ベンテイビス吸入液 10μg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります．当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません．

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.1.1　肺動脈性肺高血圧症 2
1.5.1.2　イロプロスト 3
1.5.2　開発の経緯 3
1.5.2.1　品質に関する試験 4
1.5.2.2　非臨床試験 4
1.5.2.3　臨床試験 4
1.5.2.4　その他の効能又は効果に関する臨床開発状況 6
1.5.3　参考文献 9

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

参考項目：2.4.1、2.5.1.1、2.5.1.2

1.5.1.1　肺動脈性肺高血圧症

肺高血圧症（pulmonary hypertension：PH）は、肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、一般的には安静臥位での平均肺動脈圧が 25mmHg を超える場合に PH と診断される。その自覚症状としては、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神及び咳嗽などが挙げられるが、いずれも初期の段階ではみられることは少ない。症状が出現した時には既に高度の病態を呈していることが多く、進行性の予後不良な疾患である。肺動脈圧上昇の原因は様々であり、現在 PH の臨床分類には第 5 回肺高血圧症ワールド・シンポジウム（2013 年）[1]において改訂されたダナポイント分類が最新のものとして広く用いられている。

国外における疫学情報では、米国で行われた原発性肺高血圧症（primary PH：PPH）に関する症例登録で 100 万人に 1～2 人と報告されている[2]。フランスの国家登録作業では 2002 年に 18 歳以上の肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension：PAH）患者が 674 例登録され、その中で特発性肺動脈性肺高血圧症（idiopathic PAH：IPAH）と遺伝性肺動脈性肺高血圧症（heritable PAH：HPAH）は 290 例であった。これより、PAH 及び IPAH/HPAH の有病率はそれぞれ 15.0 及び 5.94 人／100 万人と計算された[3]。2006 年の米国 REVEAL 登録研究では 2,525 例の PAH が登録され、うち IPAH は 1,166 例であった[4]。

国内においては、PAH のうち IPAH と HPAH が、1998 年から PPH として、特定疾患治療研究事業対象疾患（いわゆる難病）の指定対象となっている。2009 年に、疾患名が PAH に改訂されたのに伴い、結合組織病に伴う PAH や先天性心疾患 PAH も難病指定対象疾患に含まれることになった。PAH の 2012 年度における総登録患者数は 2,299 例であり[5]、日本における患者数は年々増加傾向にある。

PAH では、肺血管の器質的変化による不可逆的な狭窄に加え、可逆的な血管攣縮により肺血管抵抗が増加していると考えられている。また、剖検や生検において微小血栓を認めることもあり、本症の進行過程に肺動脈微小血栓の関与が推測されている。こうした病態に基づき、①肺又は心肺移植、②肺血管拡張療法、③抗凝固療法、④補助療法などが行なわれているが、本症の内科的治療の中心は、肺血管拡張療法である。

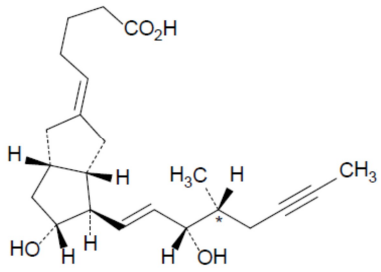
PAH の治療指針については、欧米のガイドラインに準じて作成された治療方針が、国内の最新のガイドラインである「肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）」に示されている[1]。治療は肺血行動態上の諸指標に加えて、病状の進行度や失神、右心不全の既往などの臨床症状の有無、NYHA/WHO 肺高血圧症機能分類度（2.2）、運動負荷試験（6 分間歩行試験・心肺運動負荷試験）、心エコー法で心嚢液の有無などの生理学的指標や脳性ナトリウム利尿ペプチド及び血中尿酸値などのバイオマーカー値などを総合して重症度評価を行う。PAH では基本的にはワルファリンを用いて抗凝固療法を行う。低酸素血症があれば酸素投与の適応と考えられ、右心不全症状があれば利尿薬の投与、心房性頻拍症があればジゴキシンを用いる場合もある。これらの支持療法を行いつつ、IPAH/HPAH については、まず一酸化窒素吸入かエポプロステノール静注法を用いた急性肺血管反応性試験を行うことが推奨される。肺血管反応性が陽性の患者についてはカルシウム拮抗薬の投与が推奨される。急性肺血管反応性試験で陰性の患者又はカルシウム拮抗薬による治療を行っても症状の改善がみられない患者については、速やかに PAH 特異的治療薬の投与を開始する。

IPAH/HPAH では、PAH 特異的治療薬としてプロスタサイクリン〔プロスタグランジン（prostaglandin：PG）I_2〕とその誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬（endothelin receptor antagonist：ERA）及びホスホジエステラーゼ 5（phosphodiesterase 5：PDE5）阻害薬のいずれかを用いて治療が開始される。NYHA/WHO 機能分類クラスⅡ及びクラスⅢの患者に対しては、ERA 及び PDE5 阻害薬のエビデンスがあるが、NYHA/WHO 機能分類クラスⅢの患者のうち、特に「症状の進行速度」など機能分類に記載されていない他の重症度指標で予後不良の項目が多い重症例には、静注プロスタサイクリンであるエポプロステノールの適応が考慮される。NYHA/WHO 機能分類クラスⅣの患者は、エポプロステノールの適応である。しかしながら、エポプロステノールは持続静注が必要であるため、より簡便で、かつ高い有効性と安全性を有する肺高血圧症治療薬が望まれている。

1.5.1.2　　イロプロスト

イロプロストは、化学的に安定した合成プロスタサイクリン誘導体（図 1）であり、PGI_2 受容体に結合すると、G たん白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する。イロプロストの吸入投与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を改善する。

このような薬理作用から PH に対する有用性が期待されたため、国外では 1998 年からイロプロストの吸入製剤の臨床開発を開始し、2003 年 9 月に欧州連合で PPH を、2004 年 12 月に米国で PAH を適応症として承認を受け、2014 年 12 月現在、世界 70 ヵ国（又は地域）以上で承認されている。



及び C*位エピマー

図 1　イロプロストの構造式

イロプロストは吸入製剤として提供される。そのバイオアベイラビリティは約 80%と高く、携帯用ネブライザを用いて患者自身による吸入が可能であり、エポプロステノールの持続静注より投与が簡便で、侵襲性が低い。また、ERA のような肝機能への影響もない。

1.5.2　　開発の経緯

イロプロストは、第 1 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（2010 年 2 月 8 日）において、開発を要望すべき薬剤としてリストアップされ、第 2 回（同年 3 月 31 日）及び第 3 回（同年 4 月 27 日）の同検討会議において継続的に協議された。バイエル薬品は、同年 5 月 21 日に厚生労働省よりイロプロストの開発要請を受けて、国内におけるイロプロストの PAH を適応とした臨床開発を開始した。

イロプロストの開発の経緯図を図 2 に示す。

1.5.2.1　品質に関する試験

参考項目：2.3S、2.3P

イロプロストは澄明の吸入液剤であり、1 アンプル（1mL）中にイロプロスト 0.010mg を含有する。原薬に関して、化学構造の確認及び物理化学的性質の評価を行い、製造方法、規格及び試験方法、安定性の検討等を行った。また、製剤に関して、製造工程、規格及び試験方法、安定性等の検討を行った。

原薬をガラス容器に入れ、-18℃で保存したとき 48 ヵ月間安定であったことから、最終包装品の-20℃以下保存時のリテスト期間を 36 ヵ月とした。製剤は、最終包装（ガラス製アンプル）に入れ、25℃/60%RH で保存したとき長期間安定であった。

1.5.2.2　非臨床試験

参考項目：2.4.1、2.4.5

イロプロストの薬理学的特性は、*in vitro* 試験や種々の実験条件下において、複数の動物種を用いた *in vivo* 試験で検討されている。技術的理由から、イロプロストの薬理作用を検討した *in vivo* 試験の多くは静脈内投与によって実施された。*In vitro* 試験において、イロプロストは PGI_2 受容体に対する高い結合親和性を示した。また、ヒト多血小板血漿において、イロプロストは cAMP 産生作用を示し、アデニレートシクラーゼ活性化作用が確認され、ヒト肺動脈血管平滑筋細胞において cAMP 産生作用を示した。イロプロストはヒト摘出肺血管における薬物誘発収縮に対する阻害作用を示し、またヒト多血小板血漿における薬物誘発血小板凝集に対する抑制作用を示した。*In vivo* 肺高血圧症モデルにおいて、イロプロストは肺血行動態を改善した。以上の効力を裏付ける試験成績より、イロプロストは、血管平滑筋細胞及び血小板において、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発揮し、PH の改善効果を示すものと考えられた。

また、イロプロストの安全性薬理試験及び毒性試験において、予定される臨床用量で副作用のリスクを示唆するものはなかった。

1.5.2.3　臨床試験

参考項目：2.5.1.3、2.7.6.3、2.7.6.17、2.7.6.20

日本人及び白人の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（試験 15266）において、イロプロスト 2.5 及び 5.0μg の吸入投与は安全であり、忍容性は良好であった。また、イロプロスト投与後に QT 間隔に対する重要な影響は日本人と白人のいずれにおいても認められなかった。イロプロストは吸入投与後に速やかに吸収され、吸入投与終了 2 分後でピークに達し、約 7～11 分の消失半減期で速やかに血漿中から消失した。イロプロスト 2.5μg 吸入投与後の全身曝露量は日本人（AUC＝25.7ng･h/L 及び C_{max}＝133ng/L）と白人（AUC＝27.5ng･h/L 及び C_{max}＝133ng/L）で同程度であった（いずれも幾何平均値）。イロプロスト 5.0μg 吸入投与後の日本人及び白人における

AUC はそれぞれ 34.1 及び 48.8ng･h/L で（いずれも幾何平均値）、白人では用量比例的な AUC の増加がみられたが、日本人では増加の程度は小さかった。これは日本人 2 例で、イロプロスト 5.0μg 吸入投与後の AUC が顕著に低かったことによると考えられた。

PAH の希少性を考慮すると、国内のみでイロプロストの有効性及び安全性を検証する臨床試験の実施は極めて困難であった。当該疾患に関する臨床分類、診断や治療方法等の医療環境が国内外で類似していること、また国内第Ⅰ相試験の結果から薬物動態学的特性は日本人と白人で大きな差はないことから、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た。更に、被験者ごとの用量調整を行う用法・用量であることから、国内第Ⅱ相試験は実施せず、国外における承認用法・用量を用いた国内第Ⅲ相試験を実施した。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）は、PPH 又は二次性肺高血圧症（secondary PH：SPH）患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、イロプロストの有効性、安全性及び忍容性を評価した。PAH 特異的治療薬に未治療である PPH 又は SPH 203 例を対象とし、初回用量 2.5μg を投与し、2.5μg で忍容性に問題がなかった場合には 1 回 5.0μg に増量、5.0μg で忍容性に問題が認められた場合には 1 回 2.5μg に減量した。また、1 回 2.5μg で忍容性に問題が認められた場合には、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。

有効性主要評価項目は複合エンドポイント[注1)]に基づいたレスポンダーの割合であり、プラセボ群の4.9%（5/102例）と比べイロプロスト群では16.8%（17/101例）と高く、イロプロストのプラセボに対する優越性が示された（p＝0.007）。更に、副次的評価項目である第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（平均値）はイロプロスト群で22.2m、プラセボ群で-3.3mであり、イロプロスト群で歩行距離が延長した。また、第12週における吸入後の肺血管抵抗（PVR）のベースラインからの変化量（平均値）も、イロプロスト群で-238.7dyn･sec･cm^{-5}であり、改善がみられた。

安全性について、第 12 週までに発現した有害事象の発現割合はイロプロスト群で 90.1%（91/101 例）、プラセボ群で 88.2%（90/102 例）であり、イロプロスト群の発現割合がプラセボ群よりも 10%以上高かった有害事象は、咳嗽増加（イロプロスト群 38.6%、プラセボ群 25.5%）、頭痛（29.7%、19.6%）、血管拡張（26.7%、8.8%）であった。第 12 週までにイロプロスト群の 1 例及びプラセボ群の 4 例が死亡したが、いずれの死亡も治験薬との因果関係は、「関連なし」又は「関連性は考えにくい」とされた。重篤な有害事象がイロプロスト群の 28 例（27.7%）、プラセボ群の 25 例（24.5%）に発現した。

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 PH の臨床的悪化又は死亡が認められない

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）は、PAH 患者を対象とした多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照試験であり、イロプロスト吸入投与の有効性、安全性及び薬物動態を評価した。PAH 特異的治療薬に未治療、若しくは ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤あるいは ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療されている PAH 患者 27 例を対象とし、初回用量 2.5μg を投与し、忍容性に問題がなかった場合には、初回吸入 2 時間後に 1 回 5.0μg に増量した。また、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、投与を中止することとした。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、有効性主要評価項目である第 12 週における吸入

後の PVR のベースラインからの変化量の最良値（平均値）は-124.3dyn･sec･cm^{-5} であった。更に、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、NYHA/WHO 機能分類〕においても改善効果を示した。安全性については、主要投与期（12 週間）に死亡した例はなく、治験薬投与下に発現した重篤な有害事象（TEAE）は 2 例（7.4%）に認められ、治験薬と関連のある重篤な TEAE は 1 例に認められた。治験薬と関連のある TEAE は、27 例中 20 例（74.1%）に発現し、主な事象は頭痛（37.0%）、咳嗽（14.8%）、腹部不快感、血圧低下、浮動性めまい、潮紅及びほてり（各 11.1%）であった。

また、試験 15503 の長期継続投与期には 22 例が移行し、第 52 週まで試験を完了したのは 17 例であった。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、第 52 週（17 例）では 36.7m、長期継続投与期の最終来院（22 例）では 38.6m であり、主要投与期の最終来院（22 例）での 34.5m とほぼ同様であった。更に安全性に関する新たな問題は認められず、長期投与においても忍容性は良好であった。

以上のように、国内第Ⅲ相試験において、PAH 患者を対象として国外の承認用法・用量と同一の用法・用量にて検討した結果、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）と類似したイロプロスト吸入投与の良好な有効性及び安全性が示され、日本人患者に対しても臨床的有用性が期待できることから、表 1 に示す効能・効果及び用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

表 1　製造販売承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品：新有効成分含有医薬品
販　売　名	ベンテイビス吸入液 10μg
一　般　名	イロプロスト（Iloprost）JAN
含　　量	1 アンプル(1mL)中、イロプロスト 0.010mg 含有
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症
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。

なお、イロプロストの開発に際し、以下の対面助言を行った。

・医薬品[redacted]（受付番号[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

・医薬品[redacted]（受付番号[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

1.5.2.4　　その他の効能又は効果に関する臨床開発状況

アルゼンチン、ペルー及びコロンビア等では、「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」が適応症として承認されている（1.6）が、国内において「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」を対象とした開発は行っていない。

項　　目		実施
物理化学的性質並びに規格及び試験方法		国外
安定性	原　薬	
	製　剤	
薬理	効力を裏付ける試験	国外
	安全性薬理	
薬物動態	分析方法	国外
	動物（吸収・分布・代謝・排泄）	
	相互作用	
	その他	
毒性	単回投与毒性	国外
	反復投与毒性	
	遺伝毒性	
	がん原性	
	生殖発生毒性	
	その他（抗原性、不純物等）	
臨床試験	バイオアベイラビリティ試験	国外
	第Ⅰ相	国内
		国外
	第Ⅱ相	国外
	第Ⅲ相	国内
		国外
	長期投与試験	国外
	第Ⅳ相	国外

[redacted]

図 2　イロプロスト　開発の経緯図

項　　目		実施
物理化学的性質並びに規格及び試験方法		国外
安定性	原　薬	
	製　剤	
薬理	効力を裏付ける試験	国外
	安全性薬理	
薬物動態	分析方法	国外
	動物（吸収・分布・代謝・排泄）	
	相互作用	
	その他	
毒性	単回投与毒性	国外
	反復投与毒性	
	遺伝毒性	
	がん原性	
	生殖発生毒性	
	その他（抗原性、不純物等）	
臨床試験	バイオアベイラビリティ試験	国外
	第Ⅰ相	国内
		国外
	第Ⅱ相	国外
	第Ⅲ相	国内
		国外
	長期投与試験	国外
	第Ⅳ相	国外

[redacted]

図 2　イロプロスト　開発の経緯図（つづき）

1.5.3　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）

2)　No authors. Chest. 1994:105:37S-41S

3)　Humbert M et al., Am J Respir Crit Care Med. 2006:173:1023-1030

4)　Badesch DB et al., Chest. 2010:137:376-387

5)　http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356〔難病情報センターホームページ：「特定疾患医療受給者証交付件数」〕

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国での認可（申請）・使用状況

2014 年 12 月現在、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。また、アルゼンチン、ペルー、コロンビア等では、「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」に対する適応も承認されている。「肺動脈性肺高血圧症」の適応が承認されている主要国又は地域を表 1 に示す。

表 1　ベンテイビス吸入液 10μg の主要な承認国又は地域（肺動脈性肺高血圧症）

国名	承認日
欧州連合（European Union：EU）	2003 年 9 月 16 日
アイスランド	2003 年 9 月 16 日
ノルウェー	2003 年 9 月 16 日
オーストラリア	2004 年 1 月 21 日
アルゼンチン	2004 年 9 月 6 日
コロンビア	2004 年 12 月 2 日
韓　国	2004 年 12 月 20 日
米　国	2004 年 12 月 29 日
インドネシア	2005 年 2 月 11 日
台　湾	2005 年 5 月 23 日
中　国	2005 年 5 月 25 日
シンガポール	2005 年 7 月 6 日
ベトナム	2005 年 7 月 21 日
チ　リ	2005 年 8 月 2 日
タ　イ	2005 年 8 月 24 日
ブラジル	2005 年 10 月 3 日
スイス	2005 年 11 月 22 日
フィリピン	2005 年 11 月 23 日
トルコ	2006 年 4 月 14 日
ウルグアイ	2006 年 7 月 19 日
メキシコ	2006 年 9 月 26 日
マレーシア	2007 年 3 月 29 日
ニュージーランド	2007 年 4 月 20 日
ロシア連邦	2010 年 6 月 23 日

欧州連合（EU）加盟国：以下の 28 ヵ国
オーストリア、ベルギー、ブルガリア、キプロス、チェコ、ドイツ、デンマーク、スペイン、エストニア、フィンランド、フランス、ギリシャ、クロアチア、ハンガリー、アイルランド、イタリア、リトアニア、ラトビア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スウェーデン、英国

1.6.2　主たる使用国での添付文書

ベンテイビス吸入液の EU における製品概要（Summary of Product Characteristics）、米国における添付文書及び企業中核データシート（CCDS）を添付する。

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ventavis 10 microgram/ml nebuliser solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml solution contains 10 microgram iloprost (as iloprost trometamol).
Each ampoule with 1 ml solution contains 10 microgram iloprost.
Each ampoule with 2 ml solution contains 20 microgram iloprost.

Excipient with known effect:
Ethanol 96% 0.81 mg per ml.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Nebuliser solution.
Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of adult patients with primary pulmonary hypertension, classified as NYHA functional class III, to improve exercise capacity and symptoms.

4.2 Posology and method of administration

Ventavis should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of pulmonary hypertension.

Posology

Dose per inhalation session
At initiation of Ventavis treatment the first inhaled dose should be 2.5 microgram iloprost (as delivered at the mouthpiece of the nebuliser). If this dose is well tolerated, dosing should be increased to 5 microgram and maintained at that dose. In case of poor tolerability of the 5 microgram dose, the dose should be reduced to 2.5 microgram.

Daily dose
The dose per inhalation session should be administered 6 to 9 times per day according to the individual need and tolerability.

Duration of treatment
The duration of treatment depends on clinical status and is left to the physician's discretion. Should patients deteriorate on this treatment intravenous prostacyclin treatment should be considered.

Patients with hepatic impairment
Iloprost elimination is reduced in patients with hepatic dysfunction (see section 5.2).

To avoid undesired accumulation over the day, special caution has to be exercised with these patients during initial dose titration. Initially, doses of 2.5 microgram should be administered with dosing

intervals of 3-4 hours (corresponds to administration of max. 6 times per day). Thereafter, dosing intervals may be shortened cautiously based on individual tolerability. If a dose up to 5 microgram is indicated, again dosing intervals of 3-4 hours should be chosen initially and shortened according to individual tolerability. An accumulation of iloprost following treatment over several days is not likely due to the overnight break in administration of the medicinal product.

Patients with renal impairment
here is no need for dose adaptation in patients with a creatinine clearance >30 ml/min (as determined from serum creatinine using the Cockroft and Gault formula). Patients with a creatinine clearance of ≤30 ml/min were not investigated in the clinical trials. Data with intravenously administered iloprost indicated that the elimination is reduced in patients with renal failure requiring dialysis. Therefore, the same dosing recommendations as in patients with hepatic impairment (see above) are to be applied.

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.

Method of administration

Ventavis is intended for inhalation use by nebulisation. The ready-to-use Ventavis 10 microgram / ml nebulizer solution is administered with a suitable inhalation device (nebuliser) (see section 6.6).

Two compressed air nebuliser systems, HaloLite and Prodose, have been shown to be suitable nebulisers for the administration of Ventavis. With both systems the mass median aerodynamic diameter of the aerosol droplet (MMAD) with iloprost was between 2.6 and 2.7 micrometres. For each inhalation session the content of one ampoule containing 2 ml of Ventavis nebuliser solution will be transferred into the nebuliser medication chamber immediately before use. HaloLite and Prodose are dosimetric systems. They stop automatically after the pre-set dose has been delivered. The inhalation time depends on the patient's breathing pattern.

Device	**Dose of iloprost at mouthpiece**	**Estimated inhalation time (frequency of 15 breaths per minute)**
HaloLite and Prodose	2.5 microgram 5 microgram	4 to 5 min 8 to 10 min

For a dose of 5 microgram iloprost at mouthpiece it is recommended to complete two inhalation cycles with 2.5 microgram pre-set dose program with a filling of one ampoule containing 2 ml Ventavis nebuliser solution, which is marked with two coloured rings (white – pink).

