クリアランスに明らかな相関はみられなかった。

単回静脈内持続投与した際のイロプロストの薬物動態学的パラメータ（外国人健康成人及び肝機能障害成人患者）

対象（例数）	C_{ss}（pg/mL）	$t_{1/2\beta}$（min）	AUC（pg･h/mL）	全身クリアランス（mL/min/kg）
健康成人（n＝6）[a]	46（8）	20.1（7.2）	36.5（6）	21.0（2.98）
肝機能障害患者（n＝8）[a]	93（31）	28（24）	125.7（60.4）	9.8（4.8）

算術平均値（算術SD）

a：健康成人はイロプロスト1.0ng/kg/min 45分間静脈内投与時、肝機能障害患者はイロプロスト1.0ng/kg/minを60分間単回静脈内投与時のデータを示す

〈承認用法・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。

2) 腎機能障害患者

単回静脈内投与（試験83250[8]、87015[7]：外国人データ）

外国人健康成人6例にイロプロスト1.0ng/kg/minを45分間単回静脈内投与した試験及び外国人腎機能障害患者15例（非透析7例、透析8例）にイロプロスト1.0ng/kg/minを60分間単回静脈内持続投与した試験において、非透析患者のうち、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）の全身クリアランス（19.6mL/min/kg）及び$t_{1/2\beta}$（約28分）は健康成人（それぞれ、21.0mL/min/kg、約20分）と差はみられなかった。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）では健康成人と比べて全身クリアランス（15.9mL/min/kg）が低下し、$t_{1/2\beta}$（約43分）が延長する傾向がみられた。また、透析患者の全身クリアランスは5.2mL/min/kgであり、健康成人と比べて顕著に低下していた。

単回静脈内持続投与した際のイロプロストの薬物動態学的パラメータ（外国人健康成人及び腎機能障害成人患者）

対象（例数）	C_{60}（pg/mL）	$t_{1/2\beta}$（min）	AUC（pg･h/mL）	全身クリアランス（mL/min/kg）
健康成人（n＝6）[a]	46（8）[b]	20.1（7.2）	36.5（6）	21.0（2.98）
腎機能障害患者[a]				
非透析例（n=7）	51（11）	38.4（21）	53.7（22.4）	17.0（5.0）
中等度障害（n＝2）[c]	43.0	28.2	57.1	19.6
重度障害（n＝5）[c]	56.8	42.6	64.8	15.9
透析（n＝8）	193（77）	35.4（9.6）	230（103）	5.2（2.2）

算術平均値（算術SD）

a：健康成人はイロプロスト1.0ng/kg/min 45分間静脈内投与時、腎機能障害患者はイロプロスト1.0ng/kg/minを60分間単回静脈内投与時のデータを示す

b：Css

c：中等度障害はクレアチニン・クリアランス30mL/min以上60mL/min未満、重度障害はクレアチニン・クリアランス30mL/min未満

〈承認用法・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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】
本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、 重篤なアレルギー反応を惹起する可能性があると考えられるため、 このような患者に対して本剤の投与は行わないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
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。］

【解説】
本剤は血小板凝集抑制作用を有することから、出血している患者又は出血リスクが高い患者において、出血を助長するおそれがあるため、このような患者に対して本剤の投与は行わないこと。
［「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由 10.2」の項（P.66）及び「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項（P.67）参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
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。］

【解説】
肺静脈閉塞性疾患（PVOD）患者に血管拡張作用を有する本剤を投与すると、肺循環血液量の増加及び肺静脈圧の上昇による肺水腫を誘発する危険性があるため、このような患者に対して本剤の投与は行わないこと。
PVOD は肺静脈の異常に伴って PAH を呈する疾患であり、人口 100 万人あたり 1~2 人程度の非常に稀な疾患である[55]。臨床症状は、 肺水腫を伴い、 予後は極めて不良である。病理組織像では膠原線維に富んだ線維性組織による肺細静脈の狭窄と閉塞が広範に認められ、 結果として肺静脈の中枢側である肺動脈圧の持続的な上昇を来す。
本剤は血管拡張薬の作用を有しており、 他の PAH との鑑別が難しい PVOD を顕在化させる可能性があるので、投与開始後に肺水腫の発現及び/又は急激な肺水腫の悪化がみられた場合には、PVOD の可能性を考慮し、本剤の投与を中止すること。
［「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項（P.61）参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
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。］

【解説】
本剤の臨床試験において、これらの患者は除外されており、安全性が確立されていないことから、本剤の投与は行わないこと。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」（P.9-40）を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」（P.9-40）を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 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。

【解説】
肺静脈閉塞性疾患では、臨床症状として肺水腫を伴うことから、肺水腫の兆候が認め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。
［「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.3」の項（P.60）参照］

8. 重要な基本的注意
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。

【解説】
失神は、PAH 患者において酸素供給不足により比較的高い頻度で発現する症状であり、本剤の効果不足・減弱、又は原疾患の悪化により失神が発現する可能性が考えられる。
また本剤には血管拡張作用があるため、血圧低下と全身の血管拡張を起こし、それによって失神が発現する可能性も考えられる。
従って、本剤の使用に際しては患者の状態を十分に観察するとともに、失神の発現頻度が増加した場合は、これらを考慮の上、用法・用量又は治療法について再度検討を行うこと。また、過去に PAH に関連する失神を発現したことがある患者に投与する場合は、運動などの過度の負荷を避けるように注意すること。
［「Ⅷ.6.(1) 合併症・既往歴等のある患者9.1.2」の項（P.62）、「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由10.2」の項（P.66）及び「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状11.1.3及び11.1.4」の項（P.68）参照］

8. 重要な基本的注意
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。

【解説】
臨床試験において、本剤の血管拡張作用に基づくと考えられる浮動性めまいが報告されている。海外第Ⅲ相試験（試験 ME97218/AIR 試験[3,4] 及び試験 303045/AIR 長期継続投与試験[12]）において 132 例中 2 例（1.5%）、国内第Ⅲ相試験（試験 15503/IBUKI 試験[1,2]）において 27 例中 3 例（11.1%）で浮動性めまいの副作用が認められた。また、これら 5 例のうち 2 例では、本剤が吸入投与された初日に発現していた。本剤投与を開始してまもなくは、浮動性めまいが発現する可能性が考えられるため、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するよう指導すること。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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。

【解説】
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が本剤を吸入することにより、咳嗽が発現し、気管支痙攣が誘発されるおそれがある。本剤の海外市販後副作用報告[56]（2014 年 3 月 14 日時点）において、有害事象として気管支痙攣が報告された 28 例中、急性気管支炎、急性肺感染症、慢性閉塞性肺疾患又は気管支喘息を合併していた症例が 9 例報告されている。
本剤投与中の患者が急性気管支炎を併発した場合や、急性の呼吸器感染症等の気道疾患を発症した場合には、気管支痙攣誘発の可能性を念頭に、リスクベネフィットを勘案した上で、本剤投与継続の可否について判断すること。また、本剤の投与を継続する場合には、経過を注意深く観察し、異常が発現したときには本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
［「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項（P.67）参照］

9.1 合併症・既往歴等のある患者
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。

【解説】
血圧の患者では、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ことから、本剤の使用の可否を十分に検討の上、当該患者のバイタルサインをモニターするなどの慎重な観察を行うこと。
［「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由8.2」の項（P.61）、「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由10.2」の項（P.66）、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状11.1.3及び11.1.4」の項（P.68）参照］

9.1 合併症・既往歴等のある患者
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。

【解説】
［「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由8.2」の項（P.61）、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状11.1.4」の項（P.68）参照］

(2) 腎機能障害患者

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］

【解説】

外国人腎機能障害患者にイロプロストを単回静脈内持続投与した試験[7]で、非透析患者のCLは健康成人とほぼ同様であったが、透析患者のCLは、健康成人[8]、非透析患者と比較して約1/3に低下した。また、非透析患者のうち、重度の腎機能障害患者（CL_{CR} 30mL/min未満）のCLは健康成人と比較して低下する傾向がみられた。

透析を受けている腎不全患者又は腎機能障害のある患者（CL_{CR} 30mL/min以下）では、排泄が遅延するおそれがあり、 本剤を吸入投与した際の有効性と安全性が十分に検討されていないため、本剤の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、 有害事象の発現に十分注意すること。

［「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意7.3」の項（P.10）及び「Ⅶ.10. 特定の背景を有する患者」の項（P.58）参照］

(3) 肝機能障害患者

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］

【解説】

外国人肝機能障害患者にイロプロストを単回静脈内持続投与した試験[9]で、全身クリアランスが健康成人と比較して約1/2に低下した。本剤の吸入投与においても、肝障害のある患者では、血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤投与の際には通常よりも長い吸入間隔で開始し（最大1日6回）、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。

［「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意7.4」の項（P.11）、「Ⅶ.10. 特定の背景を有する患者」の項（P.58）参照］

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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[57,58]。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 5.0μg 1 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[59]。

【解説】

妊娠患者における使用経験が少ないこと、反復持続静脈内投与による動物実験（ラット）[57]で短指が報告されていることから、 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。

妊娠6～15日目のラットにイロプロストを反復静脈内持続投与した生殖発生毒性試験[57]において、用量依存性は明確でないものの、最低用量から1母動物の1胎児（3%）に胎児における前肢の異常（指の短小）が認められた。また、妊娠15日目～分娩後22日目（器官形成完了後）のラットにイロプロストを反復静脈内持続投与した出生前及び出生後発生に関する試験[58]においても、1母動物の5出生児に同様の前肢の異常（短指節骨又は短屈曲指節骨）が認められたことから、この異常は手指の分化過程に対する直接的な催奇形性というより、分化が完了した手指に対する二次的な作用（発育遅延）の結果であると考えられる。一方、イロプロスト徐放性製剤を雌性ラットの全生殖期間にわたって連日強制経口投与した併合生殖発生毒性試験[59]、ウサギ胚・胎児発生に関する試験[60]イロプロストの持続注入によるウサギ及びサルにおける胚・胎児発生に関する試験[61,62]では、全身曝露量が十分高かったにもかかわらず、手指の異常は認められなかった。

妊娠13～15日目のラットの子宮血管を結紮することにより、同様の手指の異常が認められることが報告されている[63,64]。また、正常血圧ラットにおいて、0.3μg/kg/分の投与速度で20分間イロプロストを静脈内持続投与することにより降圧作用を示すことが報告されている[29]。更に、イロプロストの降圧用量の静脈内持続投与は、骨格筋及び消化管では血流を増加させ、その他の臓器（腎臓、 脾臓、 肺及び皮膚）では逆に減少させることが知られていることから、イロプロストは心拍出分布の変動を誘導することが示唆される。すなわち、イロプロストの降圧作用により母体の胎盤への血液供給が障害され、胎児の前肢遠位部に低酸素状態が生じた可能性が推測される。ただし、 後肢に同様の影響が生じない理由については明らかではない。本剤の海外市販後安全性情報（2011年3月1日時点）において、妊娠中に本剤が吸入投与され、妊娠経過の情報が得られた33例中、流産及び死産が計6例に、産後の母体の死亡が2例に認められた。全例において、本剤吸入投与との明らかな因果関係は認められておらず、妊婦の肺高血圧症及びその他の重篤な基礎疾患が原因である可能性が考えられる。また、ラットでみられた前肢の異常と関連するような手指の異常は認められていない。

しかしながら、本剤の妊娠患者における使用経験は少なく、臨床において妊婦への本剤吸入による胎児・新生児への影響は明らかではない。本剤の妊娠に対する安全性は確立していないこと、肺高血圧症患者の妊娠自体が危険であることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、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。

［「Ⅸ.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項（P.79-82）参照］

(6) 授乳婦

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[46]。

【解説】
ラットにイロプロストを単回静脈内投与した試験において、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。授乳中の女性には本剤を投与しないこと。また、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させることが望ましい。
［「Ⅶ.5.(3) 乳汁への移行性」の項（P.54）参照］

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】
本剤は、小児患者を対象とした臨床試験は実施していない。また、小児患者への海外市販後での使用経験が少なく、その安全性は確立していない。

(8) 高齢者

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。

【解説】
65歳以上75歳未満の患者は、海外臨床試験の全期間を対象とする併合解析において131例中15例（11.5%）、国内第Ⅲ相臨床試験の主要投与期においても27例中3例（11.1%）のみと限られており、75歳以上の患者は国内・海外臨床試験ともに認められなかった。
高齢者を対象とした臨床薬理試験は実施していないものの、一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、薬物暴露量が増大する可能性がある。
従って、高齢者に対しては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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤・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。

