

----- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。-----

新医薬品の「使用上の注意」の解説

プロスタグランジン₂誘導体製剤

劇薬 処方箋医薬品^{注)}

ベンティビス[®]吸入液10 μ g

VENTAVIS[®] inhalation solution 10 μ g

(一般名：イロprost)

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること。

■ 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 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，医師の管理下で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.]

製造販売元（輸入）バイエル薬品株式会社

はじめに

ベンテイビス®吸入液（一般名：イロプロスト）は、ドイツ Bayer HealthCare 社で開発された化学的に安定した合成プロスタグランジン（PG）I₂誘導体制剤です。

本剤は PGI₂ 受容体に結合すると、G タンパク質を介してアデニレートシクラーゼが活性化し、細胞内の環状アデノシン 3', 5' - 一リン酸（cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate : cAMP）産生が促進されることにより、血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を発現します。本剤の吸入後に認められる薬理作用は、肺動脈床の血管拡張に基づくものであり、肺動脈圧や肺血管抵抗の改善効果が認められています。

海外では 1998 年から臨床開発が開始され、2003 年に欧州連合で原発性肺高血圧症を、2004 年に米国で肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）を適応症として承認を受け、2015 年 9 月時点、世界 70 ヶ国（又は地域）以上で承認されています。国内では、2014 年 12 月に PAH を適応症として承認申請を行い、2015 年 9 月に製造販売承認を取得しました。

本冊子では、ベンテイビス®吸入液のご使用に際しての注意事項を「使用上の注意」の各項目に沿って解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

なお、本剤の使用に際しましては、添付文書、インタビューフォームも併せてご参照下さい。

目 次

■ 効能・効果	1
■ 効能・効果に関連する使用上の注意	1
■ 用法・用量	2
■ 用法・用量に関連する使用上の注意	2
■ 禁忌（次の患者には投与しないこと）	5
■ 使用上の注意	7
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	7
2. 重要な基本的注意	9
3. 相互作用	11
併用注意（併用に注意すること）	11
4. 副作用	12
(1) 重大な副作用	13
(2) その他の副作用	16
5. 高齢者への投与	20
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	21
7. 小児等への投与	23
8. 過量投与	23
9. 適用上の注意	24

■ 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。

【解説】

WHO 機能分類クラス I [肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版) WHO 肺高血圧症機能分類 参照] 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ことを注意喚起するために記載しました。

WHO 肺高血圧症機能分類 [肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版)]

表 5 肺高血圧症機能分類 (抜粋)

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

(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 (pulmonary arterial hypertension: PAH) の治療は進歩しており、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討する必要があるために設定しました。

■ 用法・用量

通常、成人にはイロプロストとして初回は1回 $2.5\mu\text{g}$ 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 $5.0\mu\text{g}$ に増量して1日6~9回吸入する。1回 $5.0\mu\text{g}$ に忍容性がない場合には、1回 $2.5\mu\text{g}$ 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。

【解説】

本剤は吸入用製剤であるため、それ以外の経路で投与しないようにお願いします。

(2) 吸入間隔は少なくとも2時間以上あけること。

【解説】

海外第I相試験において、本剤吸入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 (pulmonary vascular resistance: PVR) は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投与120分後までに投与前値に回復しました。したがって、少なくとも吸入は2時間以上の間隔をあけるように留意して下さい。

(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]

【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、本剤の吸入に適した別売りの I-neb AAD ネブライザを使用して下さい。

「適用上の注意」の項 (24 ページ) 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 μ 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 μ 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]

【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) を対象として本剤を 1ng/kg/min で 60 分間単回静脈内投与した臨床薬理試験¹⁾では、本剤の全身クリアランス (Total clearance: CL) は、年齢でマッチングした健康被験者の値 (21mL/min/kg)²⁾のおよそ 2 分の 1 の 10mL/min/kg でした. そのため、肝機能障害患者における定常状態の本剤の血漿中濃度は、健康被験者と比較して約 2 倍高くなりました.

肝障害のある患者に投与を開始する場合には、肝機能が正常な患者よりも血中濃度が上昇する恐れがあるので、吸入間隔を通常よりも長くあけることを考慮し(吸入回数として最大 1 日 6 回)、患者の状態を観察しながら徐々に吸入間隔を調節して下さい.