Venta-Neb, a portable ultrasonic battery-powered nebuliser, has also been shown to be suitable for the administration of Ventavis. The measured MMAD of the aerosol droplets was 2.6 micrometres.
For each inhalation session, the content of one ampoule containing 2 ml Ventavis nebuliser solution and which is marked with two coloured rings (white – pink) will be transferred into the nebuliser medication chamber immediately before use.

Two programs can be operated:
P1 Program 1: 5 microgram active substance on the mouth piece 25 inhalation cycles.
P2 Program 2: 2.5 microgram active substance on the mouth piece 10 inhalation cycles.
The selection of the pre-set program is made by the physician.

Venta-Neb prompts the patient to inhale by an optical and an acoustic signal. It stops after the pre-set dose has been administered.
To obtain the optimal droplet size for the administration of Ventavis the green baffle plate should be used. For details refer to the instruction manual of the Venta-Neb nebuliser.

Device	Dose of iloprost at mouthpiece	Estimated Inhalation time
Venta-Neb	2.5 microgram 5 microgram	4 min 8 min

The I-Neb AAD System is a portable, hand-held, vibrating mesh technology nebuliser system. This system generates droplets by ultrasound, which forces the solution through a mesh. The I-Neb AAD nebuliser has also been shown to be suitable for the administration of Ventavis. The measured MMAD of the aerosol droplets was 2.1 micrometres.
This nebuliser monitors the breathing pattern to determine the aerosol pulse time required to deliver the pre-set dose of 2.5 or 5 microgram iloprost.

The pre-set dose provided by the I-Neb AAD system is controlled by the medication chamber in combination with a control disc. There are two different colour coded medication chambers. For each medication chamber there is a corresponding colour coded control disc:
For the 2.5 microgram dose the medication chamber with the red latch is used together with the red control disc.
For the 5 microgram dose the medication chamber with the purple coloured latch is used together with the purple control disc.

For each inhalation session with the I-Neb AAD, the content of one 1-ml ampoule of Ventavis, showing two coloured rings (white-yellow), will be transferred into the appropriate nebuliser medication chamber immediately before use.

Device	Dose of iloprost at mouthpiece	Estimated Inhalation time
I-Neb AAD	2.5 microgram 5 microgram	3.2 min 6.5 min

Since the I-Neb nebuliser has been shown to produce an aerosol with slightly different physical characteristics to those of HaloLite, Prodose and Venta-Neb devices and a faster delivery of the solution (see section 5.2), patients stabilised on one nebuliser should not switch to another nebuliser without supervision by the treating physician.

The efficacy and tolerability of inhaled iloprost when administered with other nebulising systems, which provide different nebulisation characteristics of iloprost solution, have not been established.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Conditions where the effects of Ventavis on platelets might increase the risk of haemorrhage (e.g. active peptic ulcers, trauma, intracranial haemorrhage).
- Severe coronary heart disease or unstable angina.
- Myocardial infarction within the last six months.
- Decompensated cardiac failure if not under close medical supervision.
- Severe arrhythmias.
- Cerebrovascular events (e.g. transient ischaemic attack, stroke) within the last 3 months.
- Pulmonary hypertension due to venous occlusive disease.
- Congenital or acquired valvular defects with clinically relevant myocardial function disorders not related to pulmonary hypertension.

4.4 Special warnings and precautions for use

The use of Ventavis is not recommended in patients with unstable pulmonary hypertension, with advanced right heart failure. In case of deterioration or worsening of right heart failure transfer to other medicinal products should be considered.

Hypotension
Blood pressure should be checked while initiating Ventavis. In patients with low systemic blood pressure and in patients with postural hypotension or receiving medicinal products known to reduce blood pressure levels, care should be taken to avoid further hypotension. Ventavis should not be initiated in patients with systolic blood pressure less than 85 mmHg.
Physicians should be alerted to the presence of concomitant conditions or medicinal products that might increase the risk of hypotension and syncope (see section 4.5).

Syncope
The pulmonary vasodilatory effect of inhaled iloprost is of short duration (one to two hours). Syncope is a common symptom of the disease itself and can also occur under therapy. Patients who experience syncope in association with pulmonary hypertension should avoid any exceptional straining, for example during physical exertion. Before physical exertion it might be useful to inhale. The increased occurrence of syncope can reflect therapeutic gaps, insufficient effectiveness and/or deterioration of the disease. The need to adapt and/or change the therapy should be considered (see section 4.8).

Patients with diseases of the respiratory tract
Ventavis inhalation might entail the risk of inducing bronchospasm, especially in patients with bronchial hyperactivity (see section 4.8). Moreover, the benefit of Ventavis has not been established in patients with concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and severe asthma. Patients with concomitant acute pulmonary infections, COPD and severe asthma should be carefully monitored.

Should signs of pulmonary oedema occur when inhaled iloprost is administered in patients with pulmonary hypertension, the possibility of associated pulmonary veno-occlusive disease should be considered. The treatment should be stopped.

Interruption of therapy
In case of interruption of Ventavis therapy, the risk of rebound effect is not formally excluded. Careful monitoring of the patient should be performed, when inhaled iloprost therapy is stopped and an alternative treatment should be considered in critically ill patients.

Renal or hepatic impairment
Data with intravenously administered iloprost indicated that the elimination is reduced in patients with hepatic dysfunction and in patients with renal failure requiring dialysis (see section 5.2). A cautious initial dose titration using dosing intervals of 3-4 hours is recommended (see section 4.2).

Serum glucose levels
Prolonged oral treatment with iloprost clathrate in dogs up to one year was associated with slightly increased fasted serum glucose levels. It cannot be excluded that this is also relevant to humans on prolonged Ventavis therapy.

Undesirable exposure to Ventavis
To minimise accidental exposure, it is recommended to use Ventavis with nebulisers with inhalation-triggered systems (such as HaloLite/Prodose, I-Neb), and to keep the room well ventilated. Newborns, infants, and pregnant women should not be subjected to Ventavis in the room air.

Skin and eye contact, oral ingestion
Ventavis nebuliser solution should not come into contact with skin and eyes; oral ingestion of Ventavis solution should be avoided. During nebulisation sessions a facial mask must be avoided and only a mouthpiece should be used.

Ventavis contains ethanol
Ventavis contains small amounts of ethanol (alcohol) (less than 100 mg per dose).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Iloprost may increase the effects of vasodilatators and antihypertensive agents and then favour the risk of hypotension (see section 4.4). Caution is recommended in case of co-administration of Ventavis with other antihypertensive or vasodilatating agents as dose adjustment might be required.

Since iloprost inhibits platelet function its use with anticoagulants (such as heparin, coumarin-type anticoagulants) or other inhibitors of platelet aggregation (such as acetylsalicylic acid, non-steroidal anti-inflammatory medicinal products, ticlopidine, clopidogrel, glycoprotein IIb/IIIa antagonists: abciximab, eptifibatide and tirofiban) may increase the risk of bleeding. A careful monitoring of the patients taking anticoagulants or other inhibitors of platelet aggregation according to common medical practice is recommended.

Intravenous infusion of iloprost has no effect either on the pharmacokinetics of multiple oral doses of digoxin or on the pharmacokinetics of co-administered tissue plasminogen activator (t-PA) in patients. Although, clinical studies have not been conducted, *in vitro* studies investigating the inhibitory potential of iloprost on the activity of cytochrome P450 enzymes revealed that no relevant inhibition of drug metabolism via these enzymes by iloprost is to be expected.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
Animal studies have shown reproductive effects (see section 5.3).
There is a limited amount of data from the use of iloprost in pregnant women. Taking into account the potential maternal benefit, the use of Ventavis during pregnancy may be considered in those women who choose to continue their pregnancy, despite the known risks of pulmonary hypertension during pregnancy.

Breast-feeding
It is not known whether iloprost/metabolites are excreted in human breast milk. Very low levels of iloprost into milk were observed in rats (see section 5.3). A potential risk to the breast-feeding child cannot be excluded and it is preferable to avoid breast-feeding during Ventavis therapy.

Fertility
Animal studies have not shown harmful effect of iloprost on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ventavis has major influence on the ability to drive and use machines for patients experiencing hypotensive symptoms such as dizziness.
Care should be exercised during initiation of therapy until any effects on the individual have been determined.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
In addition to local effects resulting from administration of iloprost by inhalation such as cough, adverse reactions with iloprost are related to the pharmacological properties of prostacyclins.

The most frequently observed adverse reactions (≥ 20 %) in clinical trials include vasodilatation (including hypotension), headache and cough. The most serious adverse reactions were hypotension, bleeding events, and bronchospasm.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions reported below are based on pooled clinical trial data from phase II and III clinical trials involving 131 patients taking Ventavis 10 microgram/ml and on data from post-marketing surveillance. The frequencies of ADRs are defined as very common (≥1/10) and common (≥1/100 to <1/10). The ADRs identified only during post-marketing surveillance, and for which a frequency could not be estimated from clinical trial data, are listed under "Frequency not known".

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class (MedDRA)	**Very common (≥1/10)**	**Common (≥1/100 to <1/10)**	**Frequency not known**
Blood and lymphatic system disorders	Bleeding events*§		Thrombocytopenia
Immune system disorders			Hypersensitivity
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	
Cardiac disorders		Tachycardia, Palpitations	
Vascular disorders	Vasodilatation	Syncope§ (see section 4.4), Hypotension*	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Chest discomfort / chest pain Cough	Dyspnoea Pharyngolaryngeal pain Throat irritation	Bronchospasm* (see section 4.4) / Wheezing
Gastrointestinal disorders	Nausea	Diarrhoea Vomiting Mouth and tongue irritation including pain	Dysgeusia
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in jaw/trismus		
General disorders and administration site condition	Peripheral oedema§		

* Life-threatening and/or fatal cases have been reported.
§ see section “Description of selected adverse reactions”

Description of selected adverse reactions

Bleeding events (mostly epistaxis and haemoptysis) were very common as expected in this patient population with a high proportion of patients taking anticoagulant co-medication. The risk of bleeding may be increased in patients when potential inhibitors of platelet aggregation or anticoagulants are given concomitantly (see section 4.5). Fatal cases included cerebral and intracranial haemorrhage.

Syncope is a common symptom of the disease itself, but can also occur under therapy. The increased occurrence of syncopes can be related to the deterioration of the disease or insufficient effectiveness of the product (see section 4.4).

Peripheral oedema is a very common symptom of the disease itself, but can also occur under therapy. The occurrence of peripheral oedema can be related to the deterioration of the disease or insufficient effectiveness of the product.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms
In the case of an overdose hypotensive/vasovagal reaction might be anticipated as well as headache, flushing, nausea, vomiting, and diarrhoea. An increase of blood pressure, bradycardia or tachycardia and limb or back pain might be possible.

Management
A specific antidote is not known. Interruption of the inhalation session, monitoring and symptomatic measures are recommended.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agents, platelet aggregation inhibitors excluding heparin, ATC code: B01AC11

Iloprost, the active substance of Ventavis, is a synthetic prostacyclin analogue. The following pharmacological effects have been observed *in vitro*:

- Inhibition of platelet aggregation, platelet adhesion and release reaction
- Dilatation of arterioles and venules
- Increase of capillary density and reduction of increased vascular permeability caused by mediators such as serotonin or histamine in the microcirculation
- Stimulation of endogenous fibrinolytic potential

The pharmacological effects after inhalation of Ventavis are:

Direct vasodilatation of the pulmonary arterial bed occur with consecutive significant improvement of pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance and cardiac output as well as mixed venous oxygen saturation.

In a small, randomised, 12-week double-blinded, placebo-controlled study (the STEP trial), 34 patients treated with bosentan 125 mg twice per day for at least 16 weeks who were in stable haemodynamic conditions before enrolment, tolerated the addition of inhaled iloprost at the concentration of 10 microgram/ml (up to 5 microgram 6 to 9 times per day during waking hours). The mean daily inhaled dose was 27 microgram and the mean number of inhalations per day was 5.6. The acute adverse effects in patients receiving concomitant bosentan and iloprost were consistent with those observed in the larger experience of the phase 3 study in patients receiving only iloprost. No reliable conclusion

could be drawn on efficacy of the association as the sample size was limited and the study was of short duration.

No clinical trial data are available comparing directly in intra-patient observations the acute haemodynamic response after intravenous to that after inhaled iloprost. The haemodynamics observed suggest an acute response with preferential effect of inhaled treatment on the pulmonary vessels. The pulmonary vasodilatory effect of each single inhalation levels off within one to two hours.

However, the predictive value of these acute haemodynamic data are considered to be of limited value as acute response does not in all cases correlate with long-term benefit of treatment with inhaled iloprost.

Efficacy in adult patients with pulmonary hypertension

A randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled phase III trial (study RRA02997) has been conducted in 203 adult patients (inhaled iloprost at the concentration of 10 microgram/ml: N=101; placebo n=102) with stable pulmonary hypertension. Inhaled iloprost (or placebo) was added to patients' current therapy, which could include a combination of anticoagulants, vasodilators (e.g. calcium channel blockers), diuretics, oxygen, and digitalis, but not PGI2 (prostacyclin or its analogues). 108 of the patients included were diagnosed with primary pulmonary hypertension, 95 were diagnosed with secondary pulmonary hypertension of which 56 were associated with chronic thromboembolic disease, 34 with connective tissue disease (including CREST and scleroderma) and 4 were considered appetite suppressant medicinal product related. The baseline 6-minute walk test values reflected a moderate exercise limitation: in the iloprost group the mean was 332 metres (median value: 340 metres) and in the placebo group the mean was 315 metres (median value: 321 metres). In the iloprost group, the median daily inhaled dose was 30 microgram (range 12.5 to 45 microgram/day). The primary efficacy endpoint defined for this study, was a combined response criterion consisting of improvement in exercise capacity (6-minute walk test) at 12 weeks by at least 10% versus baseline, and improvement by at least one NYHA class at 12 weeks versus baseline, and no deterioration of pulmonary hypertension or death at any time before 12 weeks. The rate of responders to iloprost was 16.8% (17/101) and the rate of responders in the placebo group was 4.9% (5/102) (p=0.007).

In the iloprost group, the mean change from baseline after 12 weeks of treatment in the 6-minute walking distance was an increase of 22 metres (-3.3 metres in the placebo group, no data imputation for death or missing values).

In the iloprost group the NYHA class was improved in 26% of patients (placebo: 15%) (p = 0.032), unchanged in 67.7% of patients (placebo: 76%) and deteriorated in 6.3% of patients (placebo: 9%). Invasive haemodynamic parameters were assessed at baseline and after 12 weeks treatment.

A subgroup analysis showed that no treatment effect was observed as compared to placebo on the 6-minute walk test in the subgroup of patients with secondary pulmonary hypertension.
A mean increase in the 6-minute walk test of 44.7 metres from a baseline mean value of 329 metres vs. a change of -7.4 metres from a baseline mean value of 324 metres in the placebo group (no data imputation for death or missing values) was observed in the subgroup of 49 patients with primary pulmonary hypertension receiving treatment of inhaled iloprost for 12 weeks (46 patients in the placebo group).

No study has been performed with Ventavis in children with pulmonary hypertension.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

When iloprost at the concentration of 10 microgram/ml is administered via inhalation in patients with pulmonary hypertension (iloprost dose at the mouthpiece: 5 microgram: inhalation time in between 4.6

– 10.6 min), peak serum levels of 100 to 200 picograms/ml were observed at the end of inhalation session. These levels decline with half-lives between approximately 5 and 25 minutes. Within 30 minutes to 1 hour after the end of inhalation, iloprost is not detectable in the central compartment (limit of quantification 25 picograms/ml).

Distribution

No studies performed following inhalation.

Following intravenous infusion, the apparent steady-state volume of distribution was 0.6 to 0.8 l/kg in healthy subjects. Total plasma protein binding of iloprost is concentration-independent in the range of 30 to 3,000 picograms/ml and amounts to approximately 60%, of which 75% is due to albumin binding.

Biotransformation

No studies to investigate the metabolism of iloprost were performed following inhalation of Ventavis.

After intravenous administration, iloprost is extensively metabolised via ß-oxidation of the carboxyl side chain. No unchanged substance is eliminated. The main metabolite is tetranor-iloprost, which is found in the urine in free and conjugated form. Tetranor-iloprost is pharmacologically inactive as shown in animal experiments. Results of *in vitro* studies reveal that CYP 450-dependent metabolism plays only a minor role in the biotransformation of iloprost. Further in vitro studies suggest that metabolism of iloprost in the lungs is similar after intravenous administration or inhalation.

Elimination

No studies performed following inhalation.

In subjects with normal renal and hepatic function, the disposition of iloprost following intravenous infusion is characterised in most cases by a two-phase profile with mean half-lives of 3 to 5 minutes and 15 to 30 minutes. The total clearance of iloprost is about 20 ml/kg/min, which indicates extrahepatic contribution to the metabolism of iloprost.

A mass-balance study was done using ^{3}H-iloprost in healthy subjects. Following intravenous infusion, the recovery of total radioactivity is 81 %, and the respective recoveries in urine and faeces are 68% and 12%. The metabolites are eliminated from plasma and urine in 2 phases, for which half-lives of about 2 and 5 hours (plasma) and 2 and 18 hours (urine) have been calculated**.**

Pharmacokinetics after use with different nebulisers

In a randomised, crossover study with 20 healthy adult men, pharmacokinetics was investigated following inhalation of Ventavis (5 microgram iloprost) by the I-Neb AAD in comparison to the Prodose (5 microgram disk).
Higher maximum serum level (Cmax) and systemic exposure (AUC(0-tlast)) as well as a shorter time to reach maximum serum concentration (tmax) were found following Ventavis inhalation via the I-Neb AAD in comparison to the Prodose nebuliser. The pharmacokinetic results reflect the slightly different *in vitro* characteristics of these nebulisers (see section 4.2).

Pharmacokinetic parameters of iloprost after inhalation of 5 microgram iloprost by I-Neb AAD vs. Prodose

	Cmax (pg/mL) **geometric mean (CV%)**	t max (h), **median (range)**	AUC(0-tlast) (pg·h/mL) **geometric mean (CV%)**
I-Neb	119 (41.2%)	0.147 (0.086 – 0.268)	28.9 (47.4%)
Prodose	80.0 (46.7%)	0.183 (0.133 – 0.279)	18.7 (50.5%)

AUC(0-tlast) = Area under the concentration time curve from 0h data point up to last measurable serum level
CV = coefficient of variation

Characteristics in patients

Renal dysfunction
In a study with intravenous infusion of iloprost, patients with end-stage renal failure undergoing intermittent dialysis treatment are shown to have a significantly lower clearance (mean CL = 5 ± 2 ml/minute/kg) than that observed in patients with renal failure not undergoing intermittent dialysis treatment (mean CL = 18 ± 2 ml/minute/kg).

Hepatic dysfunction
Because iloprost is extensively metabolised by the liver, the plasma levels of the active substance are influenced by changes in hepatic function. In an intravenous study, results were obtained involving 8 patients suffering from liver cirrhosis. The mean clearance of iloprost is estimated to be 10 ml/minute/kg**.**

Age and gender
Age and gender are not of clinical relevance to the pharmacokinetics of iloprost.

5.3 Preclinical safety data

Systemic toxicity

In acute toxicity studies, single intravenous and oral doses of iloprost caused severe symptoms of intoxication or death (IV) at doses about two orders of magnitude above the intravenous therapeutic dose. Considering the high pharmacological potency of iloprost and the absolute doses required for therapeutic purposes the results obtained in acute toxicity studies do not indicate a risk of acute adverse effects in humans. As expected for a prostacyclin, iloprost produced haemodynamic effects (vasodilatation, reddening of skin, hypotension, inhibition of platelet function, respiratory distress) and general signs of intoxication such as apathy, gait disturbances, and postural changes.

Continuous IV/SC infusion of iloprost up to 26 weeks in rodents and non-rodents did not cause any organ toxicity at dose levels which exceeded the human therapeutic systemic exposure between 14 and 47 times (based on plasma levels). Only expected pharmacological effects like hypotension, reddening of skin, dyspnoea, increased intestinal motility were observed.

Based on Cmax values in rats the systemic exposure in these parenteral studies was approximately 3.5 times higher than the maximum achievable exposure after inhalation. This highest achievable dose of 48.7 microgram/kg/day was also the “no observed adverse effect level” (NOAEL) as evaluated in inhalation toxicity studies in rats up to 26 weeks. Following inhalation the systemic exposure based on AUC values in rats exceeded the corresponding therapeutic exposure in human patients by approximately 13 times.

Genotoxic potential, tumourigenicity

In vitro (bacterial, mammalian cells, human lymphocytes) and *in vivo* studies (micronucleus test) for genotoxic effects have not produced any evidence for a mutagenic potential.
No tumourigenic potential of iloprost was observed in tumourigenicity studies in rats and mice.

Reproduction toxicology

In embryo- and foetotoxicity studies in rats continuous intravenous administration of iloprost led to anomalies of single phalanges of the forepaws in a few foetuses/pups without dose dependence.

These alterations are not considered as teratogenic effects, but are most likely related to iloprost induced growth retardation in late organogenesis due to haemodynamic alterations in the foetoplacental unit. No disturbance of postnatal development and reproductive performance was seen in the offspring that were raised, indicating that the observed retardation in rats was compensated during the postnatal development. In comparable embryotoxicity studies in rabbits and monkeys no such digit anomalies or other gross-structural anomalies were observed even after considerably higher dose levels which exceeded the human dose multiple times.
In rats, passage of low levels of iloprost and/or metabolites into 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.

Local tolerance, contact sensitising and antigenicity potential

In inhalation studies in rats, the administration of an iloprost formulation with a concentration of 20 microgram/ml up to 26 weeks did not cause any local irritation of the upper and lower respiratory tract.

A dermal sensitisation (maximisation test) and an antigenicity study in guinea pigs showed no sensitising potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Trometamol
Ethanol
Sodium chloride
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

1-ml ampoules, colourless, glass type I, containing 1 ml nebuliser solution, ring coded with two coloured rings (white - yellow).
3-ml ampoules, colourless, glass type I, containing 2 ml nebuliser solution, ring coded with two coloured rings (white – pink).

1 ml nebuliser solution:
Packages containing 30 or 168 ampoules.