【解説】

本剤は血管拡張作用を有するため、降圧剤や血管拡張剤との併用により、これらの薬剤の血圧低下作用を増強させるおそれがあることから、本剤との併用には注意すること。

［「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由8.2」の項（P.61）、「Ⅷ.6.(1) 合併症・既往歴等のある患者9.1.2」の項（P.62）、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状11.1.3及び11.1.4」の項（P.68）、「Ⅶ.1.(4) 2) 併用薬の影響」の項（P.51-52）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
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。

【解説】

本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝固剤及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤等との併用により、出血のリスクを増加させるおそれがあることから、本剤との併用には注意すること。

［「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.2」の項目（P.60）、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状11.1.1」の項（P.67）、「Ⅶ.1.(4)2) 併用薬の影響」の項（P.51-52）参照］

８．副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

【解説】
本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝固薬又は他の血小板凝集阻害薬との併用により出血のリスクを増大する可能性がある。
本剤の国内及び海外第Ⅲ相試験において安全性が検討された 159 例中、 出血性事象が 7 例で認められた。主な出血性の副作用（1%以上）は、鼻出血が 3 例（1.9%）及び喀血 2 例（1.3%）であった。
本剤の海外市販後副作用報告（2014 年 3 月 14 日時点）では、 541 例（609 件）の出血性事象の発現が報告されている。このうち死亡例は 28 例（5.2%）で、主な発現事象は胃腸出血（13 件）、脳出血（10 件）及び硬膜下血腫（6 件）であった。さらに、 死亡例 28 例のうち 9 例において、ワルファリン又はトレプトキナーゼ等の抗凝固薬との併用投与が報告されている。
本剤と抗凝固薬又は他の血小板凝集阻害薬を併用する場合には、出血のリスクに注意し、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。
［「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項（P.60）、「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由 10.2」の項（P.66）、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.5」の項（P.68）参照］

11.1 重大な副作用
11.1.2 気管支痙攣（頻度不明）
致死的な場合もある。

【解説】
本剤は吸入により投与されるため、特に気道において局所的な副作用が発現することがある。
本剤の国内及び海外第Ⅲ相試験では、本剤投与後に気管支痙攣を発現した症例は認められなかった。海外市販後副作用報告（2014 年 3 月 14 日時点）において、気管支痙攣（局所刺激症状における）の発現例が 28 例報告されており、そのうち 9 例において気道疾患（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）を合併していた。報告された転帰 14 例中死亡例は併存疾患の肺炎による 1 例であった。
本剤投与中の患者では、気管支痙攣が誘発される可能性を念頭におき、経過を注意深く観察し、異常が発現した時には本剤の投与を中止するなど、 適切な処置を行うこと。
［「Ⅷ.6.(1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項（P.62）参照］

11.1 重大な副作用
11.1.3 **過度の血圧低下**（頻度不明）
致死的な場合もある。

【解説】
本剤の血管拡張作用により、副作用として血圧低下が発現することがある。
本剤の国内及び海外第Ⅲ相試験において安全性が検討された 159 例中、 低血圧事象が 9 例（5.7%）に認められた。低血圧事象が発現した 9 例中 2 例では、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）とホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬の 2 剤が併用されていた。重症度が高度の低血圧事象並びに重篤な低血圧事象は認められなかった。
海外市販後副作用報告（2014 年 3 月 14 日時点）において、434 件（416 例）の低血圧事象が報告されており、これらのうち 96 件（22.1%）が重篤な事象で、338 件（77.9%）が非重篤な事象であった。ほとんどの事象の転帰は回復であったが、4 例については併存疾患［敗血症性ショック、PAH の進行、小腸閉塞、及び徐脈（無脈性電気活動）］の関与も考えられるものの、死亡の転帰を辿ったことが報告されている。
低血圧患者への本剤の投与は、慎重にそのリスクベネフィットを考慮し、本剤投与中は、患者のバイタルサイン等の確認を行う等慎重に観察すること。血圧低下等の異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
［「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由8.2」の項（P.61）、「Ⅷ.6.(1) 合併症・既往歴等のある患者9.1.2」の項（P.62）、「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由10.2」の項（P.66）、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状11.1.4」の項（P.68）参照］

11.1 重大な副作用
11.1.4 **失神**（3.1%）
低血圧等が認められることがある。

【解説】
本剤の国内及び海外第Ⅲ相試験において安全性が検討された 159 例中、失神が 5 例（3.1%）に認められた。また、海外市販後副作用報告（2014 年 3 月 14 日時点）では、失神が 315 件（284 例）報告されており、うち重篤な事象が 212 件（67.3%）認められた。
本剤投与中は、患者のバイタルサイン等を確認するなど、慎重に観察を行い、低血圧等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。
［「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由8.2」の項（P.61）参照、「Ⅷ.6.(1) 合併症・既往歴等のある患者9.1.2」の項（P.62）、「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由10.2」の項（P.66）、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状11.1.3」の項（P.68）参照］

11.1 重大な副作用
11.1.5 **血小板減少症**（頻度不明）

【解説】
本剤の国内及び海外第Ⅲ相試験において安全性が検討された 159 例では、血小板減少症は認められなかった。海外市販後副作用報告（2014 年 3 月 14 日時点）において、 血小板減少症に関連する有害事象が 23 件報告されており、重篤な事象が 10 件認められた。
「血小板減少症」については、 本剤との因果関係が否定できない個別症例が集積されたことから、 重大な副作用として設定した。本剤投与中に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
11.1.6 頻脈（1.3%）

【解説】
本剤の血管拡張作用に起因する反射性頻脈が発現する可能性が考えられる。
本剤の国内及び海外第Ⅲ相試験において安全性が検討された 159 例中、頻脈が 2 例（1.3%）に認められた。海外市販後副作用報告（2014 年 3 月 14 日時点）では、頻脈を伴う事象が 249 件報告され、うち、重篤な事象が 126 件（50.6%）で認められている。報告件数が多かった事象は、心拍数増加、心房細動及び頻脈などであった。
頻脈は、 原疾患悪化による有害事象として発現することも想定されるが、本剤の海外市販後に報告された症例の一部では、本剤との因果関係を否定できないことから、「頻脈」を重大な副作用として設定した。本剤投与中に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。

(2) その他の副作用

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

【解説】
国内第Ⅲ相試験（試験15503/IBUKI試験[1,2]）において、2例以上に認められた副作用を記載し、発現頻度は国内第Ⅲ相試験（試験15503/IBUKI試験：最大52週）及び海外第Ⅲ相試験（試験ME97218/AIR試験[3,4]及び試験303045/AIR長期継続試験[12]：最大60ヵ月）における頻度で記載した。ただし、国内第Ⅲ相試験で1例以下であっても局所刺激によると考えられた副作用（「咽頭障害」、「咽喉刺激感」、「気管障害」）及び企業中核データシート＊（Company Core Data Sheet: CCDS）に記載されている副作用については、国内及び海外第Ⅲ相試験における頻度で記載した。また、国内及び海外第Ⅲ相試験で認められなかったが、それ以外で報告されている副作用は頻度不明として記載した。

なお、以下の副作用については、同類事象を統合した発現割合に基づいて記載した。
- 低血圧：低血圧、 血圧低下
- 咳嗽：咳嗽、 湿性咳嗽
- めまい：浮動性めまい、 回転性めまい
- 咽喉刺激感：咽喉刺激感、 喉頭刺激感
- 口・舌刺激（口・舌痛を含む）：口の感覚鈍麻、 舌痛
- 顎痛/開口障害：顎関節症候群、 顎痛

＊企業中核データシート（Company Core Data Sheet: CCDS）：バイエルヘルスケア社が作成している、 各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で安全性情報、 効能又は効果、 用法及び用量、 薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されている。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われている。

副作用一覧表

承認時までの国内第Ⅲ相試験（試験15503/IBUKI試験[1,2]）及び海外第Ⅲ相試験（試験ME97218/AIR試験[3,4]）及び試験303045/AIR長期継続試験[12]）における副作用－長期投与（国内：52週、海外：60ヵ月）

	海外第Ⅲ相試験	国内第Ⅲ相試験	全体
安全性解析例数	n＝132	n＝27	n＝159
副作用発現例数（%）	96	21	117（73.6）
副作用	n	n	n（%）
心臓障害			
徐脈	1		1（0.6）
動悸	4		4（2.5）
右室不全[a]	2	1	3（1.9）
頻脈	2		2（1.3）
耳および迷路障害			
耳不快感	1		1（0.6）
回転性めまい	3		3（1.9）
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	1		1（0.6）
眼の障害			
眼の障害	1		1（0.6）
眼痛	2		2（1.3）
眼瞼浮腫	1		1（0.6）
視力障害	1		1（0.6）
胃腸障害			
腹部不快感	1	3	4（2.5）
腹痛	1		1（0.6）
上腹部痛	1		1（0.6）
便秘	1		1（0.6）
下痢	6	2	8（5.0）
口内乾燥	4		4（2.5）
胃炎	1		1（0.6）
舌痛	3		3（1.9）
口の感覚鈍麻	1		1（0.6）
悪心	9	2	11（6.9）
歯の知覚過敏	1		1（0.6）
口内炎	1		1（0.6）
嘔吐	1		1（0.6）
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	2		2（1.3）
胸部不快感	2		2（1.3）
胸痛	3		3（1.9）
悪寒	1		1（0.6）
死亡	1		1（0.6）
疲労	4	1	5（3.1）
熱感		1	1（0.6）
全身健康状態低下	1		1（0.6）
浮腫	1		1（0.6）
末梢性浮腫	3	1	4（2.5）
疼痛	1		1（0.6）

安全性解析集団（SAF）
MedDRA version 16.1（海外第Ⅲ相試験）及びMedDRA version 17.1（国内第Ⅲ相試験）
a：国内第Ⅲ相試験における「右室不全」の1例は誤って治験薬と関連ありと報告されたものであり、実際には副作用ではないことが確認されている。

副作用	海外第Ⅲ相試験 （n＝132）	国内第Ⅲ相試験 （n＝27）	全体 （n＝159）
肝胆道系障害			
肝臓うっ血	1		1（ 0.6）
肝腫大	1		1（ 0.6）
感染症および寄生虫症			
気管支炎	5		5（ 3.1）
耳下腺炎	1		1（ 0.6）
肺炎	4		4（ 2.5）
上気道感染	1		1（ 0.6）
臨床検査			
血圧低下	2	3	5（ 3.1）
心電図 QT 延長		1	1（ 0.6）
肝酵素上昇	1		1（ 0.6）
体重増加	1		1（ 0.6）
代謝および栄養障害			
食欲減退	1		1（ 0.6）
糖尿病		1	1（ 0.6）
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	2		2（ 1.3）
背部痛	1		1（ 0.6）
骨痛	2		2（ 1.3）
筋痙縮	1		1（ 0.6）
筋骨格系胸痛	1		1（ 0.6）
四肢痛	2		2（ 1.3）
顎痛	19	1	20（12.6）
顎関節症候群	2		2（ 1.3）
神経系障害			
手根管症候群	1		1（ 0.6）
浮動性めまい	2	3	5（ 3.1）
味覚異常	2		2（ 1.3）
頭部不快感		1	1（ 0.6）
頭痛	36	11	47（29.6）
感覚鈍麻	1		1（ 0.6）
錯感覚	1		1（ 0.6）
失神寸前の状態	1		1（ 0.6）
失神	5		5（ 3.1）
振戦	1		1（ 0.6）
精神障害			
不眠症	3	1	4（ 2.5）
リビドー亢進	1		1（ 0.6）
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
慢性気管支炎	1		1（ 0.6）
咳嗽	44	4	48（30.2）
咽喉乾燥	1		1（ 0.6）
発声障害	4		4（ 2.5）
呼吸困難	1		1（ 0.6）
鼻出血	3		3（ 1.9）
喀血	2		2（ 1.3）

安全性解析集団（SAF）
MedDRA version 16.1（海外第Ⅲ相試験）及びMedDRA version 17.1（国内第Ⅲ相試験）

副作用	海外第Ⅲ相試験 （n＝132）	国内第Ⅲ相試験 （n＝27）	全体 （n＝159）
低酸素症	2	1	3（1.9）
喉頭刺激感	1		1（0.6）
鼻閉/鼻閉塞	1	1	2（1.3）
口腔咽頭不快感		2	2（1.3）
咽頭障害		1	1（0.6）
口腔咽頭痛	2		2（1.3）
湿性咳嗽	1	1	2（1.3）
肺動脈性肺高血圧症[a]	2		2（1.3）
呼吸不全	1		1（0.6）
鼻漏		1	1（0.6）
咽喉刺激感	5	1	6（3.8）
気管障害		1	1（0.6）
喘鳴	1		1（0.6）
皮膚および皮下組織障害			
脱毛症	1		1（0.6）
アレルギー性皮膚炎	1		1（0.6）
接触性皮膚炎		1	1（0.6）
皮膚乾燥	1		1（0.6）
湿疹	1		1（0.6）
多汗症	3	1	4（2.5）
脂漏性皮膚炎		1	1（0.6）
皮膚出血		1	1（0.6）
そう痒症	3		3（1.9）
発疹	4		4（2.5）
紅斑性皮疹	1		1（0.6）
斑状皮疹	1		1（0.6）
皮膚灼熱感	2		2（1.3）
皮膚障害	1		1（0.6）
皮膚潰瘍	1		1（0.6）
血管障害			
動静脈瘻	1		1（0.6）
循環虚脱	1		1（0.6）
潮紅	25	3	28（17.6）
血腫	1		1（0.6）
血行動態不安定	1		1（0.6）
ほてり	10	3	13（8.2）
高血圧	2		2（1.3）
低血圧	3	1	4（2.5）
ショック	2		2（1.3）
血管拡張	1		1（0.6）

