

貯法：室温保存  
使用期限：外箱に表示劇薬  
処方箋医薬品<sup>※</sup>プロスタグランジン<sub>2</sub>誘導体制剤ベンテイビス<sup>®</sup>吸入液10 $\mu$ g

(イロprost吸入液)

VENTAVIS<sup>®</sup> inhalation solution 10 $\mu$ g

D4

**■ 禁忌**(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)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.]
- (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.]
- (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.]

**■ 組成・性状**

販売名	ベンテイビス吸入液10 $\mu$ g
成分・含量	1アンプル(1mL)中、イロprost 0.010mg含有
添加物	トロメタモール、エタノール、塩化ナトリウム、pH調整剤
色・性状	無色～微黄色澄明の液
pH	7.7～8.5

**■ 効能・効果**

肺動脈性肺高血圧症

**効能・効果に関連する使用上の注意**

- (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。
- (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。

**■ 用法・用量**

通常、成人にはイロprostとして初回は1回2.5 $\mu$ g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5.0 $\mu$ gに増量して1日6～9回吸入する。1回5.0 $\mu$ gに忍容性がない場合には、1回2.5 $\mu$ gに減量する。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

- (1)本剤を吸入以外の経路で投与しないこと。
- (2)吸入間隔は少なくとも2時間以上あけること。
- (3)本剤の吸入にはI-neb AADネブライザを使用すること。 [「適用上の注意」の項参照]
- (4)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ので、1回2.5 $\mu$ g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5.0 $\mu$ g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。 [「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

- (5)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、排泄が遅延するおそれがあるので、1回2.5 $\mu$ g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5.0 $\mu$ g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。 [「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

**■ 使用上の注意****2. 慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)

- (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.]
- (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.]
- (3)肝障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
- (4)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) [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

**2. 重要な基本的注意**

- (1)本剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2)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。
- (3)本剤の吸入により失神が発現することがあるので観察を十分に行うこと。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。特に失神の既往歴のある患者では、大きい負荷となる労作等を避けること。
- (4)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。

**3. 相互作用**

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤・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 <sub>1</sub> 、E <sub>2</sub> 、I誘導体制剤等	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。

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ので, 観察を十分に行い, 注意すること.	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		

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
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

#### 4. 副作用

国内第Ⅲ相試験において, 本剤が吸入投与された27例中, 21例(77.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた. 主な副作用は頭痛11例(40.7%), 咳嗽5例(18.5%), 低血圧4例(14.8%), 浮動性めまい3例(11.1%), 潮紅3例(11.1%), ほてり3例(11.1%), 腹部不快感3例(11.1%)等であった.

海外第Ⅲ相試験において, 本剤が吸入投与された132例中, 96例(72.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた. 主な副作用は咳嗽44例(33.3%), 頭痛36例(27.3%), 潮紅25例(18.9%), 顎痛19例(14.4%), ほてり10例(7.6%), 悪心9例(6.8%)等であった.

(承認時)

副作用の発現頻度は国内及び海外第Ⅲ相試験に基づく. それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした.

##### (1) 重大な副作用

- 1) 出血(頻度不明): 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ので, 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. また, 抗凝固剤を併用している患者では, 鼻出血(1.9%)及び咯血(1.3%)等があらわれやすいので, 注意すること.
- 2) 気管支痙攣(頻度不明): 気管支痙攣があらわれ, 致死的な場合もあるので, 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.
- 3) 過度の血圧低下(頻度不明): 過度の血圧低下があらわれ, 致死的な場合もあるので, 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.
- 4) 失神(3.1%): 失神があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 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.
- 5) 血小板減少症(頻度不明): 血小板減少症があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと.
- 6) 頻脈(1.3%): 頻脈があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと.

##### (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には, 必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと.

	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		

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているので, 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.

#### 6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので, 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. [使用経験が少ない. また, 動物実験(ラット)<sup>1,2)</sup>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. 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<sup>3)</sup>における曝露量は, ヒトの1日最大曝露量(最高臨床用量5.0 $\mu$ g 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.]
- (2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること. [動物実験(ラット)<sup>4)</sup>で単回静脈内投与時に乳汁中に少量(投与量の1%未満)移行することが報告されている.]

#### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない. [使用経験が少ない.]

#### 8. 過量投与

徴候と症状: 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.

処置: 特異的な解毒剤は知られていない. 患者の状態を観察し, 休薬や症状に応じた適切な処置を行うこと.

#### 9. 適用上の注意

##### (1) 投与方法

ネブライザは機種により性能, 噴霧特性が異なるため, 本剤の吸入にはI-neb AADネブライザを使用すること. 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) 吸入時

吸入時には, 下記の点に注意すること.

