

貯法：室温保存  
有効期間：48ヵ月**ベンテイビス<sup>®</sup>吸入液10μg**

VENTAVIS inhalation solution 10μg

日本標準商品分類番号

87219

承認番号

22700AMX01005000

販売開始

2016年5月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

D5

**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**

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

**3. 組成・性状****3.1 組成**

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

**3.2 製剤の性状**

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

**4. 効能又は効果**

肺動脈性肺高血圧症

**5. 効能又は効果に関連する注意**

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

**6. 用法及び用量**

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

**7. 用法及び用量に関連する注意**

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

入間隔(最大1日6回)で投与し、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。[9.2.1、16.6.1参照]

- 7.4 肝障害のある患者では、1回2.5μgを通常よりも長い吸入間隔(最大1日6回)で投与し始め、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。1回5.0μgに増量する際にも通常よりも長い吸入間隔(最大1日6回)で投与し、患者の状態を観察しながら吸入間隔を調節すること。[9.3、16.6.2参照]

**8. 重要な基本的注意**

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

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.1 合併症・既往歴等のある患者**

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

**9.1.2 低血圧の患者**

本剤の血管拡張作用により、低血圧をさらに悪化させるおそれがある。

**9.1.3 失神の既往歴のある患者**

大きい負荷となる労作等を避けること。

**9.2 腎機能障害患者**

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

**9.3 肝機能障害患者**

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.4、16.6.2参照]

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で、反復持続静脈内投与時に胎児及び新生児に前肢異常(短指)が報告されている<sup>1),2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

**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<sup>4)</sup>。

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**9.8 高齢者**

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

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤・血管拡張剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジンE <sub>1</sub> 、E <sub>2</sub> 、I <sub>2</sub> 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。
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、チクロピジン硫酸塩、アスピリン、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤等	出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤の血小板凝集抑制作用により、出血傾向が増強される。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 出血

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

#### 11.1.2 気管支痙攣(頻度不明)

致死的な場合もある。

#### 11.1.3 過度の血圧低下(頻度不明)

致死的な場合もある。

#### 11.1.4 失神(3.1%)

低血圧等が認められることがある。

#### 11.1.5 血小板減少症(頻度不明)

#### 11.1.6 頻脈(1.3%)

### 11.2 その他の副作用

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

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

本剤を過量吸入した場合、過度の血圧低下、頭痛、潮紅、悪心・嘔吐、下痢等が生じるおそれがある。また、

血圧上昇、徐脈、頻脈、下肢痛、背部痛が発現するおそれがある。

### 13.2 処置

特異的な解毒薬はない。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

### 14.2 薬剤投与時の注意

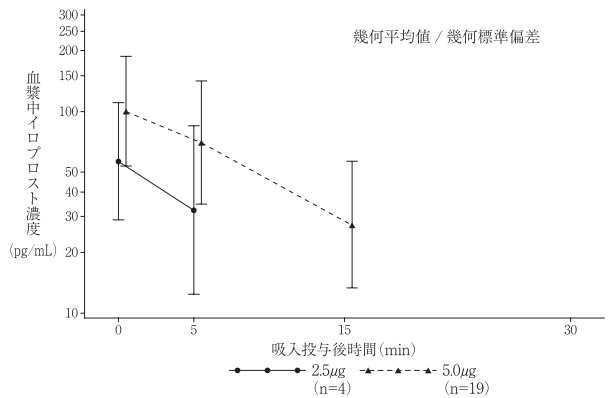
以下の点に注意すること。

- ・吸入ごとに新しいアン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。
- ・本剤の希釈又は他剤との混合は避けること。
- ・本剤が皮膚に付着したり、眼に入らないように気をつけること。また、本剤を吸入する際には、十分に換気すること。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

日本人肺動脈性肺高血圧症患者に本剤2.5及び5.0 $\mu$ 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、血漿中イロプロスト濃度は、ほとんどの患者において吸入投与終了時にピークに達し、Cmax及びAUCは用量に比例して増加した。消失半減期は約8~9分であった<sup>5)</sup>。



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

幾何平均値/幾何CV%

\*1: 吸入開始後の時間、中央値(範囲)

\*2: n=2

\*3: n=9

### 16.3 分布

16.3.1 健康被験者に1及び3ng/kg/minで45分間単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積は0.7~0.8L/kgであった。また、血漿中イロプロストの消失は2相性であり、 $\alpha$ 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>(外国人データ)。

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

### 16.4 代謝

健康被験者に静脈内投与したとき、イロプロストはそのカルボン酸側鎖が主に $\beta$ 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(外国人データ)。

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

#### 16.5 排泄

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

#### 16.6 特定の背景を有する患者

##### 16.6.1 腎機能障害患者

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

##### 16.6.2 肝機能障害患者

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

#### 16.7 薬物相互作用

##### 16.7.1 アセチルサリチル酸

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

##### 16.7.2 ジゴキシン

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

##### 16.7.3 ニフェジピン

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

##### 16.7.4 硫酸メピンドロール

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

##### 16.7.5 ペントキシフィリン

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

##### 16.7.6 カプトプリル

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

##### 16.7.7 ジルチアゼム

肺高血圧症患者においてジルチアゼム60~720mgの併用投与は、イロプロスト0.5~10ng/kg/minの最大耐量

で15分間静脈内投与したときの薬力学に影響を及ぼさなかった<sup>15)</sup>(外国人データ)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者27例を対象とした非対照試験において、初回用量2.5μgで忍容性に問題がなかった場合、初回吸入2時間後に1回5.0μgに増量した。1回5.0μgで忍容性に問題が認められた場合1回2.5μgに減量し、1回2.5μgで忍容性に問題が認められた場合には、吸入投与を中止した。このように決定された1回用量で1日6~9回を12週間吸入投与した。有効性解析対象の21例において、主要評価項目である第12週での吸入投与後の肺血管抵抗(PVR)のベースラインからの変化量は-124.3dyn・sec/cm<sup>5</sup>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>5)</sup>。

評価項目(単位)	本剤投与群[症例数=21]
主要評価項目	
PVR <sup>*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>*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>*2</sup> 症例数(%)	
改善	13(61.9%)
不変	8(38.1%)
悪化	0

※1: 吸入後の最良値、ベースライン時と12週間後のみ測定

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

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

#### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験

原発性肺高血圧症又は二次性肺高血圧症患者203例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、初回用量2.5μgを吸入し、忍容性に問題がなかった場合、1回5.0μgに増量した。1回5.0μgで忍容性に問題が認められた場合には、1回2.5μgに減量し、1回2.5μgで忍容性に問題が認められた場合には、吸入投与を中止した。このように決定された1回用量で1日6又は9回を12週間吸入投与した。主要評価項目である複合エンドポイント<sup>\*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>。

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

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

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

※3：吸入直後の値

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

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

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

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

プロスタグランジン<sub>I<sub>2</sub></sub>と同様に、イロprost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。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イロprost (Iloprost)

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

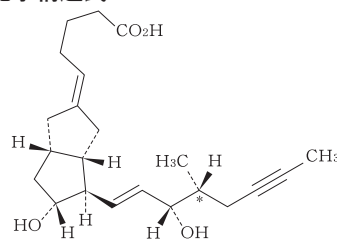
分子式：C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>

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。

## 化学構造式：



及びC\*位エピマー

## 21. 承認条件

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

## 22. 包装

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

## 23. 主要文献

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

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号

バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

電話0120-106-398

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目4番9号