「慎重投与」の項 (8 ページ) 参照.

参考文献

- 1) 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)
- 2) 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)

(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 μ 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 μ 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]

【解説】

外国人腎機能障害患者を対象として本剤を 1ng/kg/min で 60 分間単回静脈内投与した薬物動態試験¹⁾では, 非透析患者における全身クリアランス (Total clearance: CL) は 18 \pm 5mL/min/kg であり, 健康被験者を対象とした試験で得られた成績 (約 20mL/min/kg)²⁾とほぼ同様でした. 一方, 透析患者における CL は 5 \pm 2mL/min/kg で, 非透析者と比較して約 3 分の 1 に低下しました. また, クレアチニン・クリアランス (Creatinine Clearance: 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ます.

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, 血漿中からの本剤の CL が低下し, 排泄が遅延するおそれがありますので, 本剤の使用に際しては用法・用量について, 吸入間隔を通常よりも長くあけることを考慮していただきますよう, お願いします.

なお, 上述の腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験の非透析患者データから, 中等度の腎機能障害患者 (CL_{CR} 30mL/min 以上 60 mL/min 未満, n=2) の CL (19.6mL/min/kg) 及び t_{1/2} (約 28 分) は健康成人 (それぞれ, 21.0mL/min/kg, 約 20 分) と差はみられませんでした. 重度の腎機能障害患者 (CL_{CR} 30 mL/min 未満, n=5) では健康成人と比べて CL (15.9mL/min/kg) が低下し, t_{1/2} (約 43 分) が延長する傾向がみられました³⁾.

「慎重投与」の項 (8 ページ) 参照.

参考文献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 医薬食品局審査管理課: 審査結果報告書 (2015)

■ 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

【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で下さい。

(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禁忌としています。

(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（pulmonary veno-occlusive disease, 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招く危険性があるため、禁忌に設定しました。

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 0.1~0.2 人程度の非常に稀な疾患です¹⁾。その臨床症状は、肺水腫を伴い、予後は極めて不良です。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しています。

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ため、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、本剤の投与を中止して下さい。

参考文献

1) 中西宣文ら、日本循環器学会等の合同研究班：肺高血圧症治療ガイドライン（2012年改訂版）

(4) 重度の冠動脈疾患又は不安定狭心症の患者, 6 ヶ月以内に心筋梗塞を発症した患者, 医師の管理下で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 ヶ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, 上記の患者は除外されており, 安全性が確立されていないため禁忌としています。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 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ります。海外での市販後副作用報告¹⁾(2014年3月14日時点)から, 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は9例でした。

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して下さい。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, 異常が発現した時には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行って下さい。

参考文献

1) Schmidt-Ott U: Postmarketing Experience Ventavis (through 14 March 2014) (2014) (バイエル薬品社内資料)

(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】

低血圧の患者では, 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していただき, 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が必要と考えます。

「重大な副作用」の項(14ページ)参照。

(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]

【解説】

外国人肝機能障害患者に本剤を単回静脈内投与した試験で、全身クリアランスが健康成人と比較して約 1/2 に低下しました¹⁾。

肝障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから、設定しました。

「用法・用量に関連する使用上の注意」の項 (3 ページ) 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]

【解説】

透析を受けていない腎機能障害患者に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態は、健康被験者と類似していましたが、透析患者の CL は、約 3 分の 1 へと顕著に低下しました²⁾。腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験の非透析患者データから、中等度の腎機能障害患者 (CL_{CR} 30mL/min 以上 60 mL/min 未満, n=2) の CL (19.6mL/min/kg) 及び t_{1/2} (約 28 分) は健康成人 (それぞれ, 21.0mL/min/kg, 約 20 分) と差はみられませんでした。重度の腎機能障害患者 (CL_{CR} 30 mL/min 未満, n=5) では健康成人と比べて CL (15.9mL/min/kg) が低下し, t_{1/2} (約 43 分) が延長する傾向がみられました³⁾。

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、血漿中からの本剤の CL が低下し、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して頂くために、設定しました。

「用法・用量に関連する使用上の注意」の項 (4 ページ) 参照。

参考文献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 医薬食品局審査管理課: 審査結果報告書 (2015)

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ので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【解説】