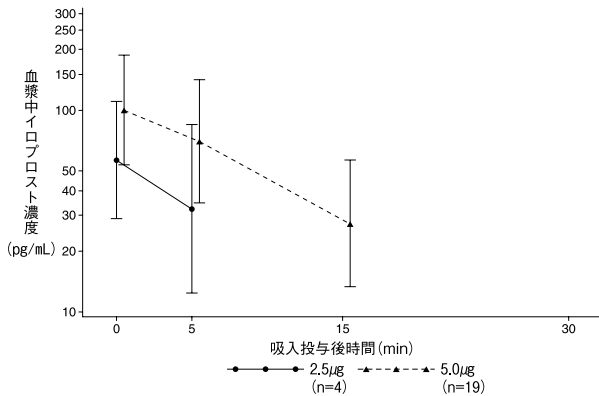
- 1) 吸入ごとに新しいアンプル全量を使用直前にネブライザに移し, 4~10分かけて吸入し, 吸入後ネブライザ内に残った液は捨てること.
- 2) 本剤の希釈又は他剤との混合は避けること.

3) 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。

## ■ 薬物動態

### 1. 血漿中濃度

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



日本人肺動脈性肺高血圧症患者に本剤2.5及び5.0 $\mu\text{g}$ を1日6～9回で12週間吸入投与した際の血漿中イロprost濃度推移(幾何平均値/幾何標準偏差)

日本人肺動脈性肺高血圧症患者に本剤2.5及び5.0 $\mu\text{g}$ を1日6～9回で12週間吸入投与した際のイロprostの薬物動態学的パラメータ(幾何平均値/幾何CV%)

投与量 (例数)	Cmax (pg/mL)	tmax* (min)	AUC (pg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (min)
2.5 $\mu\text{g}$ (n=4)	56.7/74.8	5.5 (3-14)	25.0/49.1 <sup>注1)</sup>	9.12/9.58 <sup>注1)</sup>
5.0 $\mu\text{g}$ (n=19)	101/68.5	9.0 (6-13)	45.9/30.5 <sup>注2)</sup>	8.16/37.3 <sup>注2)</sup>

※：吸入開始後の時間，中央値(範囲)

注1) n=2

注2) n=9

### 2. 吸収・分布・排泄(外国人での成績)

健康被験者に1及び3 ng/kg/minで45分間単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積は0.7～0.8L/kgであった。また、血漿中イロprostの消失は2相性であり、 $\alpha$ 相及び $\beta$ 相の消失半減期はそれぞれ約3～4分及び約20～26分であった。クリアランスは約20mL/min/kgであった<sup>6)</sup>。

健康被験者に<sup>3</sup>H-標識体を2 ng/kg/minで4時間静脈内投与したとき、投与後7日間に回収された総放射能は投与量の81%であり、その内訳として68%が尿中に、12%が糞中に排泄された<sup>7)</sup>。

### 3. 代謝

外国人健康被験者に静脈内投与したとき、イロprostはそのカルボン酸側鎖が主に $\beta$ 酸化を受け、未変化体としては排泄されなかった。主要代謝物は、薬理活性のないテトラノール体及びそのグルクロン酸抱合体であった。

*In vitro*での試験結果から、イロprost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<sup>8)</sup>。

### 4. 蛋白結合率

イロprost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%はアルブミンであった<sup>9)</sup>。

### 5. 肝機能障害(外国人での成績)

肝機能障害患者に1 ng/kg/minで60分間単回静脈内投与したとき、全身クリアランスは健康成人と比較して約1/2の10mL/min/kgに減少した<sup>10)</sup>。

### 6. 腎機能障害(外国人での成績)

中等度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス30mL/min以上60mL/min未満)、重度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス30mL/min未満)及び透析患者に1 ng/kg/minで60分間単回静脈内投与したときの全身クリアランスはそれぞれ20、16及び5 mL/min/kgで、中等度の腎機能障害患者は健康被験者(約20mL/min/kg)と類似していたが、重度の腎機能障害患者ではやや低下し、透析患者では顕著に低下した<sup>11)</sup>。

### 7. 薬物相互作用試験(外国人での成績)

#### (1) アセチルサリチル酸

健康被験者においてアセチルサリチル酸10～300mgの反復経口投与は、イロprost 0.5～2 ng/kg/minで1時間静脈内投与後の薬物動態に影響を及ぼさなかった<sup>12)</sup>。