2 ml nebuliser solution:
Packages containing 30 , 90 , 100 or 300 ampoules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

For each inhalation session the contents of one opened ampoule of Ventavis has to be transferred completely into the nebuliser medication chamber immediately before use.

After each inhalation session, any solution remaining in the nebuliser should be discarded. In addition, instructions for hygiene and cleaning of the nebulisers provided by the device manufacturers should be followed carefully.
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/03/255/001
EU/1/03/255/002
EU/1/03/255/003
EU/1/03/255/004
EU/1/03/255/005
EU/1/03/255/006
EU/1/03/255/007
EU/1/03/255/008

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 September 2003
Date of latest renewal: 26 August 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/.

製品概要

1　医薬品販売名

ベンテイビス 10μg/mL ネブライザー溶液

2　定性的・定量的組成

（イロプロスト トロメタモールとして）1mL 中、イロプロスト 10μg を含有。

それぞれのアンプルには、10μg のイロプロストを含有する 1mL 液が充填されている。

それぞれのアンプルには、20μg のイロプロストを含有する 2mL 液が充填されている。

効果が知られている添加物：
1mL 中、エタノール 96%、0.81mg 含有。

添加物の全リストについては 6.1 項参照。

3　剤形

ネブライザー溶液
無色澄明の溶液

4　臨床項目

4.1　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。

4.2　用法・用量

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（ネブライザー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。本薬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。(5.2 項参照)

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 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

本剤はネブライザーを用いて吸入する。Ready-to-use の Ventavis 10μg/mL ネブライザー溶液は、適切な吸入器具（ネブライザー）を使用して投与する。(6.6 項参照)

本剤の投与に適切なネブライザーとして、2 つのエアーコンプレッサー・ネブライザー・システム（HaloLite と Prodose）があげられている。両システムにおけるアロゾル液滴の空気動力学的中央粒径（MMAD）は、2.6～2.7 マイクロメーターであった。吸入セッションごとに、1 アンプル 2mL の Ventavis ネブライザー溶液全量を、投与直前に装置の薬液チャンバーに移す。HaloLite 及び Prodose は線量測定システムである。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。吸入時間は患者の呼吸パターンにより異なる。

装置	マウスピース位置での送達量	推定吸入時間 （頻度：1 分間あたり 15 呼吸数）
HaloLite 及び Prodose	2.5μg 5μg	4～5 分 8～10 分

2mL の Ventavis ネブライザー溶液を含む製剤 1 アンプル中のイロプロスト 5μg をマウスピース位置で送達する際には、予め設定した 2.5μg の用量プログラムでイロプロストの吸入を 2 回の吸入サイクルで完了することを推奨する。アンプルは 2 色のリング（白とピンク）で色分けされている。

Venta-Neb は携帯が可能なバッテリー式の超音波ネブライザーで、Ventavis 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。吸入セッションごとに、2 色のリング(白とピンク)で色分けされた 1 アンプル 2mL の Ventavis ネブライザー溶液を投与直前にネブライザーの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。

本剤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 ネブライザーの取扱説明書を参照すること。

装置	マウスピース位置での送達量	推定吸入時間
Venta-Neb	2.5μg 5μg	4 分 8 分

I-Neb AAD システムは携帯が可能なハンドヘルドの器具で、振動網技術で動作する。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 ネブライザーも Ventavis の投与に適していることが示されている。エアロゾル液滴の MMAD 値は 2.1μM であった。ネブライザー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パルス時間を決定する。

I-Neb AAD システムにより予め設定された用量は、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コントロールされる。薬液チャンバーは 2 色の異なる色で色分けされており、薬液チャンバーには各々色分けされたコントロールディスクが装備されている。

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。

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 Ventavis 1mL アンプル中の薬剤を、使用直前に適切なネブライザー薬液チャンバーに移す。

装置	マウスピース位置での送達量	推定吸入時間
I-Neb AAD	2.5μg 5μg	3.2分 6.5分

I-Neb ネブライザーは HaloLite、Prodose、Venta-Neb など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、溶液を迅速に送達することが示されている（5.2 項参照）。１つのネブライザーで症状が安定した患者が他のネブライザーに変更する場合は、取扱い医師による指示を必要とする。

ここで示した以外のネブライザー・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。

4.3　禁忌

- 本剤の有効成分や 6.1 項に記載されている添加物に対し過敏症の既往歴のある患者
- 本剤の血小板への作用により出血リスクが高い患者（例：消化性潰瘍、外傷、頭蓋内出血等）
- 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
- 肺静脈閉塞症性疾患を有する肺高血圧症の患者
- 肺高血圧症に関連しない心筋機能障害を伴う先天性又は後天性心臓弁障害のある患者

4.4　特別な警告及び使用上の注意

進行した右室不全を伴う不安定肺高血圧症患者における本剤の使用は推奨されない。右室不全が悪化した場合は、他剤への切り替えを考慮すること。

<u>低血圧</u>

本剤の投与を開始する際は血圧を検査すること。全身血圧が低い患者及び体位性低血圧患者又は血圧の低下を誘発することが知られている医薬品の投与を受けている患者については、さらに血圧が低下しないよう注意すること。収縮期血圧が 85mmHg 未満である患者への投与は避けること。低血圧及び失神のリスクを高めるおそれのある随伴症状又は医薬品については、医師に注意を喚起すること。(4.5 項参照)

失神

吸入イロプロストの血管拡張作用の期間は短い（1～2 時間）。失神は一般的にみられる症状だが、本剤投与によってもあらわれることがある。肺高血圧症に伴う失神を起こした患者は、労作中などにおける特別な緊張を避けること。労作前に本剤を吸入させることが望ましい。失神の発現の増加は、治療上のギャップ、治療効果不足及び／又は疾患が悪化したことを示している可能性がある。治療の適応及び／又は治療法の切り替えを考慮すること。（4.8 項参照）

気道疾患を有する患者

本剤の吸入は、特に気管支過敏症を有する患者において気管支痙攣を誘発するリスクを伴う。（4.8 項参照）さらに、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び重度の喘息を合併した患者における本剤のベネフィットは確立されていない。急性肺感染症、COPD、重度の喘息を有する患者については、慎重にモニタリングを行うこと。

肺高血圧症患者で吸入イロプロスト使用時に肺水腫の兆候があらわれた場合は、肺静脈の閉塞性疾患を伴う可能性を考慮し、治療を中止すること。

投与の中断

本剤の投与を中断した場合のリバウンド効果のリスクは正式には除外されない。吸入イロプロストの投与を中止した際には患者を慎重にモニタリングし、重病の患者には代替療法を考慮すること。

腎機能又は肝機能障害患者

イロプロストの静脈内投与に関するデータは、肝機能障害及び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。（5.2 項参照）初回投与量は投与間隔 3～4 時間で慎重に漸増することを推奨する。（4.2 項参照）

血清中グルコース濃度

イロプロスト包接化合物を最長 1 年間イヌに長期経口投与した際、絶食状態で血清中グルコース濃度のわずかな増加との関連性が示された。ヒトに本剤を長期投与した際の関連性も否定できない。

本剤の望ましくない曝露

偶発的な曝露を最小限に抑えるため、本剤を投与する際には、吸入誘発システムを装備したネブライザー（HaloLiteT/Prodose、I-Neb など）を使用し、換気の良い場所で行うことを推奨する。新生児、幼児、妊婦については、室内の空気により本剤投与の影響を受けないようにすること。

皮膚及び目への接触、経口摂取

Ventavis ネブライザー溶液を皮膚や目と接触しないようにすること。本剤の経口摂取は避けること。噴霧セッションの間は、フェイシャルマスクの使用は避け、マウスピースのみを使用すること。

エタノール含有

本剤は少量のエタノール(アルコール）を含有する（1回投与あたり100mg未満)。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の処方との相互作用

イロプロストにより血管拡張剤や降圧剤による効果が増強され、低血圧のリスクを高める。(4.4項参照）用量調節を必要とすることがあるため、本剤を他の降圧剤又は血管拡張剤と併用する際には注意すること。

イロプロストは血小板機能を抑制するため、抗凝固剤（ヘパリン、クマリン系の抗凝固剤など）又は他の血小板凝集阻害薬（アセチルサリチル酸、非ステロイド性抗炎症薬、チクロピジン、クロピドグレル、糖タンパク質Ⅱb／Ⅲb拮抗薬:アブシキマブ、エプチフィバチド、チロフィバン）との併用により出血リスクが高まるおそれがある。抗凝固剤又は他の血小板凝集阻害薬の投与を受けている患者を、一般的な医療行為にしたがって慎重にモニタリングすることを推奨する。

イロプロストの静脈内注入は、ジゴキシンの反復経口投与時や、組織プラスミノゲン活性化因子（t-PA）併用投与時の患者の薬物動態に影響を及ぼさない。臨床試験は行っていないが、イロプロストがチトクローム P450酵素の活性に及ぼす抑制可能性を検討した *in vitro* 試験において、イロプロストがこれらの酵素を介した薬物代謝の抑制と関連性がないことが示された。

4.6　妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

動物試験により、生殖毒性が示された。(5.3項参照)

妊婦におけるイロプロストの使用は限られている。母体のベネフィットの可能性を考慮した上で、妊娠中の肺高血圧症のリスクが知られているにもかかわらず妊娠の継続を選択した女性では、妊娠中の本剤の使用を検討すること。

授乳

イロプロスト／代謝物がヒトの乳汁中に移行するかについては不明であるが、ラットでイロプロストの乳汁中へのわずかな移行がみられた。(5.3項参照）授乳中の子供へのリスクの可能性は否定できないため、本剤投与中は授乳を避けることが好ましい。

受胎能

動物試験で、イロプロストが受胎能に及ぼす有害性は示されなかった。

4.7　自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響

本剤は、浮動性めまいなどの血圧低下症状を発現した患者の運転及び機械操作能力に大きな影響を及ぼす。治療開始時期には、患者への影響を注意深く観察すること。

4.8　好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

イロプロストの吸入投与がもたらす咳嗽のような局所作用に加えて、イロプロストの副作用はプロスタサイクリンの薬理作用に関連するものである。

臨床試験において最も高頻度に発現した副作用（≧20%）は、血管拡張（低血圧など）、頭痛、咳嗽などである。最も重篤な副作用は低血圧、出血事象、気管支痙攣であった。

副作用の一覧表

以下に、本剤 10μg/mL の投与を受けた 131 例の患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の統合データ及び市販後調査のデータに基づく副作用を示す。副作用の頻度は、very common（10%以上）、common（1%以上、10%未満）である。市販後調査中にのみ確認された副作用及び臨床試験データから頻度が推測できない副作用は、「頻度不明」の欄に記載される。

好ましくない作用は、それぞれの頻度群の中では副作用の重症度が高い順に表示する。

器官別大分類 （MedDRA）	Very common （≧1/10）	Common （≧1/100 to <1/10）	頻度不明
血液およびリンパ系障害	出血事象*§		血小板減少症
免疫系障害			過敏症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
心臓障害		頻脈、 動悸	
血管障害	血管拡張	失神§（4.4 項参照）、 低血圧*	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸部不快感／ 胸痛 咳嗽	呼吸困難 咽喉頭疼痛 咽喉刺激感	気管支痙攣（4.4 項参照）／喘鳴
胃腸障害	悪心	下痢 嘔吐 疼痛を含む口内刺激及び舌刺激感	味覚異常
皮膚および皮下組織障害		発疹	
筋骨格系および結合組織障害	顎痛／開口障害		
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫§		

*生命を脅かす事象

§「特定の副作用」の項参照。

特定の副作用

出血事象（主に鼻出血及び喀血）は、抗凝固剤の併用投与を受けている患者の割合が高い患者集団で予想されるように、非常に頻度が高い。血小板凝集阻害薬又は抗凝固剤の併用投与を受けた患者で出血のリスクが高まるおそれがある。(4.5 項参照）脳出血及び頭蓋内出血などの死亡例がみられた。

失神は一般的にみられる症状だが、本剤投与によってもあらわれることがある。失神の発現の増加は、病状の悪化又は本薬による治療効果不足に関連している可能性がある。

末梢性浮腫は最も一般的にみられる病状だが、本薬の投与によってもあらわれることがある。末梢性浮腫の発現は病状の悪化又は本薬による治療効果不足に関連している可能性がある。

疑わしい副作用

医薬品の承認後に副作用が疑われた場合は、報告することが重要である。報告することにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスのモニタリングの継続が可能になる。医療従事者は、Appendix V に示される国の報告制度により、疑わしい副作用を報告することが求められる。

4.9　過量投与

症状

過量投与により、頭痛、潮紅、悪心、嘔吐、下痢、降圧反応／血管迷走神経性反応の発現が予測される。血圧上昇、徐脈、頻脈、下肢痛又は背部痛が生じる可能性もある。

管理

特異的な解毒剤は知られていない。吸入を中止し、モニタリング及び症状管理を行うこと。

5　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬物療法のグループ：抗血栓剤、ヘパリン以外の血小板凝集阻害薬、ATC コード：B01AC11

本剤の有効成分であるイロプロストは、合成プロスタサイクリン誘導体である。*In vitro* において、次のような薬理作用が認められている。

- 血小板凝集、血小板の接着及び放出反応の抑制
- 細動脈及び細静脈の血管拡張
- 毛細血管密度の増加及び微小循環内でのセロトニンやヒスタミンのようなメディエーターによって引き起こされる血管透過性亢進の抑制

・　内因性線溶能の刺激

本薬の吸入後、以下の薬理作用がみられる。

肺動脈床の直接血管拡張は、混合静脈血酸素飽和度のみならず、肺動脈圧、肺血管抵抗及び心拍出量の継続的で著しい改善に伴って起こる。

小規模の、無作為化、12 週間の二重盲検、プラセボ対照試験（STEP 試験）において、組入前に血行動態が安定しており、少なくとも 16 週間、ボセンタン 125mg 1 日 2 回の投与を受けた 34 例の患者は、10μg/mL の吸入イロプロスト（最大 5μg を 1 日の起きている時間に 6～9 回）の追加投与に対して忍容性を示した。1 日の平均吸入投与量は 27μg、1 日当たりの平均吸入回数は 5.6 回であった。ボセンタン及びイロプロストの併用投与を受けている患者に認められた副作用は、比較的規模の大きい第Ⅲ相試験でイロプロストの単独投与を受けている患者に認められた副作用と一致していた。症例数が限られ試験期間が短いため、有効性について信頼性のある結論を導き出すことはできなかった。

イロプロストの静脈内投与後と吸入後の急性血行動態反応を同一患者で直接比較した臨床試験はないが、血行動態において吸入治療が肺血管に対して優先的な効果を及ぼすことが示されている。1 回の吸入ごとの肺血管拡張作用は 1～2 時間で安定した。

しかしながら、急性反応と吸入イロプロストによる長期治療のベネフィットとの関連性はすべてのケースでみられるとは限らないため、これらの急性血行動態データの予測値の有用性は限定的であると考えられる。

<u>肺高血圧症を有する成人患者における有効性</u>

第Ⅲ相試験（Study RRA02997）は無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照であり、肺高血圧症の安定した 203 例の成人患者を対象に実施された（10μg/mL 濃度の吸入イロプロスト：101 例、プラセボ：102 例）。吸入イロプロスト（又はプラセボ）を抗凝固剤、血管拡張剤（例：カルシウムチャンネル遮断薬）、利尿薬、酸素、ジギタリスなどの患者の現在の治療法に追加したが、PGI_2（プロスタサイクリン又はプロスタサイクリン誘導体）は含まれなかった。組み入れられた患者のうち 108 例の患者が原発性肺高血圧症と診断され、95 例が二次性肺高血圧症と診断された。95 例のうち 56 例が慢性血栓塞栓症、34 例が結合組織疾患（CREST 及び強皮症を含む）、4 例が食欲抑制薬によるものであった。ベースラインの 6 分間歩行距離は、イロプロスト群では平均 332 メートル（中央値：340 メートル）、プラセボ群では 315 メートル（中央値：321 メートル）で、中等度の運動制限を示していた。イロプロスト群における 1 日の吸入量の中央値は 30μg（範囲：12.5～45μg／日）であった。本試験で規定された有効性主要評価項目は、複合エンドポイント［12 週目における運動能（6 分間歩行距離）がベースラインから少なくとも 10%以上改善、12 週目の NYHA 心機能分類クラスがベースラインから 1 クラス以上の改善、12 週間までに肺高血圧症の悪化又は死亡がない］であった。レスポンダーの割合は、イロプロスト群で 16.8%（17/101）、プラセボ群で 4.9%（5/102）（p=0.007）であった。

イロプロスト群において、投与 12 週間後における 6 分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、＋22 メートルであった（プラセボ群では－3.3 メートル、死亡又は欠測値に対し帰属計算は行わなかった)。

NYHA 心機能分類クラスは、イロプロスト群で 26%が改善［プラセボ群：15%］(p=0.032)、67.7%が変化なし［プラセボ群：76%]、悪化が 6.3%［プラセボ群：9%］であった。ベースライン及び投与 12 週目の侵襲的血行動態パラメーターを評価した。

部分集団解析において、二次性肺高血圧症患者の部分集団における 6 分間歩行距離では、プラセボ群と比べて治療効果がみられないことが示された。

吸入イロプロストによる治療を 12 週間受けた 49 例の原発性肺高血圧症患者の部分集団(プラセボ群:46 例)において､6 分間歩行距離の平均値がベースラインの平均値 329 メートルから 44.7 メートル増加したのに対し、プラセボ群ではベースラインの平均値 324 メートルから 7.4 メートル減少した（死亡又は欠測値に対し帰属計算は行わなかった)。

肺高血圧症を有する小児において本薬の試験は行われていない。

5.2　薬物動態学的特性

吸収

10μg/mL の濃度のイロプロスト(マウスピース位置でのイロプロスト用量:5μg､吸入時間:4.6～10.6 分）を肺高血圧症患者に吸入投与した際、吸入セッション終了時の最大血清中濃度は 100～200pg/mL であった。この濃度は、半減期 5～25 分で低下し、イロプロストは吸入終了から 30 分～1 時間以内に中心コンパートメントに検出されなくなった（定量限界 25pg/mL)。

分布

吸入投与時における試験は実施していない。

健康被験者における静脈内注射後のみかけの定常状態分布容積は 0.6～0.8L/kg であった。イロプロストの血漿たん白結合率は約 60%であり、30～3000pg/mL の範囲内では濃度に依存せず、結合たん白質の 75%はアルブミンであった。

代謝

吸入投与時のイロプロストの代謝試験は実施していない。

静脈内投与後、イロプロストはカルボキシル酸側鎖が主にβ酸化を受けて代謝され、未変化体としては排泄されなかった。主代謝物はテトラノル体で、尿中には遊離型又は抱合型として検出された。動物実験において、テトラノル体は薬理学的活性はなかった。*In vitro* 試験において、イロプロストの代謝においてチトクローム P450 酵素の役割が非常に小さいことが示された。*In vitro* 試験の結果から、静脈内投与と吸入投与の肺におけるイロプロストの代謝は類似していることが示唆される。

排泄

本剤の吸入投与時の排泄を検討する試験は実施していない。

腎機能及び肝機能が正常な患者に静脈投与したとき、イロプロストの消失は２相性であり、平均3～5 分及び 15～30 分の半減期であった。イロプロストの 1 分あたりの総クリアランスは約20mL/kg で、イロプロストの肝外への代謝を示している。

^{3}H-イロプロストを投与した健康被験者を対象とし、マスバランス試験を実施した。静脈投与した際、全放射能の 81%が回収され、尿中に 68%、糞中に 12%排泄された。代謝物は 2 相性のパターンで血漿中や尿中から消失し、約 2～5 時間（血漿中）と 2～18 時間（尿中）の半減期であった。

異なるネブライザー使用後の薬物動態

20 例の健康成人男性を対象とした無作為化、クロスオーバー試験において、I-Neb AAD と Prodose（5μｇディスク）による、本剤（イロプロスト５μｇ）吸入投与後の薬物動態を比較した。

I-Neb AAD による本剤の吸入投与後、Prodose ネブライザーを使用した際と比べて、最大血清中濃度（C_{max}）及び全身曝露量［($AUC_{(0-tlast)}$］が高くなり、C_{max} に達する時間（t_{max}）が短くなった。薬物動態試験の結果は、これらのネブライザーの特性が *in vitro* においてわずかに異なることを示している。(4.2 項参照)

5μｇのイロプロスト吸入投与後の薬物動態パラメーター比較（I-Neb AAD vs. Prodose）

	C_{max}（pg/mL） 幾何平均（CV%）	t_{max}（h）， 中央値（範囲）	$AUC_{(0-tlast)}$（pg･h/mL） 幾何平均（CV%）
I-Neb	119（41.2%）	0.147（0.086-0.268）	28.9（47.4%）
Prodose	80.0（46.7%）	0.183（0.133-0.279）	18.7（50.5%）

$AUC_{(0-tlast)}$＝濃度曲線下面積（0 時間データ点～最後の測定可能な血中濃度）
CV＝変動係数

患者特性

腎機能障害

イロプロストを静脈内投与した試験において、間欠的透析治療を受けている末期の腎不全患者のクリアランス（平均 CL=5±2mL/min/kg）は、透析を受けていない腎不全患者（平均 CL=18±2mL/min/kg）よりも著しく低かった。

肝機能障害

イロプロストは主に肝臓で代謝されるため、有効成分の血漿中濃度は肝機能の変化の影響を受ける。静脈投与試験において、8 例の肝硬変患者における結果が得られた。イロプロストの平均クリアランスは 10mL/min/kg と推測された。

年齢及び性別

年齢及び性別にイロプロストの薬物動態との臨床的関連性はない。

5.3　非臨床試験の安全性データ

全身毒性

急性毒性試験において、イロプロストの静脈内投与での治療用量と比べて約 100 倍高い用量で単回静脈内投与及び経口投与を行った結果、重度の毒性症状又は死亡（静脈内投与のみ）が発現した。イロプロストの強力な薬理作用及び治療目的で必要な用量を考慮すると、急性毒性試験から得られた結果は、ヒトにおける急性有害作用のリスクを示すものではない。プロスタサイクリンから予測されたように、イロプロストは血行力学的影響（血管拡張、皮膚の発赤、低血圧、血小板機能の低下及び呼吸困難）及びアパシー、歩行失調及び姿勢異常などのような一般症状が認められた。