本剤の海外市販後副作用報告（2014年3月14日時点）では、局所刺激症状（気管支痙攣を含む）を発現した1,575症例（2,220件）が集積されています。報告された局所刺激症状のほとんど（94.8%）が非重篤で、主な症状としては、咳嗽、咽喉刺激感、及び口腔咽頭痛などでした。重篤な事象としては、主に気管支痙攣及び咳嗽が報告されています。

本剤の吸入により、局所刺激症状、特に咳嗽が発現することがあり、気管支痙攣を誘発する場合も報告されているので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行って下さい。

「慎重投与」の項（7ページ）及び「重大な副作用」の項（13ページ）参照。

(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。

【解説】

肺静脈閉塞性疾患は、臨床症状として肺水腫を伴うことから、慎重な観察が必要です。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、投与を中止して下さい。

「禁忌」の項（5ページ）参照。

(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 avoid 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す。そのため本剤の効果不足・減弱また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ます。

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ます。

したがって、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・用量または治療法について再度検討ください。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て頂きますようお願いいたします。

「重大な副作用」の項（14 ページ）参照。

(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。

【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*の副作用が、海外では 132 例中 2 例（1.5%）、国内では 27 例中 3 例（11.1%）に認められています。これら 5 例のうち、2 例における浮動性めまいは、本剤が吸入投与された初日に発現していました。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、指導をお願いします。

*表 1（18 ページ）参照。

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 ₁ , E ₂ , I ₂ 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。

【解説】

本剤は血管拡張作用を有するため、降圧剤又は血管拡張剤との併用により、降圧剤や血管拡張剤の血圧低下作用を増強させるおそれがあることから、本剤との併用に注意が必要です。

「重大な副作用」の項（14 ページ）参照。

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		

【解説】

本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝固剤又は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、本剤との併用に注意が必要です。

「重大な副作用」の項（13 ページ）参照。

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。

【解説】

PAH 患者を対象とした国内及び海外第Ⅲ相試験において、治験担当医師により本剤と関連があると判断された有害事象(副作用)の発現頻度(表 1, 17~19 ページ参照)に基づき、主な副作用を記載しました。副作用の発現頻度は、国内及び海外第Ⅲ相試験に基づいており、海外市販後報告データによるものは、頻度不明としました。

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ました。

- 「低血圧」：低血圧, 血圧低下
- 「咳嗽」：咳嗽, 湿性咳嗽

(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%)及び喀血(1.3%)等があらわれやすいので, 注意すること.

【解説】

本剤は血小板機能を抑制するため, 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ります.

国内第 III 相試験(52 週)及び海外第 III 相試験(60 ヶ月)において安全性が検討された 159 例中, 出血性事象が 7 例に認められました. 主な出血性の副作用(1%以上)としては, 鼻出血が 3 例(1.9%)及び喀血 2 例(1.3%)でした.

本剤の海外市販後報告データ(2014 年 3 月 14 日時点)では, 出血性事象の発現例が 541 例(609 件)集積されています. 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)でした. 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が併用投与されたことが報告されています.

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頂くことが必要です.

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.

【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ります. 国内外における臨床試験では, 本剤投与後に気管支痙攣を発現した症例は認められませんでした. 海外での市販後データ(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 症例集積されており, 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)を合併していました. 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 例でした.

本剤投与中の患者に対しては, 気管支痙攣誘発があらわ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等, 適切な処置を行って下さい.

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。

【解説】

本剤は血管拡張薬であるため、副作用として血圧低下が発現することがあります。

国内第 III 相試験 (52 週) 及び海外第 III 相試験 (60 ヶ月) 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%) に認められました。

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 剤が併用されていました。重症度が高度な低血圧事象並びに重篤な低血圧事象は認められませんでした。

2014 年 3 月 14 日時点の本剤の海外市販後データに集積されている、434 件 (416 例) の低血圧事象について解析しました。これらのうち 96 件 (22.1%) が重篤な事象で、338 件 (77.9%) が非重篤な事象でした。ほとんどの事象の転帰は回復でしたが、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ます。

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する必要があります。また、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し、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、適切な処置を行って下さい。

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。

【解説】

国内第 III 相試験 (52 週) 及び海外第 III 相試験 (60 ヶ月) において安全性が検討された 159 例中、失神が 5 例 (3.1%) に認められました。

2014 年 3 月 14 日時点の本剤の海外市販後データでは、失神が 315 件 (284 例) 集積されています。これらのうち 212 件 (67.3%) が重篤で、103 件 (32.7%) が非重篤な事象でした。

本剤投与中は、患者のバイタルサインを確認するなど、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、適切な処置を行って下さい。

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.