安全性解析集団（SAF）
MedDRA version 16.1（海外第Ⅲ相試験）及びMedDRA version 17.1（国内第Ⅲ相試験）
a：原疾患の悪化

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与
13.1 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。

【解説】

吸入による本剤の過量投与は報告されていない。本剤をより高用量摂取した場合、通常の用量でみられる薬理作用に起因する徴候及び症状の発現が予想される。本剤に対する特異的な解毒剤は知られていないため、過量投与の際には、吸入を中断し、患者の状態を観察し、症状に応じた適切な処置を行うこと。

なお、本剤の吸入にはネブライザを用い、 大量摂取するには吸入時間を延長する必要があることから、偶発的又は企図的な過量投与の機会は限定されると考えられる。

13. 過量投与
13.2 処置
特異的な解毒薬はない。

【解説】

本剤に対する特異的な解毒剤はないので、過量投与の場合、吸入の中断、観察、対症療法が推奨される。

11. 適用上の注意

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］

【解説】

国内臨床試験（試験 15266 [5]、試験 15503/IBUKI 試験 [1,2]）で使用したネブライザは、I-neb AAD ネブライザのみであることから、本剤の吸入には I-neb AAD ネブライザを使用すること。また、使用にあたっては、取扱説明書などを用いて、ネブライザの使用方法を患者に十分に指導すること。

14. 適用上の注意
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。

【解説】

・本剤は、1 回使い切りのアンプルであることから設定した。
・本剤を希釈又は他の物質と混合すると構造的又は機能的変化が起こる可能性があることから設定した。
・吸入用製剤に対する一般的な注意として設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

［「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」（P.41）参照］

(2) 安全性薬理試験[65)]

試験項目			動物種/（系統）等	投与量［投与経路］	性別（n/群）	成　績
中枢神経系・自律神経系	Irwin試験		マウス（NMRI）	25、50、100、200、390、780、1,560、3,130μg/kg［静脈内/腹腔内、単回］	雌雄（3）	無毒性量：50μg/kg 50μg/kg未満：影響なし。 ［静脈内投与］390μg/kg以上で活動低下、体温低下、中枢神経系/自律神経系への刺激作用。 ［腹腔内投与］50μg/kg以上で、静脈内投与時とほぼ類似した所見。
心血管系	心筋活動電位に及ぼす影響	50%/95%再分極時の活動電位持続時間、最大立ち上がり速度	イヌ（雑種）摘出心臓プルキンエ線維及び心室筋	1pM～10μM［*in vitro*］	—（1～5）	影響なし。
		静止膜電位、活動電位振幅、50%/95%再分極時の活動電位持続時間、最大立ち上がり速度	モルモット摘出乳頭筋	0.01、0.1、1μM［*in vitro*］	雌雄（6～8）	影響なし。
	変力及び変時作用（心拍数、心収縮力）		モルモット拍動摘出心房	1nM～2.15μM［*in vitro*］	雌雄（7～8）	4.64nM以上で濃度依存的に心拍数増加。心収縮力には影響なし。
	心血管系パラメータ（拡張期/収縮期血圧、心拍数）		麻酔下ウサギ（チンチラ）	5、20μg/kg［静脈内、単回］	雌（6）	用量依存的に拡張期/収縮期血圧を低下させ、20μg/kgで心拍数を低下。
呼吸器系	呼吸器系に及ぼす影響		モルモット（Pirbright white）摘出気管	2、4μg/mL［*in vitro*］	雌（4）	4μg/mLで摘出気管を収縮。
			ウサギ（ノウサギ）摘出気管	2、4μg/mL［*in vitro*］	雌（4）	アセチルコリン誘発収縮を阻害。
	呼吸数、呼吸気量、コンプライアンス、呼吸抵抗		麻酔下ウサギ（チンチラ）	5、20μg/kg［静脈内、単回］	雌（6）	20μg/kgで呼吸数を増加、呼吸気量を低下。コンプライアンス、呼吸抵抗には影響なし。
腎機能	尿量、尿中ナトリウム/カリウム排泄量		ラット（Wistar）	1、2、4、8 μg/kg/min［静脈内持続、単回］	雄（8～10）	用量依存的に尿量、尿中ナトリウム/カリウム排泄量を低下。
胃腸管系	摘出回腸に対する収縮作用		モルモット（Pirbright white）摘出回腸	0.5～500ng/mL［*in vitro*］	雌（4）	濃度依存的に摘出回腸を収縮。

試験項目			動物種/（系統）等	投与量［投与経路］	性別（n/群）	成　績
	胃酸分泌抑制作用		麻酔下ラット（Wistar）	4μg/kg/min［静脈内持続、単回］	雄（5～6）	ヒスタミン誘発胃酸分泌を抑制。
	胃腸管運動抑制作用	胃内容排出速度	ラット（Wistar）	10、50、250μg/kg［皮下、単回］	雄（6）	250μg/kgで胃内容排出を抑制。
		腸管内輸送能		10、100、500μg/kg［皮下、単回］	雄（6～12）	用量依存的に腸管内輸送を抑制。
	止瀉作用（ヒマシ油誘発下痢）			500、750、1,000μg/kg［皮下、単回］	雄（10）	用量依存的に下痢発現を遅延。
	小腸内貯留抑制作用（小腸内液量）			8～1,000 μg/kg［皮下、単回］	雄（6）	50μg/kgで小腸内液量増加を抑制。
	腸内圧		麻酔下ウサギ（チンチラ）	5、20μg/kg［静脈内、単回］	雌（6）	20μg/kgで腸内圧上昇。
生殖器（雌性）	摘出子宮筋に対する作用		ヒト（子宮摘出術施行閉経前患者）摘出非妊娠子宮筋	～28nM［*in vitro*］	女性（5～7）	収縮・弛緩の二相性の作用。
			ヒト（帝王切開術施行患者）摘出妊娠子宮筋	～13.9nM［*in vitro*］	女性（6）	収縮・弛緩の二相性の作用。
	摘出子宮に対する作用		モルモット（Pirbright white）摘出子宮	1.25～125ng/mL［*in vitro*］	雌（4）	濃度依存的に摘出子宮を収縮。
	子宮内圧/子宮運動（子宮収縮の振幅を指標）		麻酔下ウサギ（チンチラ）	5、20μg/kg［静脈内、単回］	雌（6）	影響なし。
	流産促進作用		妊娠モルモット（Pirbright white）	①0.3、1、3、②0.03、0.1、0.3mg/kg［皮下、妊娠43及び44日目］	雌（①3、②5）	①1及び3mg/kgで全例、流産せず死亡。 ②0.1mg/kg以上で流産及び死亡、0.3mg/kgで全例死亡。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[66)]

マウス及びラットの試験で認められた主な臨床症状は、アパシー、歩行障害、姿勢異常、皮膚の発赤等であり、静脈内投与では投与直後及び4日目までに死亡が認められたが、経口（強制）投与では死亡は認められなかった。また、ウサギ及びサルの試験で認められた臨床症状は、マウス及びラットと類似していたが、サルでは投与90分後にクレアチニンホスホキナーゼ（CPK）増加が認められた。死亡は、ウサギでは静脈内投与15分後から2日目までに、サルでは静脈内投与約3時間後から翌日に認められた。静脈内投与後の概略の致死量には種差が認められ、マウス及びラットでは忍容性が高かった。

動物種（系統）		性別（n/群）	投与量（mg/kg） ［投与経路］	概略の致死量 （mg/kg）
マウス （NMRI）		雄（3）	0、40、60、80、100 ［経口（強制）］	雄：＞100
		雄（10）	0、125、150、175、200、250 ［静脈内］	雄：150
		雌（10）	0、125、175、200、250、300 ［静脈内］	雌：125
ラット	（Wistar）	雄（3）	0、40、60、80、100 ［経口（強制）］	雄：＞100
		雌雄（各5）	0、50、100、125、150、200 ［静脈内］	雄：100 雌：50
	（SD）	雌雄（各5）	65、81、102、128、160、200 ［静脈内］	雄：65 雌：81
ウサギ （NZW）		雌雄（各3）	0、2.5、5.0、15.0、25.0 ［静脈内］	雄：5＜　＜15 雌：5
サル （カニクイザル）		雌雄（各1）	2.5、5 ［静脈内］	雄：＞5 雌：＞5
		雄（1～2）	3.75、7.75[a] ［静脈内持続、用量漸増］	雄：3.75

NMRI＝Naval Medical Research Institute、NZW＝New Zealand White、SD＝Sprague-Dawley
a：累積投与量

(2) 反復投与毒性試験[67)]

ラット、イヌ及びサルにおける毒性プロファイルは、主にイロプロストの薬理作用（高用量では死亡をもたらした）によって特徴付けられるものであったが、臓器毒性所見は認められなかった。

動物種 （系統、性別、n/群）		投与 期間	投与量 ［投与経路］	無毒性量	主な所見
ラット	（Wistar、 雌雄、各5）	4週間	0、0.84、1.05、3.55、9.15、22.6 μg/kg/日 ［吸入］	22.6 μg/kg/日	毒性所見は認められなかった。
	（Wistar、 雌雄、各20）	26週間	0、3.55、27.8、48.7μg/kg/日 ［吸入］	48.7 μg/kg/日	毒性所見は認められなかった。

動物種 （系統、性別、n/群）		投与 期間	投与量 ［投与経路］	無毒性量	主な所見
ラット	（Wistar、 雌雄、各10）	2週間	0、0.002、0.02、0.2、2.0 mg/kg/日 ［経口（強制）］	2.0 mg/kg/日	毒性所見は認められなかった。
	（Wistar、 雌雄、各20）	28週間	0、0.6、1.8、6.0 mg/kg/日 ［経口（徐放性製剤混餌）］	0.6 mg/kg/日	1.8mg/kg/日以上：血清ナトリウム濃度低下（雄）、血清カルシウム濃度増加（雌）、顎下腺分泌終末部肥大発生率増加、顎下腺重量増加 6.0mg/kg/日：摂餌量減少、尿中ナトリウム・カルシウム濃度上昇、尿量増加、尿中塩素イオン濃度上昇（雄）、膵臓重量増加、胸腺重量増加（雌）、死亡（雄1/20、皮膚発赤・るいそう・アパシー・重度失調性歩行）
	（Wistar、 雌雄、各10）	4週間	0、0.124、0.9、4.3 mg/kg/日 ［静脈内持続］	0.124 mg/kg/日	0.9mg/kg/日：ヘモグロビン・ヘマトクリット低下（雌）、血漿フィブリノーゲン増加、胃粘膜微小出血（雌）等 4.3mg/kg/日：死亡（雄2/10・雌3/10、肺・肝臓・腺胃粘膜・胸腺・副腎皮質充血）、アパシー、足及び尾の発赤、粗毛、振戦、削痩等
	（Wistar、 雌雄、 各26～40）	28週間	0、0.02、0.06/0.05[b]、0.5 mg/kg/日 ［静脈内持続］	0.5 mg/kg/日	毒性所見は認められなかった。
イヌ （ビーグル、 雌雄、各4）		4週間 （1日2回）	50、150 µg/kg/日 ［経口（徐放性カプセル）］	150 µg/kg/日	毒性所見は認められなかった。
		4週間	0.0625、0.125、0.25 mg/kg/日 ［皮下持続］	0.0625 mg/kg/日	0.125mg/kg/日：アパシー、歩行障害、下痢、食欲減退、軽度るいそう 0.25 mg/kg/日：忍容性不良（振戦・けいれん等重度一般症状発現、体重減少）により5日目に投与中止
		53週間 （1日2回）	0、50、150 µg/kg/日 ［経口（徐放性カプセル）］	50 µg/kg/日	150µg/kg/日：下痢、血清蛋白･カルシウム濃度低下、血糖増加、死亡（雌1/4、腸捻転）、便中粘液等
		26週間	0、0.024、0.047/0.049[b]、0.097/0.096[b] mg/kg/日 ［皮下持続］	雄： 0.097 mg/kg/日 雌： 0.096 mg/kg/日	毒性所見は認められなかった。
サル （カニクイザル、 雌雄、各2）		14～ 15日間 （1日1回）	0、0.02、0.2、1.0 mg/kg/日 ［経口（強制）］	0.02 mg/kg/日	0.2mg/kg/日：流涎過多、心拍数・血圧低下、死亡（雌1/2、副腎・小腸充血・肝臓類洞/ディッセ腔拡張） 1.0mg/kg/日：流涎・流涙過多、心拍数・収縮期血圧・平均血圧低下、QT延長、単球数減少、骨髄リンパ球増加、眼瞼閉鎖、下痢、側臥/背臥、死亡（雄1/2、肺限局性出血）
		10日間 （1日8回）	0、0.16、0.8 mg/kg/日 ［経口（強制）］	0.16 mg/kg/日	0.8mg/kg/日：アパシー、しゃがみこみ、摂餌量減少、体重増加抑制、血清総蛋白・総β-グロブリン増加