げっ歯類及び非げっ歯類を用いた 26 週間までのイロプロストの反復静脈内又は皮下投与において、ヒトの治療域での（血漿中濃度に基づく）全身曝露量の 14～47 倍の曝露量でも臓器毒性は認められなかった。血圧低下、皮膚の発赤、呼吸困難及び腸蠕動運動の亢進などの予測される薬理作用のみが観察された。

ラットでの C_{max} に基づくと、これらの非経口投与による試験における全身曝露量は、吸入後の最高曝露量に比して約 3.5 倍高かった。最高用量の 48.7μg/kg/日は、ラット 26 週間反復吸入投与毒性試験における評価と同様、「無毒性量」（NOAEL）であった。AUC 値に基づくとラットにおける吸入投与後の全身曝露量は、ヒト患者における値の約 13 倍に相当した。

遺伝毒性、発がん性

遺伝毒性効果を検討する *in vitro*（細菌、哺乳類培養細胞、ヒトリンパ球）及び *in vivo* 試験（小核試験）において、イロプロストは変異原性を示さなかった。

ラット及びマウスの発がん性試験において、イロプロストに発がん性は認められなかった。

生殖発生毒性

ラット胚・胎児毒性試験において、イロプロストの反復静脈内投与は少数の胎児／出生児の前肢の指節骨に用量依存的ではない単発性の骨異常を誘発した。

この変化は催奇形性を示す変化とは考えられず、胎児・胎盤系に対するイロプロストの血行動態変化に起因した後期器官形成期の発育遅延に関連したものである可能性が高い。子孫において生後発育及び生殖能力の障害は認められなかった。このことは、ラットにおいて生後発育期に発育遅延の補償作用が生じたことを示している。ウサギ及びサルを用いた同様の胚･胎児毒性試験で、ヒト用量を上回る投与量よりかなり高い用量を複数回投与した後においても、手指の異常もしくは他の肉眼的な構造異常は認められなかった。ラットにおいて、ごく僅かであるが本薬及び代謝

物の乳汁中への移行が認められた（イロプロスト静脈内投与量の 1%未満）。授乳中に曝露を受けた動物において、生後発育及び生殖能力の障害は認められなかった。

局所耐性、接触刺激性、抗原性

ラットにおける吸入試験において、20μg/mL 濃度のイロプロスト製剤を最長 26 週間投与した際、上部及び下部気道に対する局所刺激性は認められなかった。

モルモットにおける皮膚感作試験及び抗原性試験の結果、感作性は認められなかった。

6　薬剤学的特性

6.1　添加物一覧

トロメタモール

エタノール

塩化ナトリウム

塩酸

注射用水溶液

6.2　配合禁忌

適合性試験を行っていないため、本医薬品を他の医薬品と配合しないこと。

6.3　使用期限

2 年

6.4　保存上の特別な注意

本医薬品は特別な保存条件を必要としない。

6.5　容器の特性及び内容量

1mL アンプル、無色、グラス・タイプⅠ：ネブライザー溶液 1mL が充填されており、2 色のリング（白、黄色）でコード化されたリングを付属。

3mL アンプル、無色、グラス・タイプ Ⅰ：ネブライザー溶液 2mL が充填されており、2 色のリング（白、黄色）でコード化されたリングを付属。

ネブライザー溶液 1mL：

内容量 30 又は 168 アンプルのパッケージ。

ネブライザー溶液 2mL：

内容量 30、90、100、300 アンプルのパッケージ。

パッケージの大きさはすべて記載されているとは限らない。

6.6　その他の取扱い上及び廃棄時の特別な注意

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、投与直前にネブライザーの薬液チャンバーに移す。

吸入セッション後にネブライザーに残った残液は、全て廃棄すること。

医療機器メーカーが提供しているネブライザーの衛生状態や洗浄に関する取扱い説明書に慎重に従うこと。

地域ごとの要件にしたがって、未使用の医薬品及び廃棄物を廃棄すること。

7　医薬品製造販売承認取得者

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Germany

8　医薬品製造販売承認番号

EU/1/03/255/001
EU/1/03/255/002
EU/1/03/255/003
EU/1/03/255/004
EU/1/03/255/005
EU/1/03/255/006
EU/1/03/255/007
EU/1/03/255/008

9　初回承認日／承認更新日

初回承認日：2013 年 9 月 16 日
最終更新日：2013 年 8 月 26 日

10　添付文書改訂日

本医薬品に関する情報の詳細については、欧州医薬品庁のホームページ参照。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use VENTAVIS safely and effectively. See full prescribing information for VENTAVIS**.**

VENTAVIS® (iloprost) inhalation solution
Initial U.S. Approval: 2004
For oral inhalation only

INDICATIONS AND USAGE

Ventavis® is a synthetic analog of prostacyclin indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) (WHO Group 1) to improve a composite endpoint consisting of exercise tolerance, symptoms (NYHA Class), and lack of deterioration. Studies establishing effectiveness included predominately patients with NYHA Functional Class III-IV symptoms and etiologies of idiopathic or heritable PAH (65%) or PAH associated with connective tissue diseases (23%). (1.1).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Ventavis is intended to be inhaled using the I-neb® AAD® System. Patients should receive 6 to 9 doses (inhalations) per day (minimum of 2 hours between doses during waking hours) as follows:

- Starting dose: 2.5 mcg (2.1).
- Uptitrate to 5 mcg if 2.5 mcg is well tolerated (2.1).
- Maintenance dose: 5 mcg (2.1).

	Delivered dose from ampule of :	
Nebulizer	10 mcg/mL	20 mcg/mL
I-neb® AAD®	2.5 or 5 mcg from one ampule	5 mcg from one ampule

- The 20 mcg/mL concentration is for patients who repeatedly experience extended treatment times (2.1).
- Vital signs should be monitored while initiating Ventavis (2.2).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

1 mL ampules in two concentrations: 10 mcg/mL and 20 mcg/mL (3).

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypotension leading to syncope has been observed. Ventavis should not be administered in patients with systolic blood pressure below 85 mmHg (5.1).
- Pulmonary venous hypertension: Discontinue if pulmonary edema is present (5.2).
- May cause bronchospasm: Patients with a history of hyperreactive airway disease may be more sensitive (5.3).

ADVERSE REACTIONS

Most common (≥3% placebo adjusted) adverse reactions are vasodilation (flushing), cough increased, headache, trismus, insomnia, nausea, hypotension, vomiting, alkaline phosphatase increased, flu syndrome, back pain, tongue pain, palpitations, syncope, GGT increased, muscle cramps, hemoptysis, and pneumonia (6.1).
To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Actelion at 1-866-228-3546 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Ventavis has the potential to increase the hypotensive effect of vasodilators and antihypertensive agents (7.2).
- There is a potential for increased risk of bleeding, particularly in patients maintained on anticoagulants (7.3).

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Hepatic impairment: In patients with Child-Pugh Class B or C hepatic impairment, consider increasing the dosing interval (e.g., 3-4 hours between doses depending on the patient's response at the end of the dose interval) (2.3, 8.6).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and preparation instructions

Revised: 11/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

TABLE OF CONTENTS

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
1. INDICATIONS AND USAGE
1.1 Pulmonary Arterial Hypertension
2. DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosing
2.2 Monitoring
2.3 Use in Patients with Pre-existing Hepatic Impairment
2.4 Use in Patients with Pre-existing Renal Impairment
3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4. CONTRAINDICATIONS
5. WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risk of Syncope
5.2 Pulmonary Venous Hypertension
5.3 Bronchospasm
6. ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Studies Experience
6.2 Postmarketing Experience
7. DRUG INTERACTIONS
7.1 Cytochrome P450
7.2 Antihypertensives and Vasodilators
7.3 Anticoagulants and Platelet Inhibitors
8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
10. OVERDOSAGE
11. DESCRIPTION
12. CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13. NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14. CLINICAL STUDIES
16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17. PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Preparation Instructions

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.**

---

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1 Pulmonary Arterial Hypertension

Ventavis® is indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) (WHO Group 1) to improve a composite endpoint consisting of exercise tolerance, symptoms (NYHA Class), and lack of deterioration. Studies establishing effectiveness included predominately patients with NYHA Functional Class III-IV symptoms and etiologies of idiopathic or heritable PAH (65%) or PAH associated with connective tissue diseases (23%) *[see Clinical Studies (14)]*.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosing

Ventavis is intended to be inhaled using the I-neb® AAD® System. The first inhaled dose should be 2.5 mcg (as delivered at the mouthpiece). If this dose is well tolerated, dosing should be increased to 5.0 mcg and maintained at that dose; otherwise maintain the dose at 2.5 mcg. Ventavis should be taken 6 to 9 times per day (no more than once every 2 hours) during waking hours, according to individual need and tolerability. The maximum daily dose evaluated in clinical studies was 45 mcg (5 mcg 9 times per day).

Direct mixing of Ventavis with other medications in the I-neb® AAD® System has not been evaluated; do not mix with other medications. To avoid potential interruptions in drug delivery due to equipment malfunctions, the patient should have easy access to a back-up I-neb®AAD® System.

Ventavis is supplied in 1 mL ampules in two concentrations: 10 mcg/mL and 20 mcg/mL.

	Delivered dose from ampule of :	
Nebulizer	10 mcg/mL	20 mcg/mL
I-neb® AAD®	2.5 or 5 mcg from one ampule	5 mcg from one ampule

The 20 mcg/mL concentration is intended for patients who are maintained at the 5 mcg dose and who have repeatedly experienced extended treatment times which could result in incomplete dosing. Transitioning patients to the 20 mcg/mL concentration using the I-neb® AAD® System will decrease treatment times to help maintain patient compliance.

For each inhalation session, the entire contents of each opened ampule of Ventavis should be transferred into the I-neb® AAD® System medication chamber immediately before use *[see Patient Counseling Information (17.1)]*. After each inhalation session, any solution remaining in the medication chamber should be discarded. Use of the remaining solution will result in unpredictable dosing. Patients should follow the manufacturer's instructions for cleaning the I-neb® AAD® System components after each dose administration.

2.2 Monitoring

Vital signs should be monitored while initiating Ventavis. *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.3 Use in Patients with Pre-existing Hepatic Impairment

Because iloprost elimination is reduced in patients with impaired liver function *[see Special Populations (8.6)]*, consider increasing the dosing interval (e.g., 3-4 hours between doses depending on the patient's response at the end of the dose interval) in patients with Child-Pugh Class B or C hepatic impairment.

2.4 Use in Patients with Pre-existing Renal Impairment

Dose adjustment is not required in patients who are not on dialysis. The effect of dialysis on iloprost is unknown *[see Special Populations (8.7)]*.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

1 mL ampules in two concentrations: 10 mcg/mL and 20 mcg/mL.

4. CONTRAINDICATIONS

None

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

Ventavis solution should not be allowed to come into contact with the skin or eyes; oral ingestion of Ventavis solution should be avoided.

5.1 Risk of Syncope

Monitor vital signs while initiating Ventavis. Do not initiate Ventavis in patients with systolic blood pressure below 85 mmHg. Syncope can also occur in association with pulmonary arterial hypertension, particularly in association with physical exertion. The occurrence of exertional syncope may reflect a therapeutic gap or insufficient efficacy, and the need to adjust dose or change therapy should be considered.

5.2 Pulmonary Venous Hypertension

Should signs of pulmonary edema occur when inhaled Ventavis is administered in patients with pulmonary hypertension, stop treatment immediately, as this may be a sign of pulmonary venous hypertension.

5.3 Bronchospasm

Ventavis inhalation can induce bronchospasm. Bronchospasm may be more severe or frequent in patients with a history of hyperreactive airways. Ventavis has not been evaluated in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), severe asthma, or with acute pulmonary infections.

6. ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Pre-marketing safety data on Ventavis were obtained from 215 patients with pulmonary arterial hypertension receiving iloprost in two 12-week clinical trials and two long-term extensions. Patients received inhaled Ventavis for periods of from 1 day to more than 3 years. The median number of weeks of exposure was 15. Forty patients completed 12 months of open-label treatment with iloprost.

The following table shows adverse events reported by at least 4 Ventavis patients and reported at least 3% more frequently for Ventavis patients than placebo patients in the 12-week placebo-controlled study.

Table 1: Adverse Events in Phase 3 Clinical Trial

Adverse Event	**Ventavis n = 101**	**Placebo n = 102**	**Placebo subtracted %**
Vasodilation (flushing)	27	9	18
Cough increased	39	26	13
Headache	30	20	10
Trismus	12	3	9
Insomnia	8	2	6
Nausea	13	8	5
Hypotension	11	6	5
Vomiting	7	2	5
Alk phos increased	6	1	5
Flu syndrome	14	10	4
Back pain	7	3	4
Tongue pain	4	0	4
Palpitations	7	4	3
Syncope	8	5	3
GGT increased	6	3	3
Muscle cramps	6	3	3
Hemoptysis	5	2	3
Pneumonia	4	1	3

Pre-marketing serious adverse events reported with the use of inhaled Ventavis and not shown in Table 1 include congestive heart failure, chest pain, supraventricular tachycardia, dyspnea, peripheral edema, and kidney failure.

In a small clinical trial (the STEP trial) *[see Clinical Studies (14)]*, safety trends in patients receiving concomitant bosentan and Ventavis were consistent with those

observed in the larger experience of the Phase 3 study in patients receiving only Ventavis or bosentan.

Adverse events with higher doses

In a study in healthy subjects (n=160), inhaled doses of iloprost solution were given every 2 hours, beginning with 5 mcg and increasing up to 20 mcg for a total of 6 dose inhalations (total cumulative dose of 70 mcg) or up to the highest dose tolerated in a subgroup of 40 subjects. There were 13 subjects (32%) who failed to reach the highest scheduled dose (20 mcg). Five were unable to increase the dose because of (mild to moderate) transient chest pain/discomfort/tightness, usually accompanied by headache, nausea, and dizziness. The remaining 8 subjects discontinued for other reasons.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during the postapproval use of Ventavis. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Cases of bronchospasm and wheezing have been reported, particularly in patients with a history of hyperreactive airways *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Bleeding events most commonly reported as epistaxis and hemoptysis were observed on Ventavis treatment *[see Drug Interactions (7.3)]*. Cases of thrombocytopenia, dizziness, diarrhea, mouth and tongue irritation, nasal congestion, dysgeusia, hypersensitivity, and rash have also been reported with the use of Ventavis.

7. DRUG INTERACTIONS

During clinical trials, iloprost was used concurrently with anticoagulants, diuretics, cardiac glycosides, calcium channel blockers, analgesics, antipyretics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and other medications. Intravenous infusion of iloprost had no effect on the pharmacokinetics of digoxin. Acetylsalicylic acid did not alter the clearance (pharmacokinetics) of iloprost.

7.1 Cytochrome P450

Although clinical studies have not been conducted with Ventavis (inhaled iloprost), *in vitro* studies of iloprost indicate that no relevant inhibition of cytochrome P450 drug metabolism would be expected.

7.2 Antihypertensives and Vasodilators

In studies in normal subjects, there was no pharmacodynamic interaction between intravenous iloprost and either nifedipine, diltiazem, or captopril. However, Ventavis has the potential to increase the hypotensive effect of vasodilators and antihypertensive agents.

7.3 Anticoagulants and Platelet Inhibitors

Since Ventavis inhibits platelet function, there is a potential for increased risk of bleeding, particularly in patients maintained on anticoagulants or platelet inhibitors.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C:

Ventavis has been shown to be teratogenic in rats as described below. There are no adequate and well controlled studies in pregnant women. Ventavis should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

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.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Ventavis is excreted in human milk. 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. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Ventavis, a decision to discontinue nursing should be made, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of Ventavis did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently than younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious,

usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Hepatic Impairment

Ventavis has not been evaluated in subjects with impaired hepatic function. However, in an intravenous iloprost study in patients with liver cirrhosis, the mean clearance in Child-Pugh Class B subjects (n=5) was approximately 10 mL/min/kg (half that of healthy subjects). Following oral administration, the mean $AUC_{0\text{-}8h}$ in Child-Pugh Class B subjects (n=3) was 1725 pg*h/mL compared to 117 pg*h/mL in normal subjects (n=4) receiving the same oral iloprost dose. In Child-Pugh Class A subjects (n=5), the mean $AUC_{0\text{-}8h}$ was 639 pg*h/mL. Although exposure increased with hepatic impairment, there was no effect on half-life.

8.7 Renal Impairment

Ventavis has not been evaluated in subjects with impaired renal function. However, in a study with intravenous infusion of iloprost in patients with end-stage renal failure requiring intermittent dialysis treatment (n=7), the mean $AUC_{0\text{-}4h}$ was 230 pg*h/mL compared to 54 pg*h/mL in patients with renal failure (n=8) not requiring intermittent dialysis and 48 pg*h/mL in normals. The half-life was similar in both groups. The effect of dialysis on iloprost exposure has not been evaluated.

10. OVERDOSAGE

In clinical trials of Ventavis, no case of overdose was reported. Signs and symptoms to be anticipated are extensions of the dose-limiting pharmacological effects, including hypotension, headache, flushing, nausea, vomiting, and diarrhea. A specific antidote is not known. Interruption of the inhalation session, monitoring, and symptomatic measures are recommended.

11. DESCRIPTION

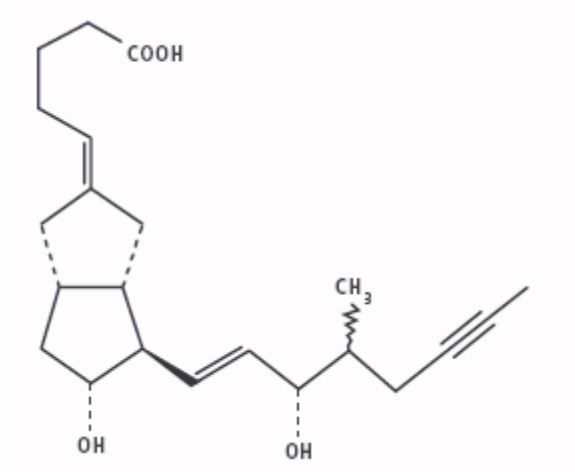
Ventavis (iloprost) Inhalation Solution is a clear, colorless, sterile solution containing iloprost formulated for inhalation via the I-neb® AAD® (Adaptive Aerosol Delivery) System. Ventavis is supplied in 1 mL single-use glass ampules containing either 10 mcg/mL or 20 mcg/mL.

For the 10 mcg/mL solution, one mL of the solution contains 0.01 mg iloprost, 0.81 mg ethanol, 0.121 mg tromethamine, 9.0 mg sodium chloride, and approximately 0.51 mg hydrochloric acid (for pH adjustment to 8.1) in water for injection.

For the 20 mcg/mL solution, one mL of the solution contains 0.02 mg iloprost, 1.62 mg ethanol, 0.242 mg tromethamine, 9.0 mg sodium chloride, and approximately 0.76 mg hydrochloric acid (for pH adjustment to 8.4) in water for injection.

The solution contains no preservatives.

The chemical name for iloprost is (E)-(3a*S*, 4*R*, 5*R*, 6a*S*)-hexahydro-5-hydroxy-4-[(*E*)-(3*S*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]-$\Delta^{2(1H),\Delta}$-pentalenevaleric acid. Iloprost consists of a mixture of the 4R and 4S diastereoisomers at a ratio of approximately 53:47. Iloprost is an oily substance, which is soluble in methanol, ethanol, ethyl acetate, acetone, and pH 7 buffer, sparingly soluble in buffer pH 9, and very slightly soluble in distilled water, buffer pH 3, and buffer pH 5. The molecular formula of iloprost is $C_{22}H_{32}O_4$. Its relative molecular weight is 360.49. The structural formula is shown below:



12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Iloprost is a synthetic analog of prostacyclin PGI_2. Iloprost dilates systemic and pulmonary arterial vascular beds. It also affects platelet aggregation but the relevance of this effect to the treatment of pulmonary hypertension is unknown. The two diastereo-isomers of iloprost differ in their potency in dilating blood vessels, with the 4S isomer substantially more potent than the 4R isomer.

12.3 Pharmacokinetics

General: In pharmacokinetic studies in animals, there was no evidence of interconversion of the two diastereoisomers of iloprost. In human pharmacokinetic studies, the two diastereoisomers were not individually assayed.

Iloprost administered intravenously has linear pharmacokinetics over the dose range of 1 to 3 ng/kg/min. The half-life of iloprost is 20 to 30 minutes. Following inhalation of iloprost (5 mcg) patients with pulmonary hypertension have iloprost peak plasma levels of approximately 150 pg/mL. Iloprost was generally not detectable in plasma 30 minutes to 1 hour after inhalation.

Absorption and Distribution: The absolute bioavailability of inhaled iloprost has not been determined. Following intravenous infusion, the apparent steady-state volume of distribution was 0.7 to 0.8 L/kg in healthy subjects. Iloprost is approximately 60% protein-bound, mainly to albumin, and this ratio is concentration-independent in the range of 30 to 3000 pg/mL.

Metabolism and Excretion: *In vitro* studies reveal that cytochrome P450-dependent metabolism plays only a minor role in the biotransformation of iloprost. Iloprost is metabolized principally via β-oxidation of the carboxyl side chain. The main metabolite is tetranor-iloprost, which is found in the urine in free and conjugated form. In animal experiments, tetranor-iloprost was pharmacologically inactive.

Clearance in normal subjects was approximately 20 mL/min/kg.

A mass-balance study using intravenously and orally administered [^{3}H]-iloprost in healthy subjects (n=8) showed recovery of 81% of total radioactivity over 14 hours post-dose, with 68% and 12% recoveries in urine and feces, respectively.