【解説】

国内第 III 相試験 (52 週) 及び海外第 III 相試験 (60 ヶ月) 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ませんでした.

2014 年 3 月 14 日時点の本剤の海外市販後データにおいて,血小板減少症に関連する 23 件の有害事象を収集し,そのうち重篤な事象が 10 件認められました.

「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,副作用として設定しました.

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.

【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ます.

国内第 III 相試験 (52 週) 及び海外第 III 相試験 (60 ヶ月) において安全性が検討された 159 例中,頻脈が 2 例 (1.3%) に認められました.

2014 年 3 月 14 日時点の本剤の海外市販後データでは,頻脈を伴う事象が 249 件集積されています.これらの頻脈を伴う事象のうち 126 件 (50.6%) が重篤な事象でした.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した.

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ますが,本剤の海外における市販後副作用報告に集積された頻脈を発現した一部の症例では,本剤との因果関係を否定できないことから,「頻脈」を副作用として設定しました.

(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		
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 相試験及び海外第 III 相試験における頻度で記載しました。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ました。また、国内及び海外第 III 相試験で認められなかったが、CCDS に記載されている副作用は頻度不明として記載しました。

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ました。

- 「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ます。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ます。

表 1 国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験における副作用—長期投与（国内：52 週，海外：60 ヵ月）（SAF¹⁾）

MedDRA version 16.1 and 17.1 ²⁾ 器官別大分類, 基本語	海外 (N=132)	国内 (N=27)	全体 (N=159)	N (%)
有害事象として少なくとも 1 回報告された事象数 (%)	96	21	117	(73.6)
心臓障害				
徐脈	1		1	(0.6)
動悸	4		4	(2.5)
右室不全 ³⁾	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)
肝胆道系障害				
肝臓うっ血	1		1	(0.6)
肝腫大	1		1	(0.6)

1) 安全性解析集団 (safety analysis set)

2) 海外第 III 相試験 (MedDRA version 16.1) , 国内第 III 相試験 (MedDRA version 17.1)

3) 国内第 III 相試験の被験者 200140002 に発現した「右室不全」が誤って治験薬と関連のある有害事象として集計されたため、国内第 III 相試験では実際は 0 例 (0%) である。

表 1 国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験における副作用—長期投与（国内：52 週，海外：60 ヲ月）（SAF¹⁾）

（続き）

MedDRA version 16. 1 and 17.1 ²⁾ 器官別大分類, 基本語	海外 (N=132)	国内 (N=27)	全体 (N=159)	
			N	(%)
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)

1) 安全性解析集団 (safety analysis set)

2) 海外第 III 相試験 (MedDRA version 16.1) , 国内第 III 相試験 (MedDRA version 17.1)

表 1 国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験における副作用—長期投与（国内：52 週，海外：60 ヲ月）（SAF¹⁾）

（続き）

MedDRA version 16.1 and 17.1 ²⁾ 器官別大分類, 基本語	海外 (N=132)	国内 (N=27)	全体 (N=159) N	(%)
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)
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 ³⁾	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				
動静脈瘤	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)

1) 安全性解析集団 (safety analysis set)

2) 海外第 III 相試験 (MedDRA version 16.1) , 国内第 III 相試験 (MedDRA version 17.1)

3) 本剤の適応症である原疾患 (悪化も含む) とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、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。

【解説】

65歳以上75歳未満の被験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%）のみであり、75歳以上は海外・国内試験ともに認められませんでした。

また、高齢者を対象とした臨床薬理試験は行っていないものの、一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、薬物曝露量が増大する可能性があります。

したがって、高齢者に対しては用量及び投与間隔を調節等行った上で、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与して下さい。

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)^{1), 2)}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³⁾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 μg 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。]

【解説】

妊娠 6～15 日目のラットに本剤を静脈内持続注入した生殖発生毒性試験において，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%) に前肢手指の異常 (短小) が認められました。妊娠 15 日目 (器官形成完了後) に本剤の静脈内持続注入を開始したラット出生前及び出生後発生に関する試験においても，1 母動物の 5 出生児に同様の手指の異常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，既に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ます。