動物種 （系統、性別、n/群）	投与 期間	投与量 ［投与経路］	無毒性量	主な所見
	11（9）日間[a]	0、0.002、0.02、0.2、2.0 mg/kg/日 ［静脈内持続］	0.002 mg/kg/日	0.02mg/kg/日以上：死亡（雄各用量1/2）等
	4週間	0、0.0124、0.17、1.41 mg/kg/日 ［静脈内持続］	0.0124 mg/kg/日	0.17mg/kg/日以上：死亡（全例、2週以内）

a：週末は未投与
b：雄/雌

(3) 遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス）[68)]

細菌（ネズミチフス菌又は大腸菌）を用いた復帰変異原性試験（*in vitro*）、哺乳類培養細胞（ヒトリンパ球又はチャイニーズハムスター培養細胞）を用いた染色体異常試験（*in vitro*）、並びにマウス骨髄小核試験の結果はいずれも陰性であり、イロプロストは遺伝毒性を有さないと考えられた。

(4) がん原性試験（マウス、ラット）[69)]

マウス（NMRI系、雌雄）にイロプロスト0、（雄）3.1、10.3、（雌）3.7、13.3mg/kg/日を95～97週間経口（混餌）投与、あるいは、マウス（CD-1、雌雄）にイロプロスト0、0.65、6.5及び16.25mg/kg/日を104週間経口（強制）投与したがん原性試験において、いずれもイロプロストによるがん原性は認められなかった。

ラット（Wistar、雌雄）にイロプロスト0、（雄）1.3、4.2、（雌）1.6、5.3mg/kg/日を104～108週間経口（混餌）投与したとき、プラセボ群及び4.2mg/kg/日群（雄）で膵島細胞腫瘍の発生頻度の上昇が認められたが、これは栄養バランスの不十分な飼料又は飼料に含有される賦形剤中のラクトースの過剰摂取が原因と考えられた。また、ラット（SD、雌雄）にイロプロスト0、0.65、6.5、16.25（26週目以降 13）mg/kg/日を105週間経口（強制）投与したとき、イロプロスト投与に関連した腫瘍病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、イロプロストはラットにおいてがん原性を示さないと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[70)]

ラット（Wistar、雌雄、各n＝30）にイロプロスト0、（雄）0.0024、0.048、0.8、（雌）0.003、0.06、1.0 mg/kg/日を、雄では交配70日前から交配期間中、雌では交配2週間前から妊娠7日目まで、雌雄各々別試験として反復静脈内持続投与したとき、親動物の一般毒性及び生殖能に関する毒性所見は認められなかった（無毒性量：雄 0.8 mg/kg/日、雌 1.0 mg/kg/日）。

動物種（系統/性別/例数） 投与時期、投与期間		投与量 （mg/kg/日） ［投与経路］	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見
ラット （Wistar、 雄、30）	交配70日前～ 交配期間中	0、0.0024、 0.0048、0.8	0.8	一般毒性学的及び生殖能に関する毒性所見は認められなかった。
ラット （Wistar、 雌、30）	交配14日前～ 妊娠7日	0.003、0.06、 1.0 ［静脈内持続］	1.0	一般毒性学的及び生殖能に関する毒性所見は認められなかった。

2)胚・胎児発生に関する試験

(ラット[57]、ウサギ[61]、サル[62])

●妊娠ラット（Wistar、n＝44～48）にイロプロスト0、0.003、0.06及び1.0mg/kg/日を妊娠6～15日目まで反復静脈内持続投与したとき、0.003 mg/kg/日群で頭頂骨の骨化遅延並びに胸骨分節の3及び4箇所の変異の増加、0.003mg/kg/日以上の群で前肢の異常（指の短小）、胸骨分節4箇所の変異の増加、頭頂骨の骨化遅延、0.06 mg/kg/日以上の群で前頭骨の骨化遅延、1.0mg/kg/日群で母動物の体重増加抑制を伴う全胚吸収の顕著な増加、波状肋骨、胸骨分節2及び3箇所の変異、椎体の骨化遅延並びに未骨化肢骨の増加が認められた。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は0.06mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は0.003 mg/kg/日未満と判断された。

●妊娠ウサギ（New Zealand White、n＝20）にイロプロスト0、1.3、2.6及び5.2mg/kg/日を妊娠7～20日目まで反復経口投与したとき、2.6及び5.2mg/kg/日群で流産、耳の発赤、糞便頻度の増加、体重増加抑制、摂餌量の減少、5.2mg/kg/日群で子宮内死亡率（吸収胚及び着床後胚死亡）の増加が認められた。以上より、一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は1.3 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量を2.6mg/kg/日と判断された。また、妊娠ウサギ（New Zealand White、n＝20~21）にイロプロスト0、0.006、0.1及び0.5mg/kg/日を妊娠6～28日目まで反復静脈内持続投与したとき、0.5 mg/kg/日群で平均胎児体重の軽度減少傾向、椎骨椎弓及び頭頂骨の軽度かつ可逆性の不完全骨化の増加が認められた。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は0.5 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は0.1 mg/kg/日と判断された。

●妊娠サル（カニクイザル、n＝12）にイロプロスト0、0.004、0.012及び0.04 mg/kg/日を妊娠20～50日目まで反復静脈内持続投与したとき、いずれの用量においても投薬に関連した変化は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に対する無毒性量はともに0.04 mg/kg/日と判断された。

動物種（系統/性別/例数） 投与時期、投与期間		投与量 （mg/kg/日） ［投与経路］	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見
妊娠ラット （Wistar、 雌、44～ 48）	妊娠6～15日	0、0.003、 0.06、1.0 ［静脈内持続］	母動物： 0.06 胚・胎児： ＜0.003	〈胎児〉 0.003mg/kg/日：頭頂骨の骨化遅延、胸骨分節の3及び4箇所の変異の増加 0.003mg/kg/日以上：前肢の異常（指の短小）、胸骨分節4箇所の変異の増加、頭頂骨の骨化遅延 0.06mg/kg/日以上：前頭骨の骨化遅延 1.0mg/kg/日：母動物の体重増加抑制を伴う全胚吸収の顕著な増加、波状肋骨、胸骨分節2及び3箇所の変異、椎体の骨化遅延、未骨化肢骨の増加
妊娠ウサギ （NZW、 雌、20）	妊娠7～20日	0、1.3、2.6、 5.2 ［経口］	母動物： 1.3 胚・胎児： 2.6	〈母動物〉 2.6及び5.2mg/kg/日：流産、耳の発赤、糞便頻度の増加、体重増加抑制、摂餌量の減少 〈胎児〉 5.2mg/kg/日：子宮内死亡率（吸収胚及び着床後胚死亡）の増加
妊娠ウサギ （NZW、 雌、 20～21）	妊娠6～28日	0、0.006、 0.1、0.5 ［静脈内持続］	母動物：0.5 胎児：0.1	〈胎児〉 0.5mg/kg/日：平均胎児体重の軽度減少傾向、椎骨椎弓及び頭頂骨の軽度かつ可逆性の不完全骨化の増加
妊娠サル （カニクイザル、雌、 12）	妊娠20～50 日	0、0.004、 0.012、0.04 ［静脈内持続］	母動物及び胎児：0.04	いずれの用量においても投薬に関連した変化は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験[58)]

妊娠ラット（Wistar、n＝30～33）にイロプロスト0、0.003、0.054及び0.9 mg/kg/日を妊娠15日目～分娩後22日目まで反復静脈内持続投与したとき、0.003及び0.9 mg/kg/日群で前肢の異常（短指節骨又は短屈曲指節骨）、0.9mg/kg/日群で母動物の体重減少、体重増加抑制、妊娠期間延長、胎児体重の低下及び生後死亡児の増加が認められた。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は0.054mg/kg/日、新生児に対する無毒性量は0.003mg/kg/日未満、離乳後の出生児に対する無毒性量は0.9mg/kg/日と判断された。

動物種（系統/性別/例数） 投与時期、投与期間		投与量 （mg/kg/日） ［投与経路］	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見
妊娠ラット （Wistar、 雌、30～33）	妊娠15日～ 分娩後22日	0、0.003、 0.054、0.9 ［静脈内持続］	母動物： 0.054 新生児（出産時）： ＜0.003 出生児（離乳後）：0.9	〈母動物〉 0.9mg/kg/日：体重減少、体重増加抑制、妊娠期間延長 〈胎児〉 0.9mg/kg/日：体重の低下 〈出生児〉 0.003mg/kg/日：前肢の異常（短指節骨、短屈曲指節骨） 0.9mg/kg/日：前肢の異常（短指節骨）、生後死亡児の軽度増加

4) 受胎能及び初期胚、胚・胎児、出生前及び出生後発生を併合した試験[59)]

ラット（SD、n＝60）にイロプロスト0、約0.7、7及び35mg/kg/日を交配14日前～分娩後最長21日目まで反復経口投与したとき、35mg/kg/日群で母動物の体重増加抑制、子宮内胎児及び出生児の死亡が認められた。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能並びに出生児に対する無毒性量はともに7mg/kg/日と判断された。

動物種（系統/性別/例数） 投与時期、投与期間		投与量（mg/kg/日） ［投与経路］	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見
ラット （SD、雌、60）	交配14日前～分娩後最長21日間	0、約0.7、7、35 ［経口］	母動物及び出生児：7	〈母動物〉 35mg/kg/日：体重増加抑制 〈胎児及び出生児〉 35mg/kg/日：死亡

(6) 局所刺激性試験[71)]

ラットを用いた4週間あるいは26週間反復吸入投与毒性試験において、局所刺激性を示唆する呼吸器症状及び肺・気道の組織学的変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 皮膚感作性試験（モルモット）[72)]

モルモット（雌雄）を用いたmaximization試験において、イロプロストの皮膚感作性は示されなかった。

2) 抗原性試験（モルモット）[73)]

モルモット（雌雄）を用いた全身性アナフィラキシー試験、受動皮膚アナフィラキシー試験、イロプロストに対する特異抗体の酵素結合免疫吸着試験において、イロプロストによる抗原性は認められなかった。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：ベンテイビス®吸入液10μg：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

有効成分：イロプロスト：劇薬

２．有効期間

使用期限：4年（外箱に表示、安定性試験結果に基づく）

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

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。

［「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項（P.73）参照］

５．患者向け資材

・「ベンテイビス®を吸入される患者さんへ」

［Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項（P.2）、「XⅢ. 備考」の項（P.97-102）参照］

・患者向け医薬品ガイド：有り

・くすりのしおり：有り

バイエル薬品株式会社 医療関係者向け情報サイト
バイエルファーマナビ　https://pharma-navi.bayer.jp

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同効薬：アンブリセンタン、エポプロステノールナトリウム、シルデナフィルクエン酸塩、セレキシパグ、タダラフィル、トレプロスチニル、ベラプロストナトリウム、ボセンタン水和物、マシテンタン、リオシグアト