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Iloprost was not mutagenic in bacterial and mammalian cells in the presence or absence of extrinsic metabolic activation. Iloprost did not cause chromosomal aberrations *in vitro* in human lymphocytes and was not clastogenic *in vivo* in NMRI/SPF mice. There was no evidence of a tumorigenic effect of iloprost clathrate (13% iloprost by weight) in Sprague-Dawley rats dosed orally for up to 8 months at doses of up to 125 mg/kg/day (C_{max} of 45 ng/mL serum), followed by 16 months at 100 mg/kg/day, or in Crl:CD-1®(ICR)BR albino mice dosed orally for up to 24 months at doses of up to 125 mg/kg/day (C_{max} of 156 ng/mL serum). The recommended clinical dosage regimen for iloprost (5 mcg) affords a serum C_{max} of 0.16 ng/mL. Fertility of males or females was not impaired in Han-Wistar rats at intravenous doses up to 1 mg/kg/day.

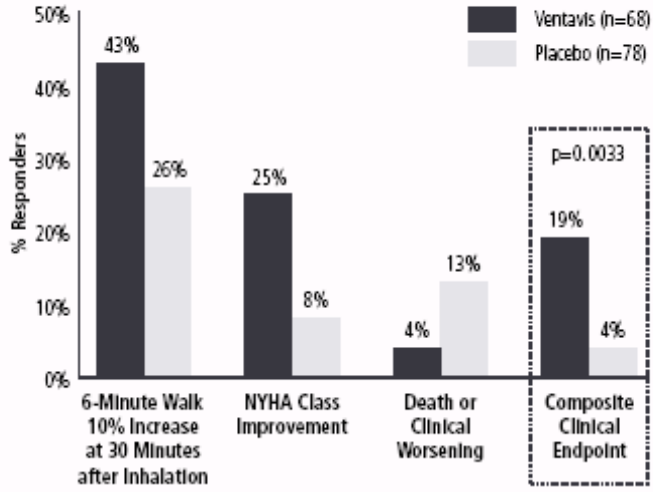
14. CLINICAL STUDIES

A randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled trial was conducted in 203 adult patients (inhaled iloprost: n=101; placebo: n=102) with NYHA Class III or IV pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group 1; idiopathic in 53%, associated with connective tissue disease, including CREST and scleroderma, in 17%, or associated with anorexigen use in 2%) or PAH related to chronic thromboembolic disease (WHO Group 4; 28%). Inhaled iloprost (or placebo) was added to patients' current therapy, which could have included anticoagulants, vasodilators (e.g., calcium channel blockers), diuretics, oxygen, and digoxin, but not PGI_2 (prostacyclin or its analogs) or endothelin receptor antagonists. Patients received 2.5 or 5.0 mcg of iloprost by repeated inhalations 6 to 9 times per day during waking hours. The mean age of the entire study population was 52 years and 68% of the patients were female. The majority of patients (59%) were NYHA Class III. The baseline 6-minute walk test values reflected a moderate exercise limitation (the mean was 332 meters for the iloprost group and 315 meters for the placebo group). In the iloprost group, the median daily inhaled dose was 30 mcg (range of 12.5 to 45 mcg/day). The mean number of inhalations per day was 7.3. Ninety percent of patients in the iloprost group never inhaled study medication during the nighttime.

The primary efficacy endpoint was clinical response at 12 weeks, a composite endpoint defined by: a) improvement in exercise ability (6-minute walk test) by at least 10% versus baseline evaluated 30 minutes after dosing, b) improvement by at least one NYHA class versus baseline, and c) no death or deterioration of pulmonary hypertension. Deterioration required two or more of the following criteria: 1) refractory systolic blood pressure < 85 mmHg, 2) worsening of right heart failure with cardiac edema, ascites, or pleural effusion despite adequate background therapy, 3) rapidly progressive cardiogenic hepatic failure (e.g., leading to an increase of GOT or GPT to > 100 U/L, or total bilirubin ≥ 5 mg/dL), 4) rapidly progressive cardiogenic renal failure (e.g., decrease of estimated creatinine clearance to ≤ 50% of baseline), 5) decrease in 6-minute walking distance by ≥ 30% of baseline value, 6) new long-term need for i.v. catecholamines or diuretics, 7) cardiac index ≤ 1.3 L/min/m^2, 8) CVP ≥ 22 mmHg despite adequate diuretic therapy, and 9) SVO_2 ≤ 45% despite nasal O_2 therapy.

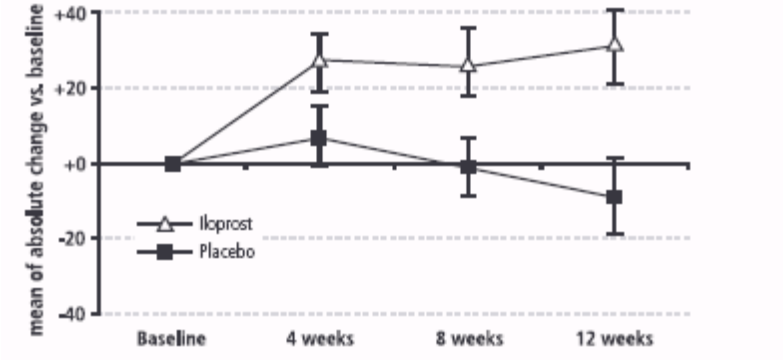
Although effectiveness was seen in the full population (response rates for the primary composite endpoint of 17% and 5%; p=0.007), there was inadequate evidence of benefit in patients with pulmonary hypertension associated with chronic thromboembolic disease (WHO Group 4); the results presented are therefore those related to patients with PAH (WHO Group 1). The response rate for the primary efficacy endpoint among PAH patients was 19% for the iloprost group, compared with 4% for the placebo group (p=0.0033). All three components of the composite endpoint favored iloprost (Figure 1).

Figure 1: Composite Primary Endpoint for PAH Patients (WHO Group I)



The absolute change in 6-minute walk distance (Figure 2) measured (using all available data and no imputation) 30 minutes after inhalation among patients with PAH was greater in the iloprost group compared to the placebo group at all time points. At Week 12, the placebo-corrected difference was 40 meters (p<0.01). When walk distance was measured immediately prior to inhalation, the improvement compared to placebo was approximately 60% of the effect seen at 30 minutes after inhalation.

Figure 2: Change (Mean ± SEM) in 6-Minute Walk Distance 30 Minutes Post-inhalation in PAH Patients (WHO Group 1).



The effect of Ventavis in various subgroups is shown in Table 2.

Table 2: Treatment Effects by Subgroup among PAH Patients (WHO Group 1)

	Composite Clinical Endpoint				6-Minute Walk (m)*			
	n	Ventavis n (%)	n	Placebo n (%)	n	Ventavis (mean ±SD)	n	Placebo (mean ±SD)
All Subjects with PAH**	68	13 (19%)	78	3 (4%)	64	31 ± 76	65	-9 ± 79
NYHA III	40	7 (18%)	47	2 (4%)	39	24 ± 72	43	-16 ± 86
NYHA IV	28	6 (21%)	31	1 (3%)	25	43 ± 82	22	6 ± 63
Male	23	5 (22%)	24	0 (0%)	21	37 ± 81	21	-22 ± 77
Female	45	8 (18%)	54	3 (6%)	43	29 ± 74	44	-2 ± 81
Age ≤ 55	41	6 (15%)	40	2 (5%)	39	24 ± 79	32	-5 ± 78
Age > 55	27	7 (26%)	38	1 (3%)	25	42 ± 71	33	-13 ± 81

* Change from baseline to 12 Weeks with measurement 30 minutes after dosing, based on all available data.

** Etiologies of PAH, WHO Group 1 included idiopathic in 62% (n=90), associated with connective tissue disease, including CREST and scleroderma, in 17%, (n=25), associated with anorexigen use in 6% (n=9), heritable PAH in 3% (n=5), other PPH in 3% (n=5), SLE in 1% (n=2), post-partum in 1% (n=2), and overlap/other in 5% (n=8).

Hemodynamic assessments obtained at week 12 before inhalation in both groups (at least 2 hours after a previous dose, trough) and after inhalation in the iloprost group (approximately 15 minutes after a dose, peak), are shown in Table 3. The relationship between hemodynamic changes and clinical effects is unknown.

Table 3 Hemodynamic Parameters Before and After Iloprost Inhalation: Change from Baseline to Week 12*

	Baseline		Mean (± SD) change from baseline at Week 12		
Parameter	**Iloprost**	**Placebo**	**Iloprost**		**Placebo**
			Before Inhalation	**After Inhalation**	
PVR (dyn•s•cm^{-5})	1029 ± 390	1041 ± 493	-9 ± 275 (n=76)	-239 ± 279 (n=70)	+96 ± 323 (n=77)
mPAP (mmHg)	53 ± 12	54 ± 14	-0.2 ± 7.3 (n=93)	-4.6 ± 9.3 (n=90)	-0.1 ± 6.9 (n=82)
CO (L/min)	3.8 ± 1.1	3.8 ± 0.9	+0.1 ± 0.9 (n=91)	+0.5 ± 1.1 (n=89)	-0.2 ± 0.8 (n=80)
SVO_2 (%)	60 ± 8	60±8	-1.1 ± 7.6 (n=72)	+1.8 ± 8.3 (n=70)	-3.2 ± 6.7 (n=63)
*Patients of all etiologies of PAH, including CTEPH.					

In a small, randomized, double-blind, placebo-controlled study (the STEP trial), 34 patients treated with bosentan 125 mg bid for at least 16 weeks tolerated the addition of inhaled iloprost (up to 5 mcg 6 to 9 times per day during waking hours). The mean daily inhaled dose was 27 mcg and the mean number of inhalations per day was 5.6.

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Ventavis (iloprost) Inhalation Solution is supplied in cartons of 30 x 1 mL clear glass single-use ampules as follows:

1 mL ampule containing iloprost 10 mcg per mL, carton of 30 (NDC 66215-302-30)

1 mL ampule containing iloprost 20 mcg per mL, carton of 30 (NDC 66215-303-30)

STORAGE

Store at 20 – 25°C (68 – 77°F)

Excursions permitted to 15 – 30°C (59 – 86°F)

[See USP Controlled Room Temperature]

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Patients receiving Ventavis should be advised to use the drug only as prescribed with the I-neb® AAD® System, following the manufacturer's instructions. Patients should be trained in proper administration techniques including dosing frequency, ampule dispensing, I-neb® AAD® System operation, and equipment cleaning.

Advise patients that they may have a fall in blood pressure with Ventavis, so they may become dizzy or even faint. They should stand up slowly when they get out of a chair or bed. If fainting gets worse, patients should consult their physicians about dose adjustment.

Advise patients that Ventavis should be inhaled at intervals of not less than 2 hours and that the acute benefits of Ventavis may not last 2 hours. Thus patients may want to adjust times of administration to cover planned activities.

See FDA-approved patient labeling.

17.1 Preparation Instructions

Ventavis ampules may be opened with a rubber pad or with an ampule breaker.

When using a rubber pad:

1. With one hand, hold the bottom of the ampule with the blue dot facing away from your body.



2. With the other hand, wrap the included rubber pad around the entire ampule.

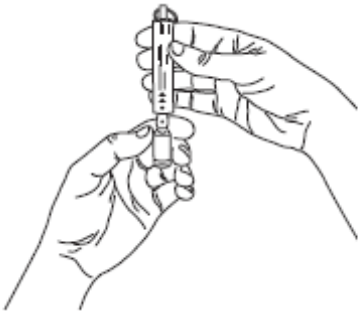


3. Using your thumbs, break open the neck of the ampule by snapping the top towards you and then carefully dispose of the top of the ampule into a sharps bin.

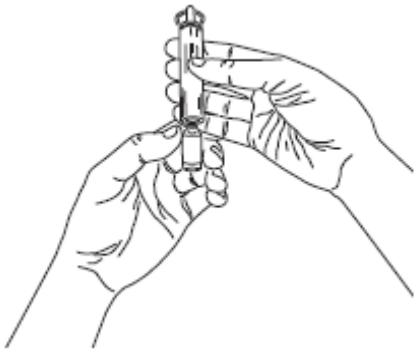


When using an ampule breaker:

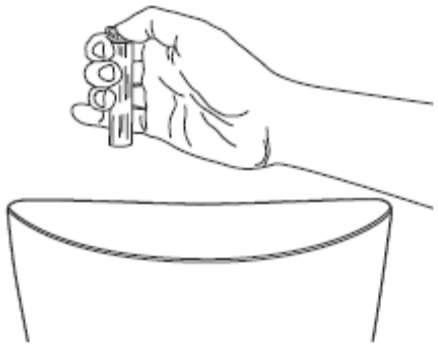
1. Align the blue dot on the Ventavis ampule with the dot on the ampule breaker, if available, and then insert the top of the ampule into the ampule breaker.



2. Gently break open the neck of the ampule by levering away from the dot on the Ventavis ampule to snap off the ampule lid.



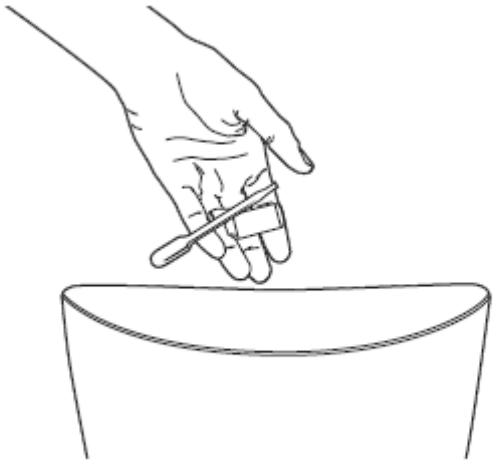
3. Carefully dispose of the top of the ampule into a sharps bin or appropriate storage container.



For either:
4. After opening the ampule, use the small tube (pipette) supplied with Ventavis, draw-up the entire amount of one ampule of Ventavis and transfer the entire contents of the ampule into the medication chamber of the I-neb® AAD® System.



5. Safely dispose of the open ampule and pipette as instructed by your healthcare practitioner. Keep ampules and pipettes out of the reach of children.



Manufactured for:

Actelion Pharmaceuticals US, Inc.
5000 Shoreline Court, Ste. 200
South San Francisco, CA 94080

©2013 Actelion Pharmaceuticals US, Inc.
ACT20130523

PATIENT INFORMATION
Ventavis® (ven TAY vis)
(iloprost)
Inhalation Solution

Read the Patient Information that comes with Ventavis before you start using it and each time you get a refill. There may be new information. The leaflet does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

What is Ventavis?

Ventavis is a prescription medicine used to treat adults with certain kinds of severe pulmonary arterial hypertension (PAH), a condition in which blood pressure is too high in the blood vessels between the heart and the lungs. Ventavis may improve your ability to exercise and your symptoms for a short time by lowering your blood pressure and opening up the blood vessels in your lungs.

Ventavis has not been studied in children younger than 18 years old.

What should I tell my doctor before taking Ventavis?

Ventavis may not be right for you. Before taking Ventavis, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have liver or kidney problems. Your doctor may need to give you a lower dose of Ventavis.
- are pregnant, or plan to become pregnant. It is not known if Ventavis can harm your unborn baby. Ventavis should only be used during pregnancy if the benefit to you is worth the possible risk to your baby.
- are breast-feeding. It is not known if Ventavis passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take Ventavis or breast feed.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

Ventavis and other medicines may affect each other causing side effects. Ventavis may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how Ventavis works.

Especially tell your doctor if you take:
- medicines used to treat high blood pressure or heart problems
- medicines that lessen blood clotting (warfarin, Coumadin, Jantoven)

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines and show it to your

doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take Ventavis?

See the end of this leaflet for detailed instructions for using Ventavis.

- Take Ventavis exactly as your doctor tells you to take it. Your doctor may change your dose if needed.
- You should not take Ventavis more than every 2 hours. The benefits of Ventavis may not last 2 hours, so you may adjust the times that you use it to cover planned activities.
- Do not drink Ventavis.
- Do not let Ventavis solution come into contact with your skin or eyes. If it does, rinse your skin or eyes with water right away.
- Do not allow other people to be exposed to Ventavis while you are breathing it, especially babies and pregnant women.
- If you take too much Ventavis, you may have a headache, red face, dizziness, nausea, vomiting and diarrhea. If this happens stop taking Ventavis. If your symptoms do not go away, call your doctor or get emergency help right away.

What are the possible side effects of Ventavis?

Ventavis may cause side effects, including feeling dizzy, lightheaded and faint. If you have any of these side effects, you should stand up slowly when you get out of chairs or bed. Tell your doctor if your fainting gets worse during treatment with Ventavis. Your doctor may need to change your dose or your treatment.

Do not drive a car or operate any tools or machines if dizziness or fainting from low blood pressure is a problem for you.

You may have trouble breathing after taking Ventavis because it may cause the muscles around your airway to tighten (bronchospasm). Get emergency help right away if you have trouble breathing.

Other important side effects of Ventavis include:

- bleeding
- red face (flushing)
- increased cough
- low blood pressure
- headaches
- nausea
- spasm of your jaw muscles that makes it hard to open your mouth

Talk to your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of Ventavis. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA 1088**.**

How should I store Ventavis?

- Store Ventavis between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Safely throw away Ventavis that is out of date or no longer needed.

Keep Ventavis and all medicines out of the reach of children.

General Information about Ventavis

Medicines are sometimes prescribed for conditions that are not listed in the patient leaflet. Do not use Ventavis for a condition for which it was not prescribed. Do not give Ventavis to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This patient information leaflet summarizes the most important information about Ventavis. If you would like more information about Ventavis talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about Ventavis that is written for health professionals. For more information go to www. VENTAVIS.com or call 1-866-ACTELION (1-866-228-3546).

What are the ingredients in Ventavis?

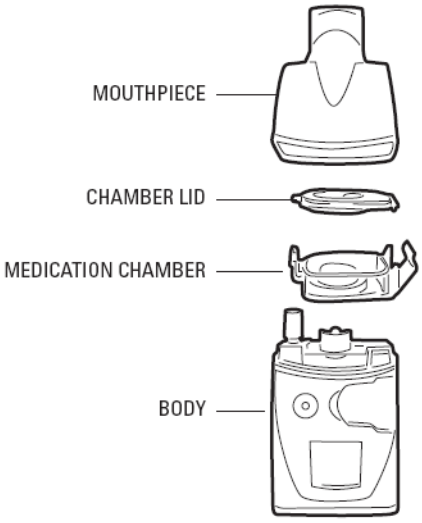
Active ingredient: iloprost
Inactive ingredients: tromethamine, ethanol, sodium chloride, hydrochloric acid for pH adjustment, and water for injection.
Ventavis is a clear, colorless solution.

Patient Instructions for Using Ventavis

To take Ventavis, you will need to use the I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) System. This system is used to give you the right dose of Ventavis. You should not use other systems to take Ventavis as other systems may not give you the amount of Ventavis you need.

Do not use Ventavis until your doctor has showed you how to use this system the right way. Make sure you understand all the instructions or ask questions until you do.

I-neb AAD System

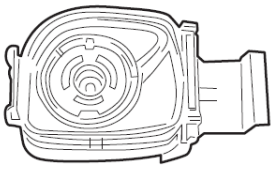


Ventavis Ampule



With the I-neb System, you will receive two medicine chambers (one with a red latch and one with a purple latch) and two color-matching dosing discs to use with the 10 micrograms per 1 mL of Ventavis.

I-neb System Medication Chamber



You should use the red dosing disc with the red latched medicine chamber (gives you a 2.5 microgram dose). You should use the purple dosing disc with the purple-latched medicine chamber (gives you a 5 microgram dose). **Always use all of the contents of only 1 ampule when using the I-neb System.**

If you are using the I-neb System and usually have long treatment times, your doctor may ask you to switch to a third medicine chamber (one with a gold latch). The medicine chamber with the gold latch and matching dosing disc are only for use with the 20 micrograms per 1 mL ampule of Ventavis. You should use the gold dosing disc with the gold latched medicine chamber (gives you a 5 microgram dose.).

Do not change the medicine chamber and dosing disc in your I-neb System without talking to your doctor.

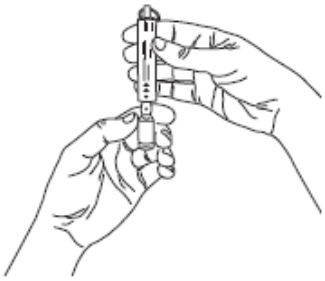
Do not put any medicines other than Ventavis in your I-neb System.

To Use Ventavis:

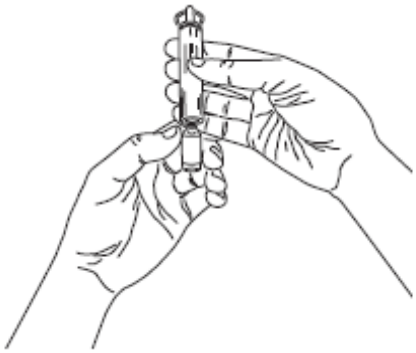
Open the small glass bottle (ampule) of Ventavis by using either an ampule breaker or a rubber pad. Use either the ampule breaker or the rubber pad. You do not need to use both methods to open a Ventavis ampule.

When using an ampule breaker:

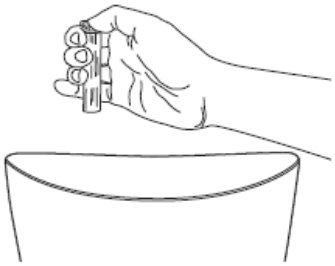
Step 1. Line up the blue dot on the Ventavis ampule with the dot on the ampule breaker, if available, and then insert the top of the ampule into the ampule breaker.



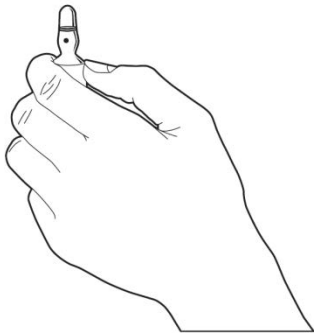
Step 2. Gently break open the neck of the ampule by pushing away from the dot on the Ventavis ampule to snap off the ampule lid.



Step 3. Carefully throw away the top of the ampule into a safe container.



When using a rubber pad:
Step 1. Hold the ampule with the blue dot facing away from your body.



Step 2. Wrap the rubber pad around the ampule to protect yourself from getting cut.