一方，本剤徐放性製剤を雌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及びウサギ胚・胎児発生に関する試験，本剤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ませんでした。

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ます⁴⁾。また，正常血圧ラットにおいて，0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与速度で 20 分間本剤を持続静脈内注入することにより降圧作用を示すことが報告されています⁵⁾。更に，本剤の降圧用量の静脈内持続注入は，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，本剤は心拍出分布の変動を誘導することが示唆されます。すなわち，本剤の降圧作用により，母体の胎盤への血液供給が障害されたため，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ます。ただし，後肢に同様の影響が生じない理由については明確ではありません。胎児又は出生児にみられた前肢の異常はラットへの本剤の静脈内持続投与においてのみ誘発される可能性が高いと考えられますが，臨床での妊婦への本剤吸入による胎児・出生児への影響については明らかではありません。

2011 年 3 月 1 日時点の海外の市販後安全性情報では，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 例認められています。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ます。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，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、妊婦また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してください。

(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)⁷⁾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。〕

【解説】

動物（ラット）における試験で、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ます。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはありませんが、授乳中の女性への投与は避けて下さい。また、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させて下さい。

参考文献

- 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) Leist KH & Grauwiler J. Teratology 1973; 8: 227-228
- 5) Leist KH & Grauwiler J. Teratology 1974; 10: 55-67
- 6) Müller, B & Maass, B.: バイエル薬品社内資料 [in vivo 試験の肺血行動態及び全身血行動態作用報告書] (1986)
- 7) 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)

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]

【解説】

小児患者を対象とした臨床試験は実施していません。また、小児患者における海外市販後での使用経験が少なく、その安全性は確立されていないことから設定しました。

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。

【解説】

吸入による本剤の過量投与は報告されていません。本剤の吸入にはネブライザを使用し、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ます。本剤をより高用量摂取した場合に予想される徴候及び症状は、通常の用量でみられる薬理作用の延長であり、血管拡張、低血圧、悪心及び頭痛などです。

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ます。

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。

【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、本剤の吸入に適したネブライザを明記しました。

(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。

【解説】

- 1) 本剤は1回使い切りのアンプルであることから設定しました。
- 2) 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ました。
- 3) 吸入用製剤に対する一般的な注意として設定しました。

プロスタグランジン₂誘導体制剤



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)

販売名	和名	ベンテイビス [®] 吸入液 10μg	日本標準商品分類番号	87219
	洋名	Ventavis [®] inhalation solution 10μg	承認番号	22700AMX01005
一般名	和名	イロプロスト	承認年月日	2015年9月28日
	洋名	Iloprost	薬価収載	2016年4月20日
貯法	室温保存	販売開始	2016年5月16日	
使用期限	外箱に表示	国際誕生	2003年9月	
製造販売元	バイエル薬品株式会社			

■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生した患者、医師の管理下で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)を発生した患者、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 10μg
成分・含量	1アンブル(1mL)中、イロプロスト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。

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ため、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。〔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ため、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。〔慎重投与〕及び「薬物動態」の項参照

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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避けること。
- (4) めまい等があらわれることがあるため、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 ₁ 、E ₂ 誘導体制剤等	血圧低下作用を増強するおそれがあるため、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こと。
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ため、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		

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277例中、21例(7.8%)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(4.7%)、咳嗽5例(1.8%)、低血圧4例(1.4%)、浮動性めまい3例(1.1%)、潮紅3例(1.1%)、ほてり3例(1.1%)、腹部不快感3例(1.1%)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4.4例(33.3%)、頭痛3.6例(27.3%)、潮紅2.5例(18.9%)、頭痛1.9例(14.4%)、ほてり1.0例(7.6%)、悪心0.9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ため、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ため、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ため、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ため、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		
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

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、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)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)2.73倍(C_{max})及び2.37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)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、下腰痛、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

- 1) 吸入時には、下記の点に注意すること。
- 2) 吸入ごとに新しいアンブ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。
- 3) 本剤の希釈又は他剤との混合は避けること。
- 4) 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。

■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累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 アンブル 1mL×42
〔付属品(スポイト1本・アンブルカッター1本)42セット添付〕