７．国際誕生年月日

2003年9月16日（欧州連合、アイスランド、ノルウェー）

Ⅹ．管理的事項に関する項目

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2015年9月28日
承認番号：22700AMX01005
薬価基準収載年月日：2016年4月20日
販売開始年月日：2016年5月16日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2015年9月28日～2023年9月27日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ベンテイビス吸入液10μg	2190701G1025	2190701G1025	1244885010101	622448801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
1）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［（試験 15503）肺動脈性肺高血圧症患者における国内第Ⅲ相試験（IBUKI試験）］（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.20）	－	B104369
2）	Saji T et al.：Circ J. 2016；80：835-842	27001191	B107853
3）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［（試験 ME97218：AIR 試験）原発性肺高血圧症または二次性肺高血圧症患者における国外第Ⅲ相試験（AIR試験）］（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.17）	－	B104371
4）	Olschewski H et al.：N Engl J Med. 2002；347：322-329	12151469	B104372
5）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［（試験 15266）日本人または白人健康被験者における第Ⅰ相試験］（2015年9月28日承認、CTDCTD2.7.6.3）	－	B104373
6）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［（試験 ME98051）外国人肺高血圧症患者におけるネブライザ比較試験］（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.1）	－	B104375
7）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［（試験 87015）外国人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）	－	B104406
8）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［（試験 83250）外国人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、2.7.6.13）	－	B104405
9）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［（試験 88038）外国人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）	－	B104404
10）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［（試験 C200-004）外国人健康被験者における臨床薬理試験（QTc評価試験）］（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.12）	－	B104376
11）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［（試験 ME98008）原発性肺高血圧症または二次性肺高血圧症患者における国外第Ⅱ相試験］（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.16）	－	B104377
12）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［（試験 303045）原発性肺高血圧症または二次性肺高血圧症患者における国外第Ⅲ相長期継続投与試験（AIR長期継続試験）］（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.21）	－	B104378
13）	Humbert M. Eur Respir Rev.2010；19：59-63	20956167	B104379
14）	Abramovitz M et al. Biochim Biophys Acta.2000；1483：285-293	10634944	B104380
15）	Whittle BJ et al. Biochem Pharmacol.2012；84：68-75	22480736	B104381
16）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［*In vitro* 各種プロスタノイド受容体に対する結合性］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.1）	－	B104382
17）	Leoncini G et al. Pharmacol Res.1991；23：139-148	1648215	B104383
18）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［*In vitro* アデニル酸シクラーゼ活性化及びcAMP産生作用］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2）	－	B104384
19）	Clapp LH et al. Am J Respir Cell Mol Biol.2002；26：194-201	11804870	B104385
20）	Haye-Legrand I et al. Prostaglandins.1987；33：845-854	2445003	B104386
21）	Walch L et al. Br J Pharmacol.1999；126：859-866	10193765	B104387
22）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［*In vitro* 肺血管拡張作用］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.3.1）	－	B104388
23）	Dumas M et al. Br J Pharmacol.1997；120：405-410	9031743	B104389
24）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［*In vitro* 血小板凝集抑制作用］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.4）	－	B104390
25）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［*In vitro* 平滑筋細胞増殖抑制作用］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.5）	－	B104391
26）	Wharton J et al. Circulation.2000；102：3130-3136	11120706	B104392
27）	Eisenhut T et al. Immunopharmacology.1993；26：259-264	7507098	B104393

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
28）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［*In vitro* 炎症性サイトカイン産生抑制作用］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.6 ）	－	B104394
29）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［ウサギにおける肺及び全身血行動態作用］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1）	－	B104395
30）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［ブタにおける肺及び全身血行動態作用］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1）	－	B104396
31）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［ラットにおける全身血行動態作用］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1）	－	B104397
32）	Schermuly RT et al. Am J Respir Crit Care Med.2001；164：1694-1700	11719312	B104398
33）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［U46619誘発ウサギ/ブタ肺高血圧症モデルにおける血行動態作用］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.2 ）	－	B104399
34）	Van Obbergh LJ et al. Br J Anaesth.1996；77：227-231	8881631	B104400
35）	Archer SL et al. J Am Coll Cardiol.1986；8：1189-1194	2428854	B104401
36）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［低酸素誘発イヌ肺高血圧症モデルにおける血行動態作用］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.2.2）	－	B104402
37）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［*In vitro* /ウサギ・ラットにおける血管拡張作用］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.3.1 ）	－	B104403
38）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［（試験 ME91029）外国人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）	－	B104407
39）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［（試験 89206）外国人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）	－	B104408
40）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［（試験 87123）外国人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）	－	B104409
41）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［（試験 88004）外国人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 ）	－	B104410
42）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［（試験 104-06A）外国人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）	－	B104411
43）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［ラットにおける薬物動態（胆汁排泄及び腸肝循環）に関する試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.6.2）	－	B104413
44）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［ラットにおける薬物動態（血液 - 脳関門通過性）に関する試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2.2）	－	B104414
45）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［ラット、ウサギにおける薬物動態（血液 - 胎盤関門通過性）に関する試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2.2）	－	B104415
46）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［ラットにおける薬物動態（分布：乳汁分泌）に関する試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.6.6）	－	B104416
47）	Grigor MR et al. J Nutr.1987；117：1247-1258	3612304	B104417
48）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［ラットにおける薬物動態（単回静脈内投与後の臓器・組織中濃度）に関する試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2.2）	－	B104418
49）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［*In vitro* 血漿蛋白結合試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.4.1）	－	B104412
50）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［薬物動態（代謝）試験①］（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.5.1.1）	－	B104419
51）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［薬物動態（代謝）試験②］（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.5.1.1）	－	B104420

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
52）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［（試験 82076）外国人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）	－	B104421
53）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［*In vitro* ウサギ摘出潅流肺における薬物動態（代謝）に関する試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.5.1.2）	－	B104422
54）	Schermuly RT et al. J Pharmacol Exp Ther.2002；303：741-745	12388660	B104423
55）	日本循環器学会　肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）	－	B137147
56）	バイエル薬品社内資料:Schmidt-Ott U: Postmarketing Experience Ventavis (through 14 March 2014)［海外市販後副作用報告］(2014年)	－	－
57）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［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）	－	B104425
58）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［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）	－	B104426
59）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［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）	－	B104427
60）	承認時評価/参考資料:バイエル薬品社内資料［ウサギ胚・胎児発生に関する試験（経口投与）］(2015年9月28日承認、CTD2.6.6.6.2.2.1)	－	B104434
61）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［ウサギ胚・胎児発生に関する試験（静脈内投与）］（2015年9月28日承認、CTD2.6.6.6.2.2）	－	B137148
62）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［サル胚・胎児発生に関する試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.6.6.2.3）	－	B104435
63）	Leist KH et al. Tetratology.1973；8：227-236	4807126	B104428
64）	Leist KH et al. Tetratology.1974；10：55-67	4852039	B104429
65）	承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.4）	－	B104430
66）	承認時評価/参考資料：バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験］（2015年9月28日承認、CTD2.4.4.1、2.6.6.2 ）	－	B104431
67）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験］（2015年9月28日承認、CTD2.4.4.2、2.6.6.3）	－	B104432
68）	承認時評価/参考資料：バイエル薬品社内資料［遺伝毒性試験］（2015年9月28日承認、CTD2.4.4.4、2.6.6.4）	－	B104436
69）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［がん原性試験］（2015年9月28日承認、CTD2.4.4.5、2.6.6.5）	－	B104437
70）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.6.6.1）	－	B104433
71）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［局所刺激性試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.6.7）	－	B104438
72）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［皮膚感作性試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.6.8.1）	－	B104439
73）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［抗原性試験］（2015年9月28日承認、CTD2.6.6.8.2）	－	B104440

XI．文　献

２．その他の参考文献

・日本循環器学会　肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）
・日本肺高血圧・肺循環学会　特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン（2019年）

XⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

海外ではこれまでに、70以上の国又は地域で「肺動脈性肺高血圧症」の適応で承認されている。（2020年5月現在）

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

［効能又は効果］
肺動脈性肺高血圧症
［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。

［「Ⅴ.3.(1) 用法及び用量の解説」の項（P.9）参照］

なお、「本剤の吸入にはI-neb AADネブライザを使用すること」とされている。
［「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意7.2」の項（P.10）、「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項（P.73）参照］

① 欧州における添付文書の概要（2020年3月時点）

販売名	Ventavis 10 microgram/ml nebuliser solution （ベンテイビス10μg/mL ネブライザ溶液） Ventavis 20 microgram/ml nebuliser solution （ベンテイビス20μg/mL ネブライザ溶液）
会社名	Bayer Pharma AG
承認年月日	2003年9月16日
剤形・含量	Ventavis10μg/mL ネブライザ溶液 1mL中、イロプロスト（イロプロスト トロメタモールとして）10μgを含有。 1mLアンプル（10μg含有） 2mLアンプル（20μg含有） Ventavis20μg/mL ネブライザ溶液 1mL中、イロプロスト（イロプロスト トロメタモールとして）20μgを含有。 1mLアンプル（20μg含有） 添加剤 Ventavis10μg/mL： 1mL中、エタノール96%、0.81mg含有（0.75mgのエタノールに相当）。 Ventavis20μg/mL： 1mL中、エタノール96%、1.62mg含有（1.50mgのエタノールに相当）。
効能・効果	NYHA心機能分類クラスⅢの原発性肺高血圧症を有する成人患者における運動能及び症状の改善を目的とした治療
用法・用量	製剤：Ventavis10μg/mL／適切な吸入装置（ネブライザ）：Breelib、I-Neb AAD、Venta-Neb 製剤：Ventavis20μg/mL／適切な吸入装置（ネブライザ）：Breelib、I-Neb AAD 本剤の投与及び観察は、肺高血圧症の治療経験のある医師のみが行うこと。 **用法** 吸入セッションごとの用量 イロプロストとして初回吸入量を2.5μg（ネブライザのマウスピース位置での送達量）とし、十分に忍容性が認められれば、5μgに増量し、維持用量とする。5μgにおける忍容性が低い場合は、2.5μgに減量すること。

1日用量
吸入セッションごとの用量を、個々の患者の必要性及び忍容性に応じて、1日に6～9回投与する。

投与期間
投与期間は、臨床状態及び医師の判断により決定する。本剤治療により症状が悪化した場合は、プロスタサイクリン静脈内投与を考慮すること。

肝機能障害患者
肝機能障害患者では、イロプロストの排泄能が低下する。
イロプロストが蓄積されることは望ましくないため、肝機能障害患者における初回用量漸増時には、特に注意すること。初回投与量としてVentavis10μg/mL を用いて1回2.5μgを3～4時間の投与間隔で投与し（1日6回まで）、その後は個々の患者の忍容性に応じて慎重に投与間隔を短くすること。1回5μgを投与する際にも初めは3～4時間の投与間隔で投与を開始し、その後は個々の患者の忍容性に応じて投与間隔を短くすること。夜間に投与を中断することから、数日間の投与後にイロプロストが蓄積される可能性は低い。

腎臓機能障害患者
クレアチニン・クリアランスが＞30mL/min（Cockroft-Gaultの式を使用し、血清クレアチニン値から測定）の患者で用量調節の必要はない。臨床試験において、クレアチニン・クリアランスが≦30mL/minの患者については検討されていない。イロプロストの静脈内投与に関するデータは、透析を必要とする腎不全患者でイロプロストの排泄能が低下することを示した。肝機能障害患者と同じ推奨用量（上記）を適用すること。

小児患者
18歳までの小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。比較対照臨床試験のデータは得られていない。

投与方法
本剤はネブライザを用いて吸入する。
偶発的な暴露を最小限にするために、部屋を十分に換気すること。
Ready-to-useのVentavis ネブライザ溶液は、適切な吸入器具（ネブライザ）を使用して投与する。
他のネブライザを用いると、わずかに異なる物理的特性を有するエアロゾルを生成し、溶液をより迅速に送達する可能性が示されているため、1つのネブライザで症状が安定した患者が他のネブライザに変更する場合は、取扱い医師による指導を必要とする。

・Breelib
Breelibは、小型手持ちバッテリー式・呼吸起動型の振動メッシュ式ネブライザである。
Ventavis10μg/mL（1mLアンプル）及びVentavis20μg/mLネブライザ溶液
Ventavis10μg/mLネブライザ溶液（1mLアンプル）のマウスピース位置での送達量は2.5μg、Ventavis20μg/mLネブライザ溶液のマウスピース位置での送達量は5μgである。
Ventavis 初回投与時又は他のネブライザからの切り替え時には、初回吸入はVentavis10μg/mL 1mLアンプルを使用する。十分に忍容性が認められればVentavis20μg/mLを用いて増量し、維持用量とする。20μg/mLの忍容性が低い場合は、Ventavis10μg/mL 1mLアンプルを用いて減量すること。

吸入セッションの吸入時間/回は約3分で、Breelibネブライザは他と比べて送達速度が速いことを示している。
Ventavis 初回投与時又は他のネブライザからの切り替え時には、用量及び吸入速度の忍容性を十分に管理するため、取扱い医師が詳細に指導すること。
Breelibネブライザ使用時には取扱説明書に従うこと。
Ventavisネブライザ溶液は投与直前に薬液チャンバーに移すこと。