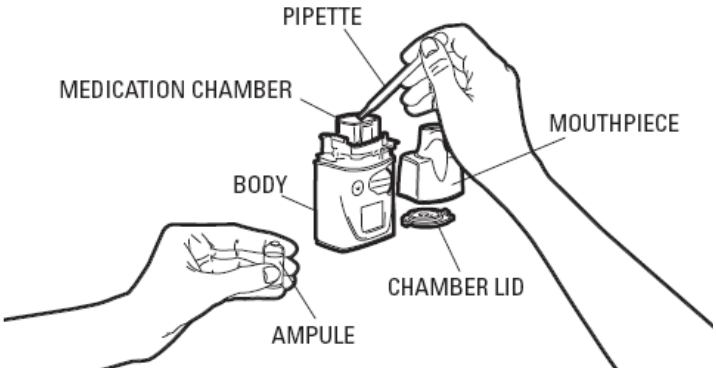


Step 3. Use your thumbs to break open the neck of the ampule by snapping the top toward you.



Step 4. Using the small tube (pipette) that comes with Ventavis, draw-up the entire amount of one ampule of Ventavis and empty it into the center of the I-neb System medicine chamber. The amount of Ventavis you receive will be controlled by either the dosing disc or the medicine chamber.

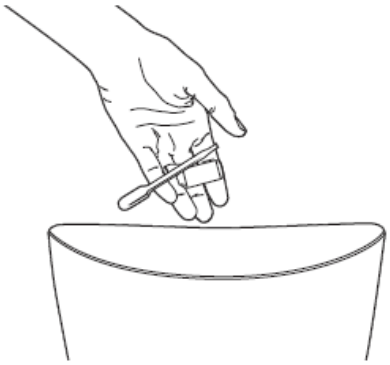
I-neb System



Step 5. Throw away in a safe container the:

- top of the ampule (the ampule lid)
- open ampule

Keep both the ampule and the pipette out of the reach of children.



Step 6. To breathe in your dose of Ventavis, follow the instructions that come with your I-neb System. Each treatment session with Ventavis lasts about 4 to 10 minutes. Call your doctor if you usually have longer treatment times as your dose may need to be changed.

The I-neb System allows you to stop your treatment for up to ten minutes with no effect on the final dose you get. If your treatment is stopped for more than ten minutes, the I-neb System will reset itself. If that happens, **throw away the solution in the chamber and wait at least two hours before taking**

your next dose. If you take a second dose right away you could get too much medicine.

Step 7. Throw away any Ventavis that is left in the medicine chamber after each treatment. Do not use the rest of the Ventavis because it will not give you the right dose.

Step 8. Clean your system after each treatment. Follow the instructions that come with your system.

Step 9. Make sure you have access to a back-up I-neb System to use for Ventavis treatments. This is important if your original system does not work for some reason.

Rx only
Issued November 2013

Manufactured for:
Actelion Pharmaceuticals US, Inc.
5000 Shoreline Court, Ste. 200
South San Francisco, CA 94080
©2013 Actelion Pharmaceuticals US, Inc.
ACT20130523

添付文書

1　効能・効果

1.1　肺動脈性肺高血圧症

Ventavis®は、肺動脈性肺高血圧症（PAH）（WHO 分類の第 1 群）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」など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。*[「臨床試験」（14）の項参照]*

2　用法・用量

2.1　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（5μg1 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。装置の故障により薬物伝達の阻害が起こ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。

	1 アンプル中の送達量	
ネブライザー	10μg/mL	20μg/mL
I-neb® AAD®	1 アンプル中 2.5μg 又は 5μg	1 アンプル中 5μg

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、患者の服薬遵守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。*[「患者向け情報」(17.1)の項参照]* 吸入セッション後に薬液チャンバー内に残った残液は、全て廃棄すること。残液を使用すると、投与量の予測ができなくなる。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。

2.2　モニタリング

本剤の投与開始時には、バイタルサインを測定すること。*[「警告・使用上の注意」(5.1)の項参照]*

2.3　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*[「特別な患者集団」(8.6）の項参照]*、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)。

2.4　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。*[「特別な患者集団」(8.7）の項参照]*

3　剤形・含量

1mL アンプルの有効成分濃度：10μg/mL、20μg/mL

4　禁忌

該当せず。

5　警告・使用上の注意

本剤が皮膚に付着したり、眼に入らないようにすること。経口摂取は避けること。

5.1　失神のリスク

本剤の投与を開始する際にはバイタルサインを測定すること。収縮期血圧が 85mmHg 未満である患者には本剤を投与しないこと。PAH に伴う失神（特に労作に伴う失神）が起こることがある。労作性失神は治療間隔や薬効が不十分であることにより発現するおそれがあるので、用量調節又は治療法の切り替えを考慮すること。

5.2　肺静脈圧の上昇

肺高血圧症を有する患者に本剤を吸入投与した際に肺水腫の兆候があらわれた場合は、肺静脈圧の上昇の兆候である可能性があるため、直ちに投与を中止すること。

5.3　気管支痙攣

本剤吸入により気管支痙攣が誘発される可能性がある。気管支痙攣は、気道過敏症の既往歴を有する患者において、重症度や発現頻度が高くなるおそれがある。慢性閉塞性肺疾患（COPD)、重度

の喘息又は急性肺感染症を有する患者において、本剤の評価は行っていない。

6　副作用

6.1　臨床試験における副作用

臨床試験は多種多様な条件の下で実施される。したがって、本剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また、臨床現場における発現率とは異なる可能性がある。

本剤の市販前の安全性データは、12 週間の臨床試験 2 試験及び長期継続試験 2 試験においてイロプロストの投与を受けた PAH 患者 215 例から得られた。患者は 1 日から 3 年以上にわたって本剤の吸入投与を受けた。投与期間の中央値は 15 週間で、40 例の患者が 12 ヶ月間、イロプロストによる非盲検治療を受けた。

下記の表は、12 週間のプラセボ対照試験において、少なくとも 4 例の本剤投与群の患者で報告され、プラセボ群と比較して本剤群の患者で高い発現率が報告された有害事象（≧3%）を示す。

表 1：第Ⅲ相臨床試験における有害事象

有害事象	Ventavis n=101	プラセボ n=102	プラセボ差分
血管拡張（潮紅）	27	9	18
咳嗽増加	39	26	13
頭痛	30	20	10
開口障害	12	3	9
不眠症	8	2	6
悪心	13	8	5
低血圧	11	6	5
嘔吐	7	2	5
アルカリホスファターゼ上昇	6	1	5
インフルエンザ症候群	14	10	4
背部痛	7	3	4
舌痛	4	0	4
動悸	7	4	3
失神	8	5	3
γグルタミントランスペプチターゼ上昇	6	3	3
筋痙攣	6	3	3
喀血	5	2	3
肺炎	4	1	3

Ventavis の吸入使用により報告された市販前の重篤な有害事象のうち、うっ血性心不全、胸痛、上室性頻拍、呼吸困難、末梢性浮腫、腎不全は表 1 に含まれていない。

小規模の臨床試験（STEP 試験）*［「臨床試験」(14)の項参照］*において、本剤とボセンタンの併

用投与を受けた患者における安全性は、比較的規模の大きい第Ⅲ相臨床試験において本剤又はボセンタンの単剤投与を受けた患者と傾向が一致していた。

高用量投与による有害事象

健康被験者（160 例）を対象とした試験において、吸入用イロプロスト溶液を 2 時間ごとに初回は 5.0μg とし、最大 20μg を合計 6 回吸入（累積投与量 70μg）投与した。また、40 例の被験者の部分集団には、最大耐性用量まで増量した。予定最大用量（20μg）に達しなかった被験者は 13 例（32%）であった。そのうち 5 例では、頭痛、悪心や浮動性めまいを通常伴う（軽度から中等度の）一過性の胸痛／不快感／絞扼感のため増量することができなかった。残りの 8 例では、その他の理由で投与を中止した。

6.2　市販後成績

本剤の承認後の使用において以下の副作用が確認されている。これらの副作用は母集団数が不明確な自発報告であるため、発現頻度や本剤との因果関係は正確に推定できないことがある。

特に気道過敏症の既往歴を有する患者で、気管支痙攣及び喘鳴が報告されている。*[「警告・使用上の注意（5.3）の項参照]*　本剤の投与中、出血事象が認められ、主に鼻出血や喀血として報告された。*[「薬物間相互作用」（7.3）の項参照]*　また、本剤の投与による血小板減少症、浮動性めまい、下痢、口内刺激／舌刺激感、鼻閉、味覚異常、過敏症、発疹が報告されている。

7　薬物間相互作用

臨床試験中、イロプロストは抗凝固剤、利尿薬、強心配糖体、カルシウムチャンネル遮断薬、鎮痛剤、解熱剤、非ステロイド性抗炎症薬、コルチコステロイド、その他の薬剤と併用された。イロプロストの静脈内注入はジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさず、アセチルサリチル酸はイロプロストのクリアランス（薬物動態）に影響を及ぼさなかった。

7.1　チトクローム P450

本剤（吸入イロプロスト）の臨床試験は実施していないが、*in vitro* 試験において、本剤がチトクローム P450 薬物代謝を阻害する可能性がないことが示唆された。

7.2　降圧剤及び血管拡張剤

健康被験者を対象とした試験において、静脈内投与したイロプロストとニフェジピン、ジルチアゼム又はカプトプリルの薬効学的相互作用はみられなかったが、本剤は血管拡張剤及び降圧薬の降圧効果を増強する可能性がある。

7.3　抗凝固剤及び抗血小板薬

本剤は血小板機能を阻害するため、特に抗凝固剤又は抗血小板薬による治療を継続している患者で、出血リスクが高まる可能性がある。

8　特定の患者に対する投与

8.1　妊婦

妊娠カテゴリーC：

下記のように、本剤はラットにおいて催奇形性を示した。妊婦を対象とした適切に管理された試験は行っていない。妊娠中は、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤の投与を行うこと。

妊娠中の Han-Wistar ラットにおける発生毒性試験において、0.01mg/kg/日（血清中濃度は入手不可）の連日静脈内投与は胎児／出生児の前肢の短指を誘発した。妊娠中の Sprague-Dawley ラットにイロプロスト包接化合物(13 重量パーセントのイロプロスト)を最大 50mg/kg/日(Cmax 90ng/mL)を経口投与、妊娠ウサギに最大 0.5mg/kg/日（Cmax 86ng/mL）を静脈投与、妊娠サルに 0.04mg/kg/日（血清濃度 1ng/mL）を投与した同様の試験において、胎児や出生児の手指の異常や他に全体的な構造異常は認められなかったが、妊娠中の Sprague-Dawley ラットにイロプロスト包接化合物（イロプロスト 13%）を投与した際、母動物の経口での毒性用量 250mg/kg/日で生育不能の胎児の数が著しく増加した。また、Han-Wistar ラットに 1mg/kg/日を静脈投与した際、44 例中 15 例で胎児死亡が確認された。

8.3　授乳婦

本剤がヒトの乳汁中に移行するかについては不明であるが、Han-Wistar ラットの試験において、イロプロスト 1mg/kg/日を静脈投与した授乳中ラットの出生児で高い死亡率が認められた。Sprague-Dawley ラットにイロプロスト包接化合物（13 重量パーセントのイロプロスト）を投与した際、母動物の経口での毒性用量 250mg/kg/日で授乳中の出生児に高い死亡率が認められた。ラットにおいて、イロプロスト又は代謝物のごく僅かな乳汁中への移行が観察された（1%未満の静注イロプロスト)。授乳中に曝露を受けた動物において、生後発育及び生殖能力の障害は認められなかった。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行し、本剤においても乳児に重篤な有害事象が起こる可能性があるため、患者への本剤投与の重要性を考慮した上で、授乳を中止させるか判断すること。

8.4　小児への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

本剤の臨床試験には、高齢被験者と若年被験者の反応差の確認に十分な数の 65 歳以上の被験者は含まれなかった。これまでに報告された他の臨床経験においても、高齢患者と若年患者での差は確認されなかった。一般的に、高齢患者に対する用量選択には注意し、通常、用量範囲の最低用量から投与を開始し、肝機能、腎機能及び心機能の低下並びに合併症の頻度の高さ又は他の薬物治療に合わせて調整すること。

8.6　肝機能障害患者

肝機能障害患者において、本剤の評価は行われていない。しかし、肝硬変患者を対象としたイロプロスト静脈内投与試験において、Child Pugh Class B の患者（n＝5）の平均クリアランスは約 10mL/min/kg（健康被験者の半分）であった。イロプロストを経口投与したとき、平均 $AUC_{(0\text{-}8)}$は健康被験者（n=4）で 117pg･h/L であったのに対し、Child Pugh Class B の患者（n＝3）では 1725pg･h/L であった。また、Child Pugh Class A の患者（n＝5）の平均 $AUC_{(0\text{-}8)}$は 639pg･h/L であった。曝露量は肝機能障害度が上がるにつれて増加したが、半減期への影響は認められなかった。

8.7　腎機能障害患者

腎機能障害患者において、本剤の評価は行われていない。しかし、イロプロスト点滴静注試験において、間欠的透析治療を必要とする末期腎不全患者（n＝7）の平均 $AUC_{(0\text{-}4)}$が 230pg･h/L であったのに対し、間欠的透析を必要としない腎不全患者（n＝8）では 54pg･h/L、健康被験者では 48pg･h/L であった。半減期は両群で類似していた。透析がイロプロストに与える影響の評価は行われていない。

10　過量投与

本剤の臨床試験において、過量投与は報告されていない。低血圧、頭痛、潮紅、悪心、嘔吐、下痢などの用量制限薬理作用の拡張による兆候や症状が予測される。特異的な解毒剤は知られていない。吸入セッション、モニタリング、症状の処置の中断は推奨されない。

11　性状

Ventavis®（イロプロスト）吸入液は吸入用製剤であり、イロプロストを含有する無色澄明の無菌溶液で、I-neb® AAD®（Adaptive Aerosol Delivery）システムを用いて吸入される。本剤は、1 回使い切りの 1mL ガラスアンプルで供給され、それぞれのアンプルには、10μg/mL 又は 20μg/mL の濃度の 1mL 液が充填されている。

10μg/mL の水溶液 1mL 中には、注射用水にイロプロスト 0.01mg、エタノール 0.81mg、トロメタミン 0.121mg、塩化ナトリウム 9.0mg 及び塩酸約 0.51mg（pH 8.1 に調整）が含有される。

20μg/mL の水溶液 1mL 中には、注射用水にイロプロスト 0.02mg、エタノール 1.62mg、トロメタミン 0.242mg、塩化ナトリウム 9.0mg 及び塩酸約 0.76mg（pH 8.4 に調整）が含有される。

保存剤は含まれない。

化学名：

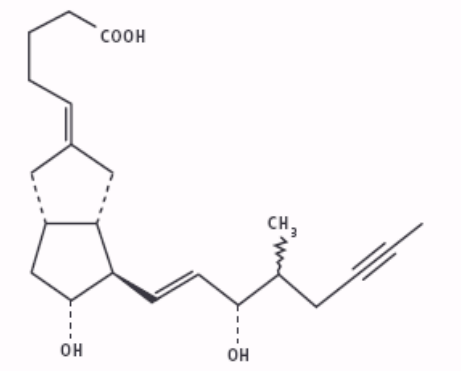
(E)-(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-hexahydro-5-hydroxy-4-[(*E*)(3*S*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]-$\Delta^{2(1H),\Delta}$-pentalenevaleric acid

イロプロストは、4R 及び 4S が約 53：47 の比で含まれるジアステレオ異性体である。イロプロストは油性物質であり、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトン及び pH 7 の緩衝液にやや溶けやすく、pH 9 の緩衝液にはやや溶けにくく、蒸留水、pH 3 の緩衝液及び pH 5 の緩衝液には極めて溶けにくい。

分子式：$C_{22}H_{32}O_4$

分子量：360.49［g/mole］

以下に構造式を示す。



12　臨床薬理

12.1 作用機序

イロプロストは合成プロスタグランジン I_2（PGI_2）誘導体であり、全身及び肺動脈の血管床を拡張する。イロプロストは血小板凝集に影響を及ぼすが、この作用と肺高血圧症の治療の関連性については不明である。イロプロストの 2 種類のジアステレオ異性体は血管拡張作用の強度が異なり、4S 体は 4R 体より作用強度が強い。

12.3 薬物動態

全般：動物における薬物動態試験で、イロプロストの 2 種類のジアステレオ異性体の相互変換は認められていない。ヒトにおける薬物動態試験では、これらのイロプロストの 2 種類のジアステレオ異性体の個別分析は行われていない。

イロプロストの静脈内投与したとき、1～3ng/kg/min の範囲で薬物動態は線形であり、半減期は 20～30 分であった。肺高血圧症患者にイロプロスト（5μg）を吸入したとき、最大血漿中濃度は約 150pg/mL であった。イロプロストは通常、吸入終了から 30 分～1 時間以内で血漿中に検出されなくなった。

吸収及び分布：吸入イロプロストの絶対的バイオアベイラビリティは検討していない。健康被験者に静脈内投与した際の定常状態における分布容積は 0.7～0.8L/kg であった。イロプロストの蛋白結合率は約 60%であり、30～3000pg/mL の範囲内では濃度に依存せず、主にアルブミンと結合した。

代謝及び排泄：*in vitro* 試験により、イロプロストの代謝においてチトクローム P450 酵素の役割が非常に小さいことが示された。イロプロストはカルボン酸側鎖が主にβ酸化を受けて代謝される。主代謝物はテトラノル-イロプロストで、尿中には遊離型又は抱合型として検出された。動物実験において、テトラノル-イロプロストは薬理学的に不活性であった。

健康被験者におけるクリアランスは約 20mL/min/kg であった。

マスバランス試験で[^{3}H]-イロプロストを健康被験者（n=8）に静脈内投与又は経口投与した際、投与後 14 時間にわたって、総放射能の 81%（尿中 68%、糞中 12%）が排泄された。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖能

イロプロストは細菌及び哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 試験において、代謝活性化系の添加時及び非添加時共に変異原性を示さなかった。イロプロストは、*in vitro* 試験でヒトリンパ球に、*in vivo* 試験で NMRI/SPF マウスに染色体異常を誘発しなかった。Sprague-Dawley ラットに、イロプロスト包接化合物（13 重量パーセントのイロプロスト）125mg/kg/日（血清 Cmax 45ng/mL）を 8 ヵ月間経口投与した後に 100mg/kg/日を 16 ヵ月間投与したとき、または Crl:CD1®(ICR)BR アルビノマウスに 125mg/kg/日（血清 Cmax 156ng/mL）を 24 ヵ月間経口投与したとき、発がん性作用は示されなかった。イロプロストの推奨臨床用量(5μg)における血清 Cmax は 0.16ng/mL である。Han-Wistar ラットに 1mg/kg/日まで静脈内投与した際、雌雄生殖能への影響は認められなかった。

14 臨床試験

無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照試験を、NYHA 心機能分類クラスⅢ又はⅣの PAH（WHO 分類の第 1 群：特発性 PAH 53%、CREST 及び強皮症を含む結合組織病を伴う PAH 17%又は

食欲減退薬の使用に伴うPAH 2%）又は慢性血栓塞栓症に関連するPAH（WHO分類の第4群：28%）を有する203例（吸入イロプロスト群：n=101、プラセボ群：n=102）の成人患者を対象に実施した。吸入イロプロスト（又はプラセボ）は、抗凝固剤、血管拡張薬（カルシウムチャンネル遮断薬など）、利尿薬、酸素、ジゴキシンなど患者が現在使用している治療法に加えられたが、PGI_2（プロスタサイクリン又はその類似体）又はエンドセリン受容体拮抗薬は含まれなかった。2.5 又は5.0μg のイロプロストを起きている時間に1日6～9回反復投与した。全試験対象集団の平均年齢は52歳で68%が女性であった。患者の大半（59%）は、NYHA心機能分類クラスⅢであった。ベースラインの6分間歩行試験の値（平均値 イロプロスト群：332 メートル、プラセボ群：315 メートル）は、中等度の運動制限を示した。イロプロスト群における1日の吸入量の中央値は30μg（12.5～45μg／日の範囲）であった。1日当たりの平均吸入回数は7.3回であり、夜間にイロプロストを吸入しなかった被験者はイロプロスト群で90%であった。

有効性主要評価項目は、以下に定義される12週目の臨床反応の複合評価項目とした：

a）投与30分後の運動能（6分間歩行距離）がベースラインと比較して10%以上改善

b）NYHA心機能分類クラスがベースラインと比較して1クラス以上改善

c）PHの悪化又は死亡が認められない
臨床的悪化の基準は以下の2つ以上の基準を満たす患者とした。

1）収縮期血圧＜85mmHgが持続

2）適切な療法にもかかわらず、心原性の浮腫、腹水又は胸水が出現し、右室不全が悪化

3）心原性の肝不全が急速に進行（例：GOT又はGPTが＞100U/Lに増加あるいは総ビリルビンが≧5mg/dLに増加）

4）心原性の腎不全が急速に進行（例：クレアチニン・クリアランスがベースラインの≦50%に減少）

5）6分間歩行距離がベースラインから≧30%減少

6）新たにカテコールアミン又は利尿薬の持続静脈投与が必要

7）心係数が≦1.3L/min/m^2

8）適切な利尿薬による療法にもかかわらず、CVPが≧22mmHg

9）鼻腔酸素治療にもかかわらず、SVO_2≦45%

全患者集団で治療効果（有効性主要複合評価項目に対する奏効率が17%及び5%、p=0.007）が認められたにもかかわらず、慢性血栓塞栓症を伴う肺高血圧症患者（WHO分類の第4群）では、効果のエビデンスが不十分であった。したがって、PAH患者（WHO分類の第1群）における試験結果を示す。PAH患者における有効性主要評価項目の奏効率は、プラセボ群4%に対し、イロプロスト群では19%であった（p＝0.0033）。複合評価項目を構成する3つの項目はすべてイロプロスト群が好ましいことを支持するものであった。（図1）