#### (2) ジゴキシン

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

#### (3) ニフェジピン

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

#### (4) 硫酸メピンドロール

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

#### (5) ペントキシフィリン

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

#### (6) カプトプリル

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

#### (7) ジルチアゼム

肺高血圧症患者においてジルチアゼム60～720mgの併用投与は、イロprost 0.5～10ng/kg/minの最大耐量で15分間静脈内投与したときの薬物動態に影響を及ぼさなかった<sup>15)</sup>。

## ■ 臨床成績

### 1. 国内データ

#### 第Ⅲ相試験

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

長期継続投与期に移行した22例における最終来院時での6分間歩行距離のベースラインからの変化量の平均値は38.6mであった<sup>3)</sup>。

有効性評価項目のベースラインから12週後の変化

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

注1) 吸入後の最良値、ベースライン時と12週後のみ測定

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

2. 外国データ

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

有効性評価項目のベースラインから12週後の変化

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

注1) 複合エンドポイント(以下の3つの基準をすべて満たす被験者の割合)

- 第12週の6分間歩行距離がベースラインと比較して10%以上改善
- 第12週のNYHA機能分類がベースラインと比較して1クラス以上改善
- 第12週までの間に肺高血圧症の臨床的悪化又は死亡が認められない

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

注3) 吸入直後の値

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

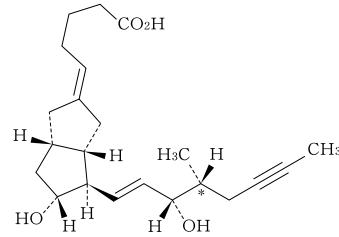
注5) NYHA機能分類のクラスが1段階以上改善した場合は「改善」、変化しなかった場合は「不変」、1段階以上悪化した場合は「悪化」と分類した。

■ 薬効薬理

プロスタグランジン<sub>I<sub>2</sub></sub>と同様に、イロプロストは血管平滑筋及び血小板のプロスタグランジン<sub>I<sub>2</sub></sub>受容体を介して、アデニレートシクラーゼを活性化し、細胞内cAMP産生を促進させることにより、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を示す。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



及びC\*位エピマー

一般名: イロプロスト(JAN)

化学名: (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

分子式: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 360.49

性状: 本品は油状の物質である。

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

■ 承認条件

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・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。

■ 包装

吸入液 アンプル 1mL×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]

■ 主要文献

- 1) Poggel, HA. et al.: バイエル薬品社内資料[ラット胚・胎児発生に関する試験] (1987)
- 2) Schuh, W. et al.: 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] (1987)
- 3) Wakefield, AE. et al.: 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] (1998)
- 4) Hildebrand, M.: バイエル薬品社内資料[ラットにおける薬物動態に関する試験] (1995)
- 5) Nikkho, S.: バイエル薬品社内資料[肺動脈性肺高血圧症患者における国内第Ⅲ相試験] (2014)
- 6) Krause, W. et al.: バイエル薬品社内資料[健康被験者における第Ⅰ相試験] (1984)
- 7) Krause, W. et al.: バイエル薬品社内資料[健康被験者におけるマスバランス試験] (1986)
- 8) Schultze-Mosgau, M. et al.: バイエル薬品社内資料[In vitro薬物動態(代謝)試験] (2002)
- 9) Krause, W. et al.: バイエル薬品社内資料[In vitro血漿蛋白結合試験] (1980)
- 10) Hildebrand, M. et al.: バイエル薬品社内資料[肝機能障害患者における単回静脈内投与試験] (1989)
- 11) Hildebrand, M. et al.: バイエル薬品社内資料[腎機能障害患者における単回静脈内投与試験] (1988)
- 12) Kraus, Ch. et al.: バイエル薬品社内資料[健康被験者におけるアセチルサリチル酸との薬物相互作用試験] (1994)
- 13) Rohban, Th. et al.: バイエル薬品社内資料[末梢動脈閉塞性疾患患者におけるジゴキシンとの薬物相互作用試験] (1993)

- 14) Gruschinske, P. et al. : バイエル薬品社内資料[健康被験者におけるニフェジピン, 硫酸メビンドロール及びベントキシフィンとの薬物相互作用試験] (1989)
- 15) Williams, J. et al. : バイエル薬品社内資料[肺高血圧症患者におけるカルシウム拮抗薬との薬力学的相互作用試験] (1992)
- 16) Zurdel-Dillinger, S. et al. : バイエル薬品社内資料[健康被験者におけるカプトプリルとの薬物相互作用試験] (1988)
- 17) Nikkho, S. : バイエル薬品社内資料[肺高血圧症患者における海外第Ⅲ相試験] (2001)

#### ■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

#### ■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎0120-106-398