・I-neb AAD

I-neb AADシステムは携帯が可能な手持ち式の振動メッシュ式ネブライザである。I-neb AADシステムは超音波により液滴を生成し、メッシュを通して溶液を送達する。I-neb AADネブライザもVentavis10μg/mL（1mLアンプル）及びVentavis20μg/mLネブライザ溶液の投与に適していることが示されている。

パワーレベル10のディスクを装備したI-nebネブライザシステムで測定したエアロゾルの空気動力学的中央粒径（mass median aerodynamic diameter：MMAD）は、Ventavis20μg/mL（金色のプログラム）及び10μg/mL（紫色のプログラム）ネブライザ溶液で約2μmと同様であったが、20μg/mLの方が薬剤の送達が速かった。

I-neb AADシステムにより送達される用量はコントロールディスクが装備された薬液チャンバーにより調節する。各薬液チャンバーは異なる色で色分けされており、薬液チャンバーに対応する色のコントロールディスクが装備されている。

Ventavis10μg/mLネブライザ溶液（1mLアンプル）

I-neb システム初回投与ではVentavis10μg/mL 1mLアンプルを使用し、イロプロストとして初回吸入量を2.5μg（ネブライザのマウスピース位置での送達量）とする。十分に忍容性が認められればVentavis10μg/mL 1mLアンプルを用いて5μgに増量し、維持用量とする。5μgにおける忍容性が低い場合は、2.5μgに減量すること。

ネブライザは患者の呼吸パターンを測定し、予め設定した2.5μg又は5μg用量の送達に必要なエアロゾルの噴霧時間を決定する。

Ventavis10μg/mL 2.5μg用量吸入時には赤色の止め具の付いた薬液チャンバー及び赤色のディスクを使用する。

Ventavis10μg/mL 5μg用量吸入時には紫色の止め具の付いた薬液チャンバー及び紫色のディスクを使用する。

吸入セッションごとに、2色のカラーリング（白と黄色）で色分けされたVentavis10μg/mL 1アンプル1mL中の薬剤を、使用直前に薬液チャンバーに移す。

製剤	アンプルのカラーリング	用量	I-neb AAD		推定吸入時間
			薬液チャンバーの止め具	コントロールディスク	
Ventavis 10μg/mL	1mLアンプル（白と黄色）	2.5μg	赤	赤	3.2分
		5μg	紫	紫	6.5分

Ventavis20μg/mLネブライザ溶液

Ventavis20μg/mLへの切り替えに適している患者は、投与量5μgで維持され、かつVentavis10μg/mLの吸入時間が頻繁に延長して、吸入が不完全となる可能性のある者に限定される。

2倍濃度のイロプロスト吸入時の安全性を監視するため、10μg/mLから20μg/mLへの切り替えの際には取扱い医師による綿密な指導が必要である。

本ネブライザは患者の呼吸パターンを監視し、予め設定した5μg用量の送達に必要なエアロゾルのパルス時間を決定する。

Ventavis20μg/mL 5μg用量吸入時には金色の止め具の付いた薬液チャンバー及び金色のディスクを使用する。

吸入セッションごとに、2色のカラーリング（黄色と赤）で色分けされたアンプル内の薬剤（Ventavis20μg/mL 1mL）を、使用直前に薬液チャンバーに移す。

製剤	アンプルのカラーリング	用量	I-neb AAD	
			薬液チャンバーの止め具	コントロールディスク
Ventavis 20μg/mL	1mLアンプル（黄色と赤）	5μg	金	金

・Venta-Neb

Venta-Nebは携帯が可能なバッテリー式の超音波ネブライザで、Ventavis10μg/mLネブライザ溶液（2mLアンプル）の投与に適している。エアロゾル液滴のMMAD値は2.6μmであった。

Venta-Nebシステム初回投与ではVentavis10μg/mL 2mLアンプルを使用し、初回吸入量はイロプロストとして2.5μg（ネブライザのマウスピース位置での送達量）とする。十分に忍容性が認められればVentavis10μg/mL 2mLアンプルを用いて5μgに増量し、維持用量とする。5μgにおける忍容性が低い場合は、2.5μgに減量する。

吸入セッションごとに、2色のカラーリング（白とピンク）で色分けされたアンプル内の薬剤（Ventavis10μg/mL 12mL）を、使用直前に薬液チャンバーに移す。

以下の2通りのプログラムを行うことができる。

P1プログラム1：マウスピース位置で5μgの有効成分を25吸入サイクル

P2プログラム2：マウスピース位置で2.5μgの有効成分を10吸入サイクル

予め設定した用量プログラムのどちらを選択するかは医師が決定する.

Venta-Nebは、光信号と音響信号により、患者に吸入の指示を与える。予め設定した用量が送達されると、自動的に送薬が停止する。

Ventavis10μg/mLネブライザ溶液の投与に適切な液滴直径を得るため、緑色のバッフルプレートを使用する。詳細については、Venta-Nebネブライザの取扱説明書を参照すること。

製剤	アンプルのカラーリング	マウスピース位置での送達量	推定吸入時間
Ventavis10μg/mL	2mLアンプル（白とピンク）	2.5μg	4分
		5μg	8分

ここで示した以外のネブライザ・システムを使用して投与した際、イロプロスト溶液は異なる噴霧特性を示すため、吸入イロプロストの有効性及び忍容性は確立されていない。

② 米国における添付文書の概要（2020年3月時点）

<table>
<tr><td>販売名</td><td>VENTAVIS® (iloprost) inhalation solution</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>Actelion Pharmaceuticals US, Inc.</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2004年12月29日</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>1mLアンプルの有効成分濃度：10μg/mL、20μg/mL</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>肺動脈性肺高血圧症
Ventavis®は、肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension：PAH）（WHO機能分類クラスⅠ）への効能・効果を有し、「運動耐容能」、「症状（NYHA心機能分類クラス）」、「悪化が認められない」等の項目からなる複合評価項目を改善する。有効性を確立する試験では、主にNYHA心機能分類クラスⅢからⅣの特発性又は遺伝性PAHの症状や病状を有する患者（65%）並びに結合組織疾患に伴うPAH患者（23%）を組み入れた。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>推奨用量
本剤はI-neb AADシステムを使用して吸入する薬剤である。初回吸入量は2.5μgとし（マウスピース位置での送達量）、十分に忍容性が認められた場合は用量を5.0μgに増量して5.0μgを維持用量とし、認められない場合は2.5μgを維持用量とする。個々の患者の必要性及び忍容性に応じて、起きている時間に1日6～9回の頻度で投与する（投与間隔は2時間以上あけること）。臨床試験で評価された1日最大用量は45μg（5μg/回、1日9回投与）であった。

I-neb AADシステムにおける本剤と他剤の直接混合は評価されていないため、他剤との混合は避けること。装置の故障により投薬が中断する可能性を避けるため、患者がI-neb AADシステムのバックアップに簡単にアクセスできるようにすること。
本剤は1mLアンプル剤として2種類の濃度（10μg/mL及び20μg/mL）で供給される。
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">1アンプル中の送達量</td></tr>
<tr><td>ネブライザ</td><td>10μg/mL</td><td>20μg/mL</td></tr>
<tr><td>I-neb AAD</td><td>1アンプル中2.5μg又は5.0μg</td><td>1アンプル中5μg</td></tr>
</table>

イロプロスト20μg/mL製剤は、投与量が5μgで維持され、たびたび吸入時間が延長し、投与が不完全となる可能性のある患者に使用される。I-neb AADシステムを用いて20μg/mL濃度に切り替えることで投与時間が短縮し、患者のコンプライアンス維持に役立つものと考えられる。

吸入セッションごとに、開封した本剤1アンプル中の薬剤全量を、投与直前にI-neb AADシステムの薬液チャンバーに移す。吸入セッション後に薬液チャンバー内に残った残液は、すべて廃棄すること。投与終了後は製造指示書に従い、I-neb AADシステムの部品を洗浄すること。

肝機能障害患者における使用
肝機能障害患者では、イロプロストの排泄能が低下しているため、Child-Pugh分類B又はCの肝機能障害患者では、投与間隔を長くあけることを考慮すべきである（例えば、患者の反応性を見て、投与間隔を3～4時間にする）。

腎機能障害患者における使用
透析を受けていない腎機能障害患者では用量調節の必要はない。透析がイロプロストに与える影響は不明である。</td></tr>
</table>

２．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

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

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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[57,58]。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[59]。

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[47]。

［「Ⅷ.6.(5) 妊婦9.5」の項（P.64）、「Ⅷ.6.(6) 授乳婦9.6」の項（P.65）参照］

FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited published data from case series and case reports with Ventavis in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with pulmonary arterial hypertension (see Clinical Considerations). In animal reproductive studies, administration of continuous intravenous iloprost to pregnant Han-Wistar rats during organogenesis at doses 2-times the recommended human dose on a mg/m^2 basis resulted in adverse developmental outcomes. However, there were no adverse developmental outcomes with intravenous administration of iloprost to pregnant Sprague-Dawley rats, rabbits and monkeys at doses 1200-, 180-, and 14-times, respectively, the recommended human dose on a mg/m^2 basis (see Data).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal or embryo/fetal risk

Pulmonary arterial hypertension in pregnancy increases the risk for maternal heart failure, stroke and death, miscarriage, preterm delivery, low birthweight infants, and stillbirth. Data

Animal Data

In developmental toxicity studies in pregnant Han-Wistar rats, continuous intravenous administration of iloprost at a dosage of 0.01 mg/kg daily (serum levels not available) led to shortened digits of the thoracic extremity in fetuses and pups. In comparable studies in pregnant Sprague-Dawley rats which received iloprost clathrate (13% iloprost by weight) orally at dosages of up to 50 mg/kg/day (C_{max} of 90 ng/mL), in pregnant rabbits at intravenous dosages of up to 0.5 mg/kg/day (C_{max} of 86 ng/mL), and in pregnant monkeys at dosages of up to 0.04 mg/kg/day (serum levels of 1 ng/mL), no such digital anomalies or other gross-structural abnormalities were observed in the fetuses/pups. However, in gravid Sprague-

Dawley rats, iloprost clathrate (13% iloprost) significantly increased the number of non-viable fetuses at a maternally toxic oral dosage of 250 mg/kg/day and in Han-Wistar rats was found to be embryolethal in 15 of 44 litters at an intravenous dosage of 1 mg/kg/day. 8.2 Lactation Risk Summary There are no data on the presence of iloprost in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Iloprost is present in rat milk (see Data). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions, advise women not to breastfeed during treatment with Ventavis [see Warnings and Precautions (5) and Adverse Reactions (6)]. Data *Animal Data* In studies with Han-Wistar rats, higher mortality was observed in pups of lactating dams receiving iloprost intravenously at 1 mg/kg daily. In Sprague-Dawley rats, higher mortality was also observed in nursing pups at a maternally toxic oral dose of 250 mg/kg/day of iloprost clathrate (13% iloprost by weight). In rats a passage of low levels of iloprost or metabolites in to the milk was observed (less than 1% of iloprost dose given intravenously). No disturbance of post-natal development and reproductive performance was seen in animals exposed during lactation.

（2020年3月10日時点）

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

B3（2019年11月）	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

（2020年3月10日時点）

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.7 小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出　　典	記載内容
欧州の添付文書 （2019年10月）	Special populations *Paediatric population* The safety and efficacy of Ventavis in children aged up to 18 years have not been established. No data from controlled clinical trials are available.
米国の添付文書 （2019年12月）	8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Safety and efficacy in pediatric patients have not been established.