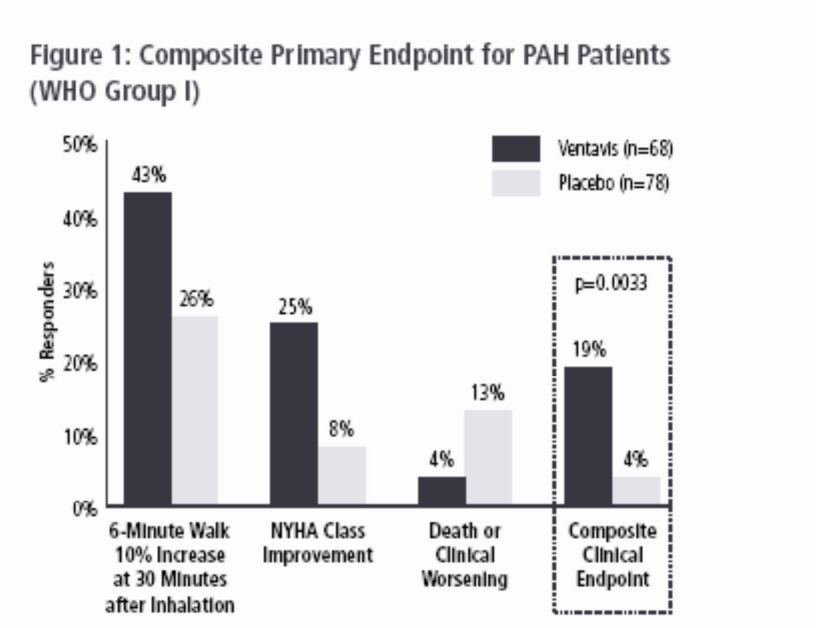


図 1：PAH 患者（WHO 分類の第 1 群）における主要評価項目である複合エンドポイント

PAH 患者において吸入 30 分後の 6MWD の絶対変化量（図 2）（得られたすべてのデータを用い、帰属計算は行わなかった）は、すべての測定時点でイロプロスト群のほうがプラセボ群より大きかった。12 週目のプラセボで補正した差は 40 メートルであった（$p<0.01$）。吸入直前におけるプラセボ群からの歩行距離の改善は、吸入 30 分後に測定したときの約 60%であった。

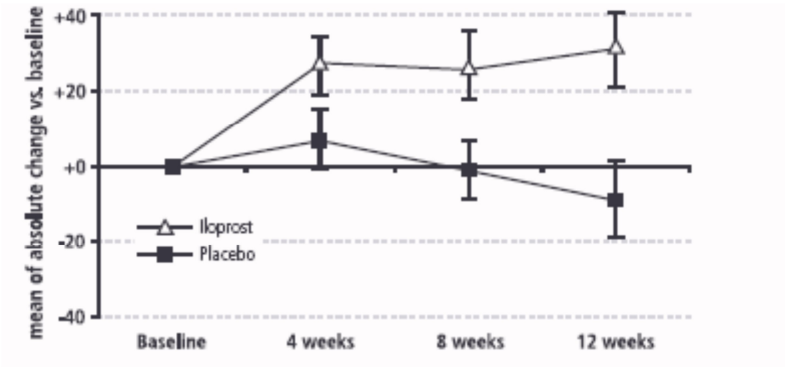


図 2：PAH 患者（WHO 分類の第 1 群）における
吸入 30 分後の 6 分間歩行距離の変化量（平均値±SEM）

表 2 に各部分集団における本剤の治療効果を示す。

表 2：PAH 患者（WHO 分類の第 1 群）の各部分集団における治療効果

	複合エンドポイント				6 分間歩行（m）*			
	n	Ventavis n（%）	n	Placebo n（%）	n	Ventavis (mean ±SD)	n	Placebo (mean ±SD)
全 PAH 患者**	68	13（19%）	78	3（4%）	64	31 ± 76	65	-9 ± 79
NYHA III	40	7（18%）	47	2（4%）	39	24 ± 72	43	-16 ± 86
NYHA IV	28	6（21%）	31	1（3%）	25	43 ± 82	22	6 ± 63
Male	23	5（22%）	24	0（0%）	21	37 ± 81	21	-22 ± 77
Female	45	8（18%）	54	3（6%）	43	29 ± 74	44	-2 ± 81
Age ≤ 55	41	6（15%）	40	2（5%）	39	24 ± 79	32	-5 ± 78
Age ＞ 55	27	7（26%）	38	1（3%）	25	42 ± 71	33	-13 ± 81

* 投与 30 分後のベースラインから 12 週目までの変化量（全有効データに基づく）

** PAHの病因、WHO分類の第1群には、突発性62%（n=90）、CREST及び強皮症を含む結合組織病を伴うPAH 17%（n=25）、食欲減退薬の使用に伴うPHA 6%（n=9）、遺伝性3%（n=5）、その他のPPH 3%（n=5）、SLE 1%（n=2）、産後1%（n=2）、重複／その他5%（n=8）が組み入れられた。

12 週目における両群の吸入前（前回投与後少なくとも 2 時間、トラフ）及びイロプロスト群の吸入後（投与後約 15 分、ピーク）の血行動態を図 3 に示す。血行動態変化と臨床効果の関係については不明である。

表 3：イロプロスト吸入前後の 12 週目におけるベースラインからの血行動態パラメータ変化量*

	ベースライン		12 週目におけるベースラインからの平均変化量（±SD）		
パラメータ	イロプロスト	プラセボ	イロプロスト		プラセボ
			吸入前	吸入後	
PVR(dyn·s·cm^{-5})	1029 ± 390	1041 ± 493	-9 ± 275 (n=76)	-239 ± 279 (n=70)	+96 ± 323 (n=77)
mPAP（mmHg）	53 ± 12	54 ± 14	-0.2 ± 7.3 (n=93)	-4.6 ± 9.3 (n=90)	-0.1 ± 6.9 (n=82)
CO（L/min）	3.8 ± 1.1	3.8 ± 0.9	+0.1 ± 0.9 (n=91)	+0.5 ± 1.1 (n=89)	-0.2 ± 0.8 (n=80)
SVO_2（%）	60 ± 8	60±8	-1.1 ± 7.6 (n=72)	+1.8 ± 8.3 (n=70)	-3.2 ± 6.7 (n=63)

*CTEPH を含む PAH の全ての病因を有する患者

小規模の、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（STEP 試験）において、少なくとも 16 週間、ボセンタン 125mg を 1 日 2 回投与した 34 例の患者は、吸入イロプロスト（最大 5μg を起きている時間に 1 日 6～9 回の頻度）の追加投与に対して忍容性を示した。1 日の平均吸入投与量は 27μg、1 日あたりの吸入回数の平均値は 5.6 回であった。

16　包装／貯法、取扱い上の注意

Ventavis（イロプロスト）は、30 カートンの 1 回使い切りの 1mL 透明ガラスアンプルで供給される。それぞれのアンプルには、下記の有効成分濃度の液が充填されている。

10μg/mL のイロプロストを含有する 1mL 液。30 カートン（NDC 66215-302-30）

20μg/mL のイロプロストを含有する 1mL 液。30 カートン（NDC 66215-303-30）

貯法

20-25℃（68-77° F）で保存すること。

ただし、15～30℃（59～86° F）を保存温度範囲とする。

［「USP Controlled Room Temperature」の項参照］。

17　患者への情報提供

製造指示書に従い、I-neb® AAD®システムの処方通りに本剤を服用するよう、患者に指導すること。患者は、投与頻度、アンプル調剤、I-neb® AAD®システム・オペレーション、装置の洗浄など、適切な投与方法についてトレーニングを受けること。本薬投与により血圧が低下し、めまいや失神が起こる可能性があることを患者に通知すること。椅子から起立する際やベッドから起き上がる際にはゆっくりと行うこと。失神が悪化した場合は、用量調整について医師の診察を受けること。

本剤を吸入する際には、本剤は 2 時間未満の投与間隔で吸入しないこと、また本剤による急性作用が 2 時間持続しないおそれがあることを患者に指導すること。患者は、予定された活動を行うために、投与回数を調整しなければならないことがある。

FDA の承認を受けたラベリングを参照すること。

17.1 使用方法

本剤のアンプルは、ゴムパッド又はアンプル・ブレーカーで開封できる。

Company Core Data Sheet
Ventavis

Iloprost (as iloprost trometamol)

Nebulizer solution

Ventavis 10 microgram / mL
Ventavis 20 microgram / mL

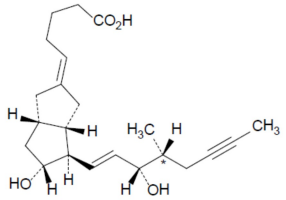
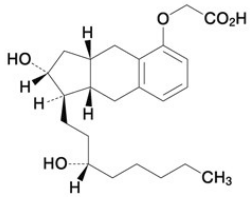
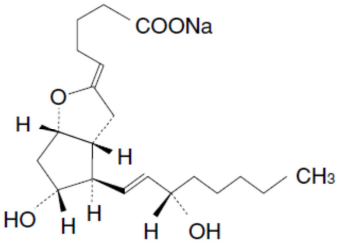
Version [redacted]

[redacted]

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、本剤の申請効能・効果である“肺動脈性肺高血圧症（PAH）”に対する承認を取得しているもののうち、本剤と同じプロスタグランジンI_2誘導体である「トレプロスト注射液」、「注射用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錠」及び「ベラプロストナトリウム徐放錠」を掲載した。

表 1.7-1　同種同効品一覧　―イロプロスト、トレプロスチニル、エポプロステノールナトリウム―

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
販売名	ベンテイビス吸入液 10μg	トレプロスト注射液 20mg トレプロスト注射液 50mg トレプロスト注射液 100mg トレプロスト注射液 200mg	静注用フローラン 0.5mg 静注用フローラン 1.5mg 等
会社名	バイエル薬品株式会社	持田製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 等
承認年月日	―	2014 年 3 月 24 日	静注用フローラン 0.5mg：1999 年 1 月 25 日 静注用フローラン 1.5mg：2001 年 3 月 15 日
再評価年月 再審査年月	―	―	再審査結果：2011 年 12 月
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
構造式	 及び C*位エピマー		
剤形・含量	吸入液 1 アンプル(1mL)中にイロプロスト 0.010mg 含有	注射液 トレプロスト注射液 20mg：1 バイアル(20mL)中にトレプロスチニルとして 20mg 含有 トレプロスト注射液 50mg：1 バイアル(20mL)中にトレプロスチニルとして 50mg 含有 トレプロスト注射液 100mg：1 バイアル(20mL)中にトレプロスチニルとして 100mg 含有 トレプロスト注射液 200mg：1 バイアル(20mL)中にトレプロスチニルとして 200mg 含有	専用溶解液で用時溶解して用いる静注用の凍結乾燥製剤 静注用フローラン 0.5mg：1 バイアル中にエポプロステノールとして 0.5mg 含有 静注用フローラン 1.5mg：1 バイアル中にエポプロステノールとして 1.5mg 含有

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
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。	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ） **（効能・効果に関連する使用上の注意）** 1. 本剤は肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。 2. 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger 症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。 3. 本剤は経口肺血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。 4. 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。	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) 本剤は肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。 (2) 先天性短絡性心疾患に伴う肺高血圧症については、Eisenmenger 症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。 (3) 本剤は他の血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。 (4) 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における安全性・有効性は確立していない。
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。	通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を 0.625ng/kg/分に減量する。 患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25ng/kg/分で増量し、その後は臨床症状に応じて 1 週間あたり最大 2.5ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。1 週間あたり	用量設定（投与開始時） 本剤は専用溶解液を用いて溶解し、通常、成人にはエポプロステノールとして1分間当り 2ng/kg の投与速度で精密持続点滴装置(シリンジポンプ又は輸液ポンプ）により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を十分観察しながら 15 分以上の間隔をおいて 1～2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。 最適投与速度の決定にあたっては、増量時に

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
		1.25 又は 2.5ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。	おける潮紅（軽微なものを除く）、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には 15 分以上の間隔をおいて 2ng/kg/分ずつ減量すること。 継続投与 その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を観察しながら 15 分以上の間隔をおいて 1～2ng/kg/分ずつ増減する。
	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 2.5μg 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	**（用法・用量に関連する使用上の注意）** 1. 投与開始時及び投与速度調節の際は患者の症状をよく観察し、心拍数、血圧等血行動態の変化による副作用の発現に留意し、異常が認められた場合には本剤の減量など適切な処置を行うこと。 2. 肺高血圧症状が急激に増悪するおそれがあるので、突然の投与中止又は急激な減量を避けること。 3. 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。 4. 本剤の消失半減期は 0.8～4.6 時間であるため、長時間投与を中止した後再開する	**用法・用量に関連する使用上の注意** (1) 本剤は、常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。（他の注射剤、輸液等との配合あるいは混合により pH が低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。） (2) 本剤による重篤な副作用は、投与開始時の最小の投与速度である 2ng/kg/分でも発現するおそれがあり、また本剤による副作用の多くが最適投与速度を決定する

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	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 2.5μg 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］	場合には投与速度を再設定すること。 5. 本剤の投与経路を変更する場合は、原則、同一用量で変更し、変更後は患者の症状をよく観察すること。 6. 肝障害のある患者において、本剤の血中濃度が上昇するため、0.625ng/kg/分から投与を開始し、慎重に増量すること。(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照) 7. 国内外において 290ng/kg/分を超えた投与速度の経験は少ないため、290ng/kg/分を超えて投与する場合は患者の状態に十分注意すること。 **＜投与方法＞** 1. 持続静脈内投与 本剤は日局注射用水又は日局生理食塩液で希釈し、外科的に留置された中心静脈カテーテルを介し、フィルターを接続した精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）を用いて持続静脈内投与する。まず投与流量を決定し、決定した投与流量（mL/hr）、投与速度（ng/kg/分）及び患者の体重（kg）から、本剤の希釈濃度（mg/mL）を算出する。投与流量の決定にあたっては、精密持続点滴装置の薬液容器の交換まで最大 48 時間であるため、投与期間が 48 時間以内になるよう選択する。本剤の希釈濃度は 0.004mg/mL 以上とすること。	までの間に発現しているので、その間は患者の症状、血圧、心拍数、血行動態等を十分観察すること。 (3) 最適投与速度を決定する際に、肺動脈圧の低下のみを目安にしないこと。（臨床試験において、用量設定期（投与開始時）には心拍出量は増加するが、肺動脈圧は低下しないことが認められており、過量投与となる可能性がある。） (4) 投与開始後1日間は、血圧低下等血行動態の変化による副作用の発現を防ぐため患者の安静を保つこと。 (5) 投与中及び投与中止の際の急激な減量により肺高血圧症状が増悪するおそれがあるので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、1日当り 2ng/kg/分以下で徐々に減量すること。また、重篤な副作用の発現等、本剤を直ちに中止すべきと判断した場合でも、可能な限り徐々に減量し、急に中止しないこと。 (6) 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。 (7) 小児等においては使用経験が少なく、用法・用量が確立していない。

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)

本剤希釈濃度の計算方法

$$本剤希釈濃度(mg/mL)=\frac{投与速度(ng/kg/分)\times体重(kg)\times0.00006*}{投与流量(mL/hr)}$$

＊換算係数 0.00006＝60 分/hr×0.000001mg/ng

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

本剤注射液量の計算方法

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

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

参考計算例

例 1)

ステップ 1

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

$$本剤希釈濃度(mg/mL)=\frac{5ng/kg/分\times60kg\times0.00006}{1mL/hr}=0.018mg/mL$$

ステップ 2

本剤の希釈濃度 0.018mg/mL で、薬液を 50mL に調製するために必要な本剤の注射液

＜注射液の調製法の例示＞

専用溶解液を用い、下表を参考に調製する。

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

フローラン (0.5mg/1.5mg) バイアル数(本)	専用溶解液 (50mL) バイアル数(本)	調製方法
1	1	専用溶解液(50mL)1 本より 4mL を注射筒を用いて正確に取り、本剤バイアル内に注入し、溶解した液の全量を再び専用溶解液 1 本に戻す。
1	2	専用溶解液(50mL)2 本より 2mL ずつ注射筒を用いて合計 4mL を正確に取り、本剤バイアル内に注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に 2mL ずつ専用溶解液 2 本に戻す。
2	2	専用溶解液(50mL)2 本より 2mL ずつ注射筒を用いて合計 4mL を正確に取り、本剤バイアル内に 2mL ずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に 2mL ずつ専用溶解液 2 本に戻す。

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)

量は、20mg バイアル（本剤注射液濃度 1mg/mL）を使用した場合、以下のように計算される。

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

例 2)

ステップ 1

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

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

ステップ 2

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

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

2. 持続皮下投与

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

3	2	専用溶解液(50mL)2 本より 1.5mL ずつ注射筒を用いて合計 3mL を正確に取り、本剤バイアル内に 1mL ずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に 1.5mL ずつ専用溶解液 2 本に戻す。
4	2	専用溶解液(50mL)2 本より 2mL ずつ注射筒を用いて合計 4mL を正確に取り、本剤バイアル内に 1mL ずつ注入する。溶解した液を全て注射筒内にとり、正確に 2mL ずつ専用溶解液 2 本に戻す。

＜投与方法＞

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

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)

投与流量の計算方法

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

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

参考計算例

例 1)

体重 50kg の患者に対し、20mg バイアル（本剤注射液濃度 1mg/mL）を使用し、投与速度 1.25ng/kg/分で投与を行う場合

$$\text{投与流量}(\mu L/hr) = \frac{1.25ng/kg/分 \times 50kg \times 0.06}{1mg/mL} = 4\mu L/hr$$

例 2)

体重 60kg の患者に対し、100mg バイアル（本剤注射液濃度 5mg/mL）を使用し、投与速度 15ng/kg/分で投与を行う場合

$$\text{投与流量}(\mu L/hr) = \frac{15ng/kg/分 \times 60kg \times 0.06}{5mg/mL} = 11\mu L/hr$$

3. 精密持続点滴装置は以下の条件を満たすものを使用すること。

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

体重別の注射液流量(mL/時)
5,000ng/mL の濃度に調製した場合

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

注) 精密持続点滴装置にセットする注射液量を算出する場合は小数点以下 1 桁に四捨五入する。

注射液流量の計算式：

$$\text{注射液の流量}(mL/時) = \frac{\text{投与速度}(ng/kg/分) \times \text{体重}(kg) \times 60(分)}{\text{注射液の濃度}(ng/mL)}$$

精密持続点滴装置の仕様：

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

注) 間欠作動型の場合は駆動間隔が 3 分を超えないものとする。

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
		（皮下投与のみ）。	
警告	―	外国で本剤の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）	**(1) 過度の血圧低下、低血圧性ショック、徐脈、意識喪失・意識障害等の重大な副作用が認められているので、本剤の投与は患者の状態を十分観察しながら行うこと。** **(2) 本剤の使用にあたっては、【用法・用量】、「用法・用量に関連する使用上の注意」を遵守すること。** **1) 本剤は常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。［pH が低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。］** **2) 外国で長期投与後の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。**
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	**（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.** 右心不全の急性増悪時の患者［本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそ	（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) 右心不全の急性増悪時の患者［本剤の血管拡張作用によりその病態をさらに悪

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	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。］	れがあるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。］ 3. 重篤な左心機能障害を有する患者［本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。］ 4. 重篤な低血圧患者［本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。］	化させるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。］ (3) 重篤な左心機能障害のある患者［本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。］ (4) 重篤な低血圧の患者［本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。］ (5) 用量設定期（投与開始時）に肺水腫が増悪した患者［「副作用」の項参照］
原則禁忌	―	―	―
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	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 高度に肺血管抵抗が上昇している患者［肺血管抵抗が高度に上昇した病態を示す肺高血圧症の末期と考えられる患者では、心機能も著しく低下していることから、観察を十分に行い慎重に投与すること。］ (2) 出血傾向のある患者［本剤の血小板凝集抑制作用により、出血を助長するおそれがある。］ (3) 低血圧の患者［本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがあ	1. **慎重投与**（次の患者には、慎重に投与すること） (1) 高度に全肺血管抵抗が上昇（40mmHg･分/L 以上）している患者［全肺血管抵抗が 40mmHg･分/L 以上を示し原発性肺高血圧症の末期と考えられる症例で、重大な副作用（血圧低下及び徐脈）を発現し死亡に至った報告があるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。］ (2) 低血圧（収縮期血圧 100mmHg 以下）の患者［本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。］ (3) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照」

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	ス 30mL/min 以下）［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］	る。］ (4) 肝障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇する。また、重度の肝障害のある患者での使用経験はない。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照） (5) 腎障害のある患者［排泄が遅延するおそれがある。］	(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ (5) 小児等［「小児等への投与」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ので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 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。	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。 (2) 自己投与に移行する前に、自己投与方法（薬液調製方法、無菌的操作方法、精密持続点滴装置の操作方法等）について予め患者に十分教育を行い、患者自らが適切に使用可能と医師が判断した患者に対してのみ投与を開始すること。 (3) 持続皮下投与にあたっては、下記の点に注意すること。 1) 神経走行部位、発赤、硬結、挫傷、線条、瘢痕、浮腫、結節、ベルトライン等の部位は避けること。 2) 注射針刺入直後に疼痛を訴えた場合は、直ちに注射針を抜き、部位を変えて刺入すること。	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要なので、緊急時に十分措置できる医療施設及び肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。 (2) 長期間にわたって持続注入する際には注射部位からの感染、敗血症があらわれることがあるので、注射部位を常に清潔に保つこと。

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
		3)　注射部位は腹部、臀部、上腕、大腿等広範囲に求め、順序良く移動し、同一部位への短期間内の繰り返し注射を避けること。なお、国内臨床試験では腹部が主な投与部位とされた。 4)　国内臨床試験において、持続皮下投与時に注射部位の局所反応が高頻度に認められた。注射部位の局所反応（特に注射部位疼痛）があらわれた場合には、適切な処置（NSAIDs 内服、クーリング／ヒーティング等）を実施すること。持続皮下投与の継続が困難な場合、本剤の投与中止又は持続静脈内投与への変更を検討すること。 (4) 持続静脈内投与にあたっては、敗血症などの重篤な感染症があらわれることがあるので、下記の点に注意すること。 1)　薬液の調製、薬液の交換及び輸液セットの交換は、無菌的に行うこと。 2)　注射部位は常に清潔に保つこと。注射部位を保護するドレッシング材等を交換する際は、注射部位の観察を行うこと。 3)　注射部位の異常や原因不明の発熱が認められた場合は、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けるよう患者に指導すること。 4)　中心静脈カテーテルを介した感染が	