その他の関連資料

■追加のリスク最小化活動に関連する資材： 患者向け資材：ベンテイビス®を吸入される患者さんへ

https://www.ventavis.jp/ja/doctor/product/material/

医薬品リスク管理計画（RMP）

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

A guide for Patients Starting Ventavis

ベンテイビス®を吸入される患者さんへ

監修：久留米大学医学部 内科学講座 心臓・血管内科部門／久留米大学病院循環器病センター 准教授
田原 宣広 先生

PHILIPS 株式会社フィリップス・ジャパン　バイエル

2020年4月改訂

医療機関連絡先

PN 1127568/200301 R6-W
(202004) VEN-1.0(II/HH)

PP-VEN-JP-0146-24-03
資材記号 VEN200702

目　次

肺動脈性肺高血圧症とは …… 3
肺高血圧症による肺と心臓への影響 …… 4
肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療について …… 5
ベンテイビス®について …… 6
ベンテイビス®の吸入について …… 7
ベンテイビス®を安全に吸入するために …… 8
ベンテイビス®の副作用 …… 9
日常生活で気をつけていただきたいこと …… 9
I-neb AADネブライザ（I-neb）を用いたベンテイビス®の吸入方法 …… 10
よくある質問 ベンテイビス®の吸入について …… 22
問い合わせ先 …… 23

2

肺動脈性肺高血圧症とは

肺動脈の圧力が高くなる病気をまとめて肺高血圧症と呼びますが、
その原因により大きく5つに分けられます。
そのうちの一つである
肺動脈性肺高血圧症（PAH：pulmonary arterial hypertension）は、
右側の心臓（右心室）から肺へ血液を送る血管（肺動脈）が狭くなるために
血液の流れが悪くなり、肺動脈の圧力が高くなる病気です。
PAHは、左側の心臓（左心室）から全身に血液を送り出す時に、
腕の血管などにかかる圧が高くなる生活習慣病による高血圧とは異なる病気です。

ベンテイビス®は、このPAHの治療に用いられるお薬です。

3

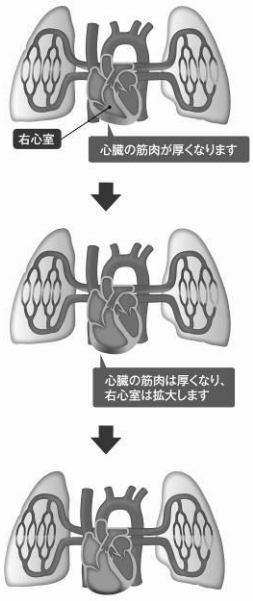
肺高血圧症による肺と心臓への影響

❶
肺高血圧症が進行すると、
肺だけでなく、心臓にも影響を
及ぼすようになります。

❷
肺動脈圧が上昇した状態で、
肺に十分な血液を送るためには、
心臓の右心室がより強い力で
血液を押し出さなければなりません。
そのため、右心室の筋肉は
厚くなります（右室肥大）。

❸
このような状態が続くと、
右心室の収縮力が弱くなり、
拡大したままで縮むことが
できなくなります（右心拡大）。

❹
やがては、右心室の機能自体が
低下する右心不全に至り、
肺に十分な血液を送り出すことが
できなくなります。
その結果、全身の酸素不足、
血液不足が起こり、
様々な症状が現れます。



4

肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療について

PAHの治療は、薬による治療、酸素吸入による治療、肺移植などがあります。
患者さんの状態によって治療方法が異なります。

●PAHの主な治療方法

治療方法	治療の内容
薬による治療	【肺血管拡張薬】 肺血管拡張薬は、狭くなった血管の内腔を拡張し、 肺の血圧を下げる薬です。 肺血管拡張薬を使用することにより、 心臓と肺の負担が軽減されます。 肺血管拡張薬には、 経口薬、吸入薬、注射薬があります。 【抗凝固薬】 抗凝固薬は血液が固まることを防ぐ薬です。 PAHの患者さんは、肺動脈の末梢に 血液の塊（血栓）ができやすいため、 抗凝固薬を使用することがあります。
酸素吸入による治療	酸素を十分に取り込めない患者さんは、 肺の血管が収縮するため、 酸素を吸入する治療を行います。
肺移殖	薬や酸素による治療を最大限に行っても、 治療の効果が得られず 病状が進行する患者さんに対して 肺移植が検討されます。

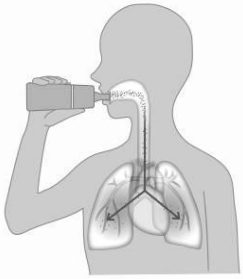
5

ベンテイビス®について

ベンテイビス®はPAH患者さんに対する治療薬で、
吸入により使用します。

ベンテイビス®の有効成分「イロプロスト」は
肺動脈を広げる作用があります。肺動脈の血管を広げることで
肺動脈の血圧を下げ、肺の血流を増やし、
体内への酸素供給を改善して、呼吸を楽にします。

ベンテイビス®は、吸入という新しい使い方のお薬です。
経口薬（飲み薬）は、体の中で吸収されたあと、
薬の有効成分が血液によって体の中を循環し、
肺動脈に到達します。
一方、吸入薬は、肺から直接、
肺動脈に薬の有効成分を到達させることができるため、
少ない量で患部にいきわたり、
効果も早く現れると考えられています。



6

ベンテイビス®の吸入について

ベンテイビス®の吸入には、
I-neb AADネブライザ（吸入器）を使用します。
この小冊子をよく読んで、I-neb AADネブライザの使い方や
ベンテイビス®の吸入の仕方を確認しましょう。
実際に吸入する際には医師の指導に従ってください。

成人の通常の吸入量および吸入回数

1回2.5または5.0μgを1日6~9回吸入します。
●吸入する量は、医師が効果や安全性を確認して決定しますので、
　医師の指導に従ってください。

ベンテイビス®を吸入する際の注意点

●ベンテイビス®を吸入以外の方法で使用しないでください。
●吸入後、次の吸入までに少なくとも2時間以上あけてください。
●吸入量と吸入回数は医師の指導に従ってください。

7

ベンテイビス®を安全に吸入するために

次のような方は、ベンテイビス®による治療を受けることができません。
いずれかに該当する方は、治療を受ける前に、必ず担当の医師に伝えてください。

- ベンテイビス®の成分に対し、以前に過敏症（発疹、かゆみなど）の症状が出たことがある方。
- 出血している方、出血するリスクが高いといわれている方（消化管潰瘍の治療を受けている方など）。
- 肺静脈閉塞性疾患を有する肺高血圧症の方。
- 重度の心機能障害のある方。
- 6か月以内に心筋梗塞を発症した方。
- 3か月以内に脳血管障害を発症した方。

以下に該当する方は、使用する際に特別な注意が必要になることがあります。
いずれかに該当する方は、治療を受ける前に、必ず担当の医師に相談してください。

- 急性気管支炎、急性肺感染症、慢性閉塞性肺疾患または重度の気管支ぜんそくなど気道の病気がある方。
- 低血圧の方。
- 過去に失神を起こしたことのある方。
- 透析を受けている腎不全の方、または腎臓に障害がある方。
- 肝臓に障害がある方。
- 妊娠している方、または妊娠している可能性のある方。
- 授乳中の方。
- 現在、他の薬を服用中の方。

お互いに作用を強めたり、弱めたりする可能性がありますので、
市販薬も含め現在使用中の薬がある方は、医師または薬剤師に伝えてください。

8

ベンテイビス®の副作用

ベンテイビス®のおもな副作用として、以下の症状が出ることがあります。

・から咳　・頭痛　・潮紅　・顎痛
・ほてり　・悪心　・下痢　・咽喉刺激感
・血圧低下　・めまい　・腹部不快感　など

まれに起こる重大な副作用として
出血、気管支けいれん、過度の低血圧や失神などの症状が現れることがあります。

このような症状に気づいた時は、担当の医師または薬剤師に相談してください。
これ以外でも、気になる症状がある場合には、
どんなことでも医師または薬剤師に相談してください。

日常生活で気をつけていただきたいこと

- 新しく他の薬を使用すると、ベンテイビス®の効果が強まったり、弱まったりすることがあります。他の薬を新たに使用する場合は、必ず事前に医師または薬剤師に相談してください。
- 副作用により、めまいが起こることがあります。
高所での作業や自動車の運転などには十分注意してください。
- 妊娠を希望されている方は必ず医師に相談してください。
また、ベンテイビス®を使用中に妊娠した場合はすぐに医師に伝えてください。
- ベンテイビス®は、乳幼児や子どもの手の届かない場所に、直射日光、高温、湿気を避けて保管してください。

9

I-neb AADネブライザ（I-neb）を用いたベンテイビス®の吸入方法

I-nebを用いた吸入方法（動画）はこちらをご覧ください。

**I-nebは携帯型のネブライザ（吸入器）です。
患者さんひとりひとりの呼吸パターンに合わせて
薬液が噴霧され、薬液が効率的に肺に届きます。**

I-nebの詳しい説明については、
「I-neb AADネブライザの添付文書および取扱説明書」を
参照してください。

吸入の前に用意するもの

●I-neb AADネブライザ（I-neb）

10

●ベンテイビス®

ベンテイビス®の吸入量について

ベンテイビス®の吸入量により、I-neb AADネブライザで
使用するディスクと薬液槽の種類が異なります。
ベンテイビス®の吸入量については医師の指示に従ってください。

2.5μgを吸入する場合

5.0μgを吸入する場合

I-nebを使用する前に、確認してください。

1 バッテリーは充電されていますか?
バッテリー表示の線が2本以下になっていたら、充電してからご使用ください。

2 ディスクが本体に挿入されていますか?
ディスクが本体に挿入されていないと、動作しません。
一度挿入されたディスクは、医師の指示がない限り、取り外さないようにしてください。

3 マウスピース、薬液槽の蓋および薬液槽、薬液ガイドは洗浄されていますか?
初めて使用する場合や長期間使用せずに保管していた後は、マウスピース、薬液槽セット、
薬液ガイドを洗浄し乾燥してからご使用ください。
洗浄の方法については、「週に1回のお手入れ」（P21）をご参照ください。

11

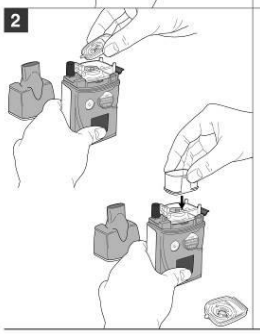
I-neb AADネブライザ（I-neb）を用いたベンテイビス®の吸入方法

吸入の準備

1

薬液槽を本体の上から差し込み、
時計回り（右方向）に回し、
固定して取り付けます。

2

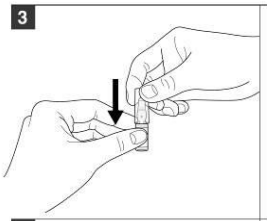


I-nebを平らなところに置いて、
薬液槽の蓋を取り外します。

次に、薬液ガイドの上部を持って、
薬液槽の上に置きます。

12

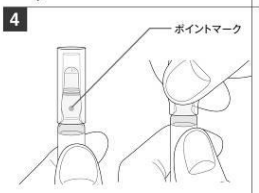
3



アンプルの先端部分に
薬液が溜まっていたら下に落とします。

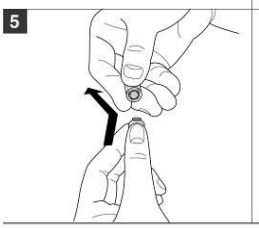
アンプルの先端部分を
アンプルカッターに差し込みます。

4



アンプルカッターの上から、
アンプルのポイントマークを確認し、
ポイントマークの真上に
親指が来るように
アンプルカッターを持ちます。

5



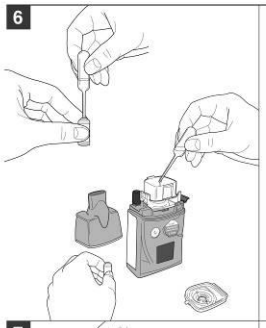
アンプルカッターをポイントマークと
反対方向にたおしながら折ります。

13

I-neb AADネブライザ（I-neb）を用いたベンテイビス®の吸入方法

吸入の準備

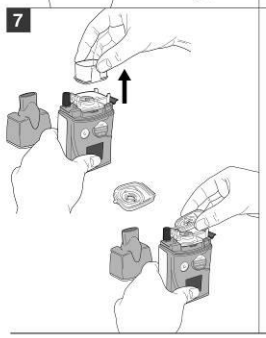
6



必ずスポイトを使用して、
アンプル内のベンテイビス®の薬液を
すべて*、薬液ガイドの中央に
ゆっくり注入します。

＊ベンテイビス®は毎回の吸入ごとに
新しいアンプルを使用し、
薬液の全量を入れてください。
薬液槽の中央部分が満たされたあと、
残りの薬液が周りの部分に流れ出ますが、
問題ありません。

7

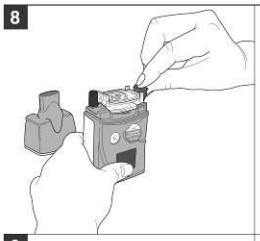


本体を片方の手で支えながら、
ゆっくりと薬液ガイドを取り外します。
次に、薬液槽の蓋を
薬液槽に取り付けます*。

＊この時、指が薬液に触れないように注意して
ください。

14

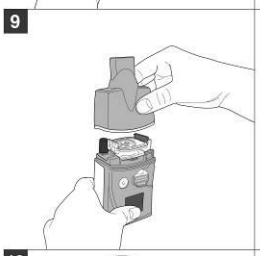
8



薬液槽のホルダー*をパチンと
音がするまでしっかりと固定します。
蓋がしっかり閉まっていることを
確認してください。

＊薬液槽のホルダー：薬液槽の右側面の色の
ついた部分

9

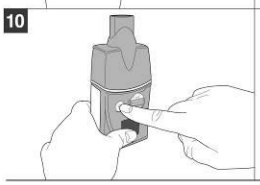


マウスピースを
カチッと音がするまで差し込み、
本体に取り付けます。

これで吸入する準備ができました*。

＊薬液が漏れることがありますので、薬液槽に
薬液を入れたままでI-nebを持ち運ばない
でください。

10



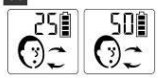
I-nebの電源ボタンを押します。
液晶画面にスタートアップ画面が
現れるまでお待ちください。

15

I-neb AADネブライザ（I-neb）を用いたベンテイビズ®の吸入方法

吸入方法

11



スタートアップ画面には、吸入量*が表示されます（2.5μgなら25、5.0μgなら50と表示されます）。

＊ベンテイビズ®の吸入量は医師の指示に従ってください。

12

I-nebの液晶画面が下向きになるように、I-neb本体を横向き（水平）に持ちます*。

持ち方の注意点
I-nebが斜めにならないように注意してください。

ポイント
持ち方が違うと、正しく吸入することができません。

＊I-nebを持つ角度が水平ではない場合、呼吸をした時に短いブザー音が4回鳴ります（この時、液晶画面に右図が表示されます）。持ち方を確認してください。

コード66

13

マウスピースを唇で隙間なく挟み、周りから息が漏れないようにして*、ゆっくりと口で息を吸ったり吐いたりします。

＊この時、鼻で呼吸しないようにしてください。慣れないうちは、鼻をつまんで息をしてみましょう。口で息をしていることが確認できたら、鼻から手を離して息を続けます。

14

何回か息をした後にI-nebから薬液が噴霧されます。
薬液が噴霧され始めると、
息をするたびに本体が振動します。
薬液の噴霧が終わると本体の振動が止まりますが、
終了のブザー音が聞こえるまで吸入を続けてください。
吸入には通常、4～10分かかります*。

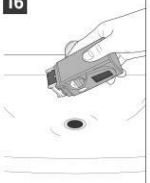
ポイント
吸入中はできるだけゆっくりと、
大きく息を吸ったり吐いたりするように心がけましょう。

＊I-nebは患者さんの呼吸パターンに合わせて噴霧を行うため、吸入時間は吸入ごとに変化する場合があります。吸入時間は通常、4～10分程度ですが、在宅酸素療法（HOT）をご使用の方や呼吸状態により10分以上かかる場合があります。

15

ブザー音が鳴ると、液晶画面には
左図のような笑顔の絵が現れます。
その後、自動的にI-nebのスイッチが切れます。

16



マウスピースと薬液槽の蓋を外し、
液晶画面を下に向けながら本体を傾け、
残った薬液を流しなどに捨ててください。

その後、I-nebのお手入れをします。
お手入れの仕方は、P20～21をご参照ください。

ポイント
毎回の吸入ごとに、必ず、薬液槽に残った
薬液を捨てて、お手入れをしてください。

I-neb AADネブライザ（I-neb）を用いたベンテイビズ®の吸入方法

吸入の一時停止

- 口からマウスピースを離すことで、吸入をいつでも一時停止することができます。
- 2分以上吸入を再開しなかった場合、一時停止モードになり、液晶画面が左図のように点滅します。
- 吸入を再開する場合には、再びマウスピースをくわえて呼吸を始めてください。

※10分以内に吸入を再開しなかった場合、自動的に電源が切れ、その後吸入を続けることはできません。吸入を終了し、通常通りI-nebのお手入れをしてください。

吸入時の注意

- 毎回の吸入ごとに新しいアンプルを使用し、吸入の直前に開封してください。
- 吸入後、I-nebの中に残った薬液はすべて捨ててください。
- 薬液を薄めたり、他の薬と混ぜたりしないでください。
- 薬液が皮膚についたり、目に入らないように注意してください。皮膚についたり目に入ったりした場合には、速やかに水で洗い流してください。その後、異常がみられた場合には医師に相談してください。
- 吸入するときは、十分に換気をしてください。
- I-nebを使用する場合には、1.2メートル以内に携帯電話などの電波を発する機器が無いことを確認してください。
- I-nebの本体に液体がかかった場合は、清潔な湿った布で拭き取ってください。
- I-neb本体を水の中に入れたり、水道の流水をかけたりしないでください。
- 食器洗い機は使用しないでください。

I-nebのエラー表示

エラーコード：エラー内容	液晶画面の表示	対処法
コード11： スタートアップエラー	11	I-nebを平らなところでまっすぐに立てます。 I-nebの電源ボタンを押し続けて スタートアップ画面が出るまで待ち、リセットします。 その後、通常通り吸入を始めてください。 （コード11は何もしなければ10分間表示され、電源ボタンを5秒間押し続けると消えます。それでも表示が消えない場合は、P23の「株式会社フィリップス・ジャパン お客様コールセンター」に連絡してください。）

エラーコード：エラー内容	液晶画面の表示	対処法
コード22： I-nebにディスクが挿入されていない/ディスクの使用期限が切れている/ディスクが読み取れていない/電気製品が近くにあり作動に影響している　など	22	I-nebを平らなところでまっすぐに立てます。 ディスクが所定の位置に正しく挿入されているかを確認します。 ディスクを一旦取り出して再度挿入するか、 ディスクを交換します。 周囲に電気製品がある場合には、電源を切るか、 離れた場所に移動します。 それでも表示が消えない場合は、 I-nebの電源ボタンを押し続けて スタートアップ画面が出るまで待ち、リセットします。 その後、通常通り吸入を始めてください。 （コード22は何もしなければ10分間表示されますが、電源ボタンを5秒間押し続けると消えます。）
コード33： I-nebのメンテナンスが必要です	33	コード33が画面に表示された後も通常通り使用できますが、 30日間以内にメンテナンスを行う必要があります。 I-nebのメンテナンスについては、P23の 「株式会社フィリップス・ジャパン お客様コールセンター」に連絡してください。
コード44： メモリー不良	44	I-nebの電源ボタンを押し続けて スタートアップ画面が出るまで待ち、リセットします。 その後通常通り吸入を始めてください。 （コード44は何もしなければ10分間表示されますが、電源ボタンを5秒間押し続けると消えます。）
コード55： 吸入開始時、薬液槽に薬液が入っていません	55	I-nebを平らなところでまっすぐに立て、 P12～15の「吸入の準備」に従って 薬液槽に薬液を入れてください。 その後、電源ボタンを押し続けてスタートアップ画面が 出てくるまで待ち、リセットして、再度吸入を始めてください。 （コード55は何もしなければ10分間表示されますが、電源ボタンを5秒間押し続けると消えます。）
コード66： I-nebを持つ角度が正しくありません	66	液晶画面が下向きになるように、 I-neb本体を横向き（水平）に持ちます。 I-nebの持ち方についてはP16「吸入方法」の 12をご確認ください。

対処法を行ってもエラー表示が解消されない場合には、P23の「株式会社フィリップス・ジャパン お客様コールセンター」に連絡してください。

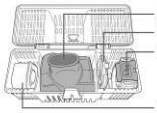
I-neb AADネブライザ（I-neb）を用いたベンテイビス®の吸入方法

I-nebのお手入れ

ポイント　I-nebを正しくご使用いただくために、ご使用後は忘れずにお手入れをしてください。

薬液槽の蓋には5,000個以上の小さな穴が開いたメッシュがついています。
これらの穴がふさがっていると、正しい吸入ができなくなりますので、定期的なお手入れが重要です。
お手入れの際は、水道水（軟水）か蒸留水を使用してください。
※硬水を使用するとメッシュが詰まってしまうことがあるため使用しないでください。
※硬水を使用する場合は、沸騰させて冷ました水をご使用ください。

毎回のお手入れ　マウスピース、薬液槽の蓋、薬液槽、薬液ガイド



取り外した各パーツを、洗浄用バスケットの所定の位置に入れます。

温水を入れた容器に食器用液体洗剤を3滴入れ、この溶液の中でバスケットを前後に動かして洗います。
その後、水道水（軟水）か蒸留水ですすぎます。
※薬液槽の蓋のメッシュは壊れやすいので直接流水にあてないでください。

洗浄用バスケットを振って余分な水気を切り、パーツを自然乾燥させます。
外出先などで、お手入れができない場合でも毎回、水洗いをするようにしてください。

20

週に1回のお手入れ　マウスピース、薬液槽の蓋、薬液槽、薬液ガイド

洗浄用バスケットの所定の位置に、各パーツを入れます。
鍋に、水道水（軟水）または蒸留水と3滴の食器用液体洗剤を入れ、洗浄用バスケットを入れます。
この時、洗浄用バスケットが全て水をかぶるようにご注意ください。
鍋の水を沸騰させて、沸騰した状態で、10分間煮沸洗浄します。
水道水（軟水）または蒸留水ですすぎます。
洗浄用バスケットを振って余分な水気を切り、パーツを自然乾燥させます。
ヤケドにご注意ください。

パーツの交換　マウスピース、薬液槽の蓋、薬液槽、薬液ガイド

マウスピース、薬液槽の蓋、薬液槽、薬液ガイドは6か月ごとに新しいものに交換します。
古いパーツは捨ててください。

廃棄方法

- 薬液の入っていたアンプルや6か月を経過したマウスピース、薬液槽の蓋、薬液槽、薬液ガイドなどは、一般廃棄物（一般のごみ）として捨てることができます。
- 薬液の入っていたアンプルは切り口が鋭利なので、捨てる際に十分注意してください。近隣の方やごみ・資源収集の自治体職員がけがをしないよう、配慮をお願いします。

注：廃棄方法は、各自治体の決まりに従ってください。

21

よくある質問　ベンテイビス®の吸入について

Q1 吸入するのを1回忘れてしまいました。どうしたら良いですか？

A 吸入し忘れに気づいたあと、吸入操作ができる状況になった時点で、なるべく早く吸入し、その後は2時間以上の間隔をあけて、決められた回数まで吸入してください。1日の終わり（就寝前）までに決められた回数を吸入できなかった場合は、次の日から改めて、決められた回数を吸入するようにします。

Q2 ベンテイビス®はいつ吸入するのが良いですか？

A 朝起きてから夜寝るまでの間で、いつ吸入してもかまいません。ただし、吸入と吸入の間は2時間以上あけるようにして、病院で指示された、1日の吸入回数を守るようにしましょう。
日常生活では、吸入する大まかな時間帯を決めておくと、吸入のし忘れを防ぐことができるかもしれません。例えば、1日6回吸入する場合には、朝起きた時と夜寝る前に吸入し、残りの4回を午前中、昼食後、午後、夕食前などのタイミングで吸入することもできます。2時間以上の間があいていれば、吸入時間が多少前後しても問題ありませんので、ご自身の生活パターンにあった吸入のタイミングをみつけてみてください。

Q3 吸入の途中で疲れてしまい、吸入を続けられません。どうしたら良いですか？

A 口からマウスピースを離すことで、吸入をいつでも一時停止することができます。少し休んでから吸入を再開する場合には、再びマウスピースをくわえて呼吸を始めてください（P18「吸入の一時停止」参照）。

Q4 家以外の場所（外出先、仕事場など）でベンテイビス®を吸入したいのですが？

A お出かけ前に、I-nebを完全に充電するようにしましょう（I-nebを完全に充電すると約40回分の吸入が可能です）。ベンテイビス®の吸入にはいくつかの吸入操作が必要です。外出先では、なるべく落ち着いて吸入操作ができる場所を見つけましょう。

Q5 家以外の場所（外出先、仕事場など）でのお手入れはどのようにすれば良いですか？

A 外出先ではマウスピース、薬液槽の蓋、薬液槽、薬液ガイドを水道水で軽く水洗いしてください。なお、帰宅後はP20「毎回のお手入れ」のとおり洗浄してください。

22

問い合わせ先

I-nebの操作方法やトラブルについては、下記までお問い合わせください。

株式会社フィリップス・ジャパン　お客様コールセンター
フリーダイヤル
0120-48-4159
受付時間：7:00～22:00（休業日無し（365日対応））

I-neb AADネブライザ
医療機器販売名「I-neb AADネブライザ」
製造販売届出番号「13B1X00221000092」

ベンテイビス®のお薬については、下記までお問い合わせください。

バイエル薬品株式会社　くすり相談
フリーダイヤル
0120-106-398
＊フリーダイヤルがご利用いただけない場合：**06-6133-7555**
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く）

そのほか気になることがあれば、かかりつけの医療機関にご相談ください。

23

バイエル薬品株式会社 医療関係者向け情報サイト バイエルファーマナビ
https://pharma-navi.bayer.jp

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://byl.bayer.co.jp/
［コンタクトセンター］
0120-106-398
<受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

PP-VEN-JP-0171-22-05
(202006) VEN-0.2 (KO/HH)
資材記号 VEN200402