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
		起こった場合など、臨床的に必要と判断される場合は一時的に末梢静脈内投与を行うことを考慮すること。血栓性静脈炎のリスクがあるため、なるべく太い静脈を選び、長期間の末梢静脈内投与は避けること。 (5) 肺静脈閉塞性疾患を有する患者では、本剤の血管拡張作用により、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。 (6) 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるのかを十分検討すること。 (7) 臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。	

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)

イロプロスト (Iloprost)

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誘導体製剤等	血圧低下作用を増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて用量調節すること。	本剤の血管拡張作用により、降圧作用が増強することが考えられる。
抗凝固剤 ヘパリン製剤、ワルファリンカリウム等	出血の危険性が増大するおそれがあるので、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		

トレプロスチニル (Treprostinil)

3. 相互作用

本剤は主にCYP2C8により代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

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

エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)

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
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤等	これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。併用薬若しくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。	相互に降圧作用を増強することが考えられる。
抗凝血剤 ワルファリン等 **血栓溶解剤** ウロキナーゼ等 **血小板凝集抑制作用を有する薬剤** アスピリン チクロピジン プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤 非ステロイド性抗炎症剤等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。	相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。
ジゴキシン	一過性であるが、ジ	機序不明

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>イロプロスト
(Iloprost)</th><th>トレプロスチニル
(Treprostinil)</th><th>エポプロステノールナトリウム
(Epoprostenol Sodium)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>ンE_1、E_2、I_2誘導体製剤
等</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CYP2C8 誘導剤
リファンピシン等</td><td>本剤のAUC及びCmaxが低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。肺高血圧症状の観察を十分に行うこと。</td><td>本剤の代謝酵素であるCYP2C8を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>CYP2C8 阻害剤
デフェラシロクス</td><td>本剤のAUC及びCmaxが上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。</td><td>本剤の代謝酵素であるCYP2C8を阻害することにより、本剤の代謝が抑制されると考えられる。</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>ゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されているので注意すること。</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td><td>4. 副作用
国内第Ⅲ相試験において、本剤が投与された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</td><td>4. 副作用
＜国内＞
皮下投与又は静脈内投与時の国内臨床試験において、総症例38例中、38例334件（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感、硬結、瘙痒感等）31例（82%）、頭痛14例（37%）、下痢13例（34%）、ほてり11例（29%）、四肢痛9例（24%）、悪心8例（21%）、潮紅6例（16%）、顎痛6例（16%）、倦怠感</td><td>4. 副作用
国内：
原発性肺高血圧症を対象とする国内臨床試験において、安全性判定対象症例20例中、副作用が報告されたのは14例であり、主な副作用は頭痛（6例）、潮紅（5例）、血圧低下、嘔気・嘔吐（各3例）、徐脈、意識喪失（各2例）、低血圧性ショック、尿量減少（各1例）であった。
膠原病に伴う肺高血圧症を対象とする国内臨床試験において、安全性判定対象症例</td></tr>
</table>

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	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。	5 例（13%）、不眠症 4 例（11%）、血小板減少 4 例（11%）、浮腫 4 例（11%）等であった。 なお、投与経路別では、皮下投与時で 31 例中 31 例 205 件（100%）、静脈内投与時で 23 例中 20 例 129 件（87%）に副作用が認められた（集計は副作用発現時の投与経路別とした）。その主なものは、皮下投与時で注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感、硬結、瘙痒感等）31 例（100%）、静脈内投与時で頭痛 10 例（43%）、下痢 9 例（39%）、ほてり 8 例（35%）、四肢痛 8 例（35%）、顎痛 6 例（26%）、倦怠感 5 例（22%）等であった。（承認時） **＜海外＞** 皮下投与時の海外臨床試験（236 例）における主な副作用は、注射部位疼痛 200 例（85%）、注射部位反応 196 例（83%）、頭痛 55 例（23%）、下痢 51 例（22%）、注射部位出血/挫傷 50 例（21%）、悪心 44 例（19%）、顎痛 30 例（13%）、発疹 27 例（11%）等であった。 静脈内投与時の海外臨床試験（30 例）における主な副作用は、頭痛 11 例（37%）、四肢痛 10 例（33%）、嘔吐 9 例（30%）、顎痛 8 例（27%）、下痢 6 例（20%）、悪心 6 例（20%）、排便回数増加 3 例（10%）、疼痛 3 例（10%）等であった。	15 例中、副作用が報告されたのは 13 例であり、主な副作用は潮紅（11 例）、顎痛、頭痛（各 8 例）であった。 使用成績調査において、安全性判定対象症例 680 例中、副作用が報告されたのは 247 例であり、主な副作用は潮紅（50 例）、頭痛（45 例）、出血、下痢、低血圧（各 33 例）、顎痛（32 例）であった（再審査終了時）。 海外： 用量設定期（投与開始時） 海外臨床試験及び臨床研究において、総症例 391 例中、報告された主な有害事象（副作用）は潮紅（58%）、頭痛（49%）、嘔気・嘔吐（32%）、低血圧（16%）であった。 継続投与期 原発性肺高血圧症を対象とする米国比較臨床試験において、本剤投与群総症例 52 例中、既存療法群総症例 54 例との発現頻度差 10%以上で報告された主な有害事象は頭痛（83%）、嘔気・嘔吐（67%）、顎痛（54%）、潮紅（42%）、下痢（37%）、悪寒・発熱・敗血症・インフルエンザ様症状（25%）、不安・神経過敏・振戦（21%）であった。 膠原病（全身性強皮症、限局性強皮症、重複症候群等）に伴う肺高血圧症を対象とする米国比較臨床試験において、本剤投与群

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
			総症例 56 例中、既存療法群総症例 55 例との発現頻度差 10%以上で報告された主な有害事象は疼痛・頚部痛・関節痛（84%）、顎痛(75%)、食欲不振(66%)、下痢(50%)、頭痛（46%）であった。
	(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。 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	**(1) 重大な副作用** 1) **血圧低下、失神**（頻度不明[注1)]） 過度の血圧低下、失神があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) **出血**（頻度不明[注1)]） 消化管出血、鼻出血、皮下注射部位又はカテーテル留置部位の出血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 3) **血小板減少**（10.5%）、**好中球減少**（2.6%） 血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 4) **血流感染**（21.7%） 持続静脈内投与時に中心静脈カテーテル留置に伴う合併症として重篤な血流感染があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、	**(1) 重大な副作用**[注1)] 1) **過度の血圧低下や過度の徐脈**に引き続き、**意識喪失**等の**ショック状態**(2.4%)、**尿量減少**（0.4%）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、減量又は投与中止に加え輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物の投与等の適切な処置を行うこと。 2) **肺水腫**（0.7%）があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止すること。[肺静脈閉塞を有する患者では、本剤の投与により、特に用量設定期（投与開始時）に肺静脈閉塞に由来する肺水腫を増悪させることがある。] 3) **甲状腺機能亢進症**（2.0%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>イロプロスト
(Iloprost)</th><th>トレプロスチニル
(Treprostinil)</th><th>エポプロステノールナトリウム
(Epoprostenol Sodium)</th></tr>
<tr><td></td><td>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。</td><td>適切な処置を行うこと。
5) 注射部位の局所反応（100%注2)）
持続皮下投与時に注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感等）が高頻度にあらわれることがある。特に持続皮下投与の継続が困難な疼痛があらわれることがあるため、これらの症状があらわれた場合には、適切な処置（NSAIDs 内服、クーリング／ヒーティング等）を行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>(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。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>循環器</td><td>潮紅</td><td>ほてり、低血圧、動悸</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、下痢、腹部不快感、口・舌刺激（口・舌痛を含む）、味覚異常</td><td>嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>めまい</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽</td><td>咽喉刺激感、胸痛、鼻閉、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛</td><td>咽頭障害、気管障害、呼吸困難、喘鳴</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td>皮下出血</td><td></td></tr>
</table></td><td>(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
<tr><td>出血傾向</td><td></td><td>不正子宮出血、結膜出血、鼻出血、紫斑</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>潮紅､ほてり</td><td>動悸、低血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢、悪心</td><td>嘔吐､上腹部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格</td><td>四肢痛､顎痛</td><td>筋骨格痛</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛､不眠症</td><td>浮動性めまい、異常感</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、瘙痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>投与部位注3)</td><td>注射部位疼痛､注射部位紅斑､注射部位腫脹､注射部位熱感､注射部位硬結、注射部位瘙痒感</td><td>注射部位出血、注射部位変色、注射部位血管炎</td><td>蜂巣炎注4)</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>浮腫､倦怠感</td><td>血管障害(血管痛)</td><td></td></tr>
</table>
注1)　自発報告又は海外での報告のため頻度不明</td><td>(2) その他の副作用
本剤投与中に次のような副作用があらわれることがある。
これらは最適投与速度を決めるための重要な指標であるので、用量設定期（投与開始時）には副作用の発現に留意し、観察を十分に行い、最適投与速度を決定すること。なお、異常が認められた場合には、その後の増量を中止し、症状が消失しない場合には 15 分以上の間隔をおいて 2ng/kg/分ずつ減量すること（「用法・用量」の項参照）。また、継続投与期に異常が認められた場合には、15 分以上の間隔をおいて 1～2ng/kg/分ずつ減量すること。
<table>
<tr><th></th><th>1～10%未満注1)</th><th>1%未満注1)</th><th>頻度不明注2)</th></tr>
<tr><td>循環器</td><td>潮紅、動悸、低血圧</td><td>徐脈、頻脈、蒼白</td><td>腹水</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢、腹痛、悪心・嘔吐</td><td>心窩部不快感､消化不良</td><td>口内乾燥</td></tr>
<tr><td>筋骨格</td><td>顎痛、関節痛</td><td>胸痛、骨痛、</td><td>筋肉痛</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	<table><tr><td>その他</td><td>顎痛/開口障害</td><td>末梢性浮腫</td><td>背部痛</td><td>過敏症</td></tr></table>	注2)　重篤性にかかわらず、注射部位の局所反応すべての頻度を算出した。 注3)　発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。 注4)　注射部位に膿瘍が発現することがあるため、注射部位の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	<table><tr><td></td><td></td><td>背痛</td><td></td></tr><tr><td>**精神神経系**</td><td>頭痛、手のしびれ、感覚鈍麻</td><td>めまい、振戦、異常感覚</td><td>不安、神経過敏、激越、感覚過敏</td></tr><tr><td>**呼吸器**</td><td></td><td>呼吸困難</td><td></td></tr><tr><td>**血液**</td><td>血小板減少、出血（肺出血、消化管出血、鼻出血等）</td><td></td><td></td></tr><tr><td>**皮膚**</td><td>発疹</td><td>発汗</td><td></td></tr><tr><td>**全身症状**</td><td>胸部絞扼感、疼痛</td><td>全身倦怠感、悪寒、発熱</td><td>インフルエンザ様症状</td></tr></table> 注1)　頻度については国内臨床試験及び使用成績調査結果より算出した。 注2)　自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
	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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	**5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので注意すること。	**5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので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	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。 ［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ウサギ）において骨格変異（腰肋骨）を有する胎児の出現率の増加がヒトでの推定最高全身曝露量（推定最高臨床用量	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］ (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［類薬の動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

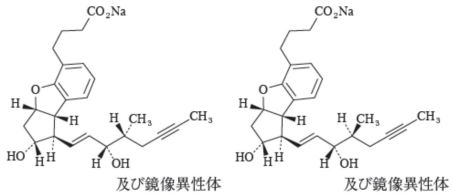
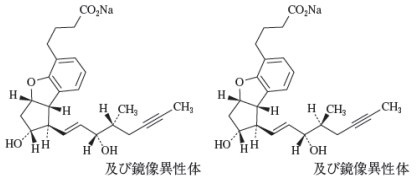
一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
	ロ投与したラットにおける曝露量は、ヒトの 1 日最大曝露量（最高臨床用量 5.0 μg 1 日 9 回投与時）の 273 倍（Cmax）及び 237 倍（AUC）であったが、胎児又は出生児の前肢異常は認められなかった。］ (2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で単回静脈内投与時に乳汁中に少量（投与量の 1%未満）移行することが報告されている。］	525ng/kg/分投与時）の 0.1 倍で認められている。］ (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。 ［類薬の動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］	
	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。]	**7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	**7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
	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。	**8. 過量投与** **(1) 徴候・症状** 本剤の過量投与後には過度の薬理学的作用により、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等が発現する。過量投与は、精密持続点滴装置の誤操作あるいは投与流量を変更せずに本剤注射液の濃度を変更した場合等に偶発的に生じる可能性がある。 海外において小児患者 1 例で、中心静脈カテーテルから偶発的に本剤 7.5mg が投与された。症状として潮紅、頭痛、悪心、嘔吐、低血圧、並びに数分間持続した意識消失を伴う発作のような行動があった。患者は本剤の休薬及び酸素吸入により回復し	**8. 過量投与** 徴候、症状：一般的に本剤の過量投与後には過度の薬理学的効果があらわれる結果として、過度の血圧低下、意識消失等の事象が発現する。 処置：減量または投与中止に加え、輸液、カテコールアミン、アトロピン硫酸塩水和物を投与するなど必要な対症療法を行うこと。投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化または再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とした後に中止すること。

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
		た。 **(2) 処置** 症状が消失するまで、直ちに本剤を減量又は投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。減量又は投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化又は再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とすこと。投与再開にあたっては、医師の監視の下で慎重に行い、症状の再発に注意すること。	
	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。	**9. 適用上の注意** (1) **投与経路** 本剤は静脈内投与又は皮下投与にのみ使用すること。 (2) **使用時** 1) 本剤の変色又はバイアル内に微粒子が認められるものは使用しないこと。 2) 配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。 3) 静脈内投与の場合、日局注射用水又は日局生理食塩液で希釈して投与する。皮下投与の場合、希釈せずそのまま投与する。 (3) **保存及び取扱い** 1) 本剤を希釈した場合、37℃では 48 時間以内に投与を終了すること。また、	**9. 適用上の注意** (1) **投与経路**：本剤は静脈内投与にのみ使用すること。 (2) **調製時**： 1) 無色澄明に溶解しなかったものは、使用しないこと。 2) 専用溶解液は保存剤を含まないため、専用溶解液の残液は廃棄すること。 (3) **調製後溶液の保存及び取扱い**： 1) 調製後は溶液中の有効成分が徐々に分解するため、調製後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存すること。 2) 冷蔵保存する場合は調製後 24 時間以内に投与開始することが望ましい。また、40 時間を超えて冷蔵保存しないこと。 3) 専用溶解液及び調製後溶液を凍結させないこと。凍結した場合には、溶解後も使用しないこと。 4) 調製後溶液は投与開始前の冷蔵保存の

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
		本剤を希釈せずに薬液容器に入れた場合、37℃では 72 時間以内に投与を終了すること。 2) 薬液交換時、使用後の薬液容器内の残液は再使用しないこと。 3) 穿刺後のバイアルは 30 日以内に使用すること。 (4) **投与時** 1) 精密持続点滴装置の誤操作により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるので、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるので、精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。（投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。） 2) カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるので、カテーテルの閉塞が疑われた場合（精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器	有無に関わらず、室温では 8 時間以内に投与を終了すること。また、投与中も遮光することが望ましい。 5) 一旦投与を開始した溶液の残液は使用しないこと。 **(4) 投与時**： 1) 本剤は、常に専用溶解液のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混合せず別の静脈ラインから投与すること。 2) 調製後溶液の pH は高く、薬液が血管外に漏れると組織障害を起こすおそれがあるので、薬液が血管外へ漏れないように慎重に投与すること。 3) 継続投与により、注射部炎症反応（静脈炎、血管痛）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には注射部位を変更する等の処置を行うこと。 4) 本剤の血漿中半減期は非常に短いため、精密持続点滴装置の注射液を新たにセットする場合又は注射部位を変更する場合は、速やかに行うこと。 5) 精密持続点滴装置の誤操作により、過量投与となる可能性があるので、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。 また、精密持続点滴装置の故障や誤作動

一般的名称	イロプロスト (Iloprost)	トレプロスチニル (Treprostinil)	エポプロステノールナトリウム (Epoprostenol Sodium)
		内の残量が通常より多い等）には、至急適切な処置を行うこと。	等により、本剤の投与量が過多若しくは不足となる可能性があるので、注射液と精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。（投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。） 6）カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるので、カテーテルの閉塞が疑われた場合（精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い等）には、至急適切な処置を行うこと。
添付文書の作成年月	―	2014年3月	2015年3月

表 1.7- 2　同種同効品一覧　―ベラプロストナトリウム、ベラプロストナトリウム徐放製剤―

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost)	ベラプロストナトリウム (Beraprost)
販売名	ドルナー錠 20μg 等	ケアロード LA 錠 60μg
会社名	東レ株式会社 等	東レ株式会社
承認年月日	1992 年 1 月 21 日	2007 年 10 月 19 日
再評価年月 再審査年月	再審査結果：2012 年 12 月	―
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
構造式		
剤形・含量	フィルムコーティング錠 1 錠中に日局ベラプロストナトリウムを 20μg 含有する。	素錠 1 錠中に日局ベラプロストナトリウムを 60μg 含有する。
効能・効果	○ 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍､疼痛及び冷感の改善 ○ 原発性肺高血圧症 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** **原発性肺高血圧症** (1) 原発性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。 (2) 本剤は経口投与であるため、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状	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) 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。 (2) 肺高血圧症の WHO 機能分類クラスⅣ※の患者における有効性・安全性は確立し

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost)	ベラプロストナトリウム (Beraprost)
	の改善が見られない場合は、注射剤や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。	ていない。また、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状の改善がみられない場合は、注射剤や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。 ※ WHO 機能分類は NYHA (New York Heart Association)心機能分類を肺高血圧症に準用したものである。（末尾の「参考」の項参照)
用法・用量	○ **慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍､疼痛及び冷感の改善** 通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日120μgを3回に分けて食後に経口投与する。 ○ **原発性肺高血圧症** 通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日60μgを3回に分けて食後に経口投与することから開始し、症状（副作用）を十分観察しながら漸次増量する。増量する場合には、投与回数を1日3～4回とし、最高用量を1日180μgとする。 **〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** **原発性肺高血圧症** 原発性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し､増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。	通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日120μgを2回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始し、症状（副作用）を十分観察しながら漸次増量する。 なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日360μgまでとし、2回に分けて朝夕食後に経口投与する。 **〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** 肺動脈性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し､増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost)	ベラプロストナトリウム (Beraprost)
警告	—	—
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** (1) 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、喀血、眼底出血等）［出血を増大するおそれがある。］ (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	**（次の患者には投与しないこと）** (1) 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、喀血、眼底出血等）［出血を増大するおそれがある。］ (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
原則禁忌	—	—
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照） (2) 月経期間中の患者［出血傾向を助長するおそれがある。］ (3) 出血傾向並びにその素因のある患者［出血傾向を助長するおそれがある。］ (4) 高度の腎機能障害のある患者［曝露量（AUC）が増加するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照） (2) 月経期間中の患者［出血傾向を助長するおそれがある。］ (3) 出血傾向並びにその素因のある患者［出血傾向を助長するおそれがある。］
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の有効成分は「ケアロード LA 錠 60μg」、「ベラサス LA 錠 60μg」と同一であるが、原発性肺高血圧症において用法・用量が異なることに注意すること。 (2) 原発性肺高血圧症において「ケアロード	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤の有効成分は「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。 (2) 本剤から「ドルナー錠 20μg」、「プロ

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ベラプロストナトリウム
(Beraprost)</td><td>ベラプロストナトリウム
(Beraprost)</td></tr>
<tr><td></td><td>LA 錠 60μg」、「ベラサス LA 錠 60μg」から本剤へ切り替える場合には、「ケアロード LA 錠 60μg」、「ベラサス LA 錠 60μg」の最終投与時から 12 時間以上が経過した後に、本剤をベラプロストナトリウムとして原則 1 日 60μg を 3 回に分けて食後に経口投与することから開始すること。また、「ケアロード LA 錠 60μg」、「ベラサス LA 錠 60μg」と同用量の本剤に切り替えると、過量投与になるおそれがあるため注意すること。(「薬物動態」の項参照)
(3) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。</td><td>サイリン錠 20」へ切り替える場合には、本剤最終投与時から 12 時間以上が経過した後に、「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」をベラプロストナトリウムとして原則 1 日 60μg を 3 回に分けて食後に経口投与することから開始すること。また、本剤と同用量の「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」に切り替えると、過量投与になるおそれがあるため注意すること。(「薬物動態」の項参照)
(3) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗凝血剤
ワルファリン
等
抗血小板剤
アスピリン
チクロピジン
等
血栓溶解剤
ウロキナー</td><td>出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>相互に作用を増強することがある。</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序･危険因子</th></tr>
<tr><td>抗凝血剤
ワルファリン
等
抗血小板剤
アスピリン
チクロピジン
等
血栓溶解剤
ウロキナーゼ
等</td><td>出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>相互に作用を増強することがある。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ベラプロストナトリウム
(Beraprost)</td><td>ベラプロストナトリウム
(Beraprost)</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>ゼ
等</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>プロスタグランジン I_2 製剤
エポプロステノール
ベラプロスト注1)

エンドセリン受容体拮抗剤
ボセンタン</td><td>血圧低下を助長するおそれがあるので、血圧を十分に観察すること。</td><td>相互に作用を増強することが考えられる。</td></tr>
</table>
注1) 同一有効成分を含有する「ケアロードLA錠60μg」、「ベラサスLA錠60μg」等との併用に注意すること。</td><td>
<table>
<tr><td>プロスタグランジン I_2 製剤
エポプロステノール
ベラプロスト注1)

エンドセリン受容体拮抗剤
ボセンタン</td><td>血圧低下を助長するおそれがあるので、血圧を十分に観察すること。</td><td>相互に作用を増強することが考えられる。</td></tr>
</table>
注1) 同一有効成分を含有する「ドルナー錠20μg」、「プロサイリン錠20」等との併用に注意すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>4. 副作用
○ 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
総症例7,515例中、370例（4.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛91例（1.2%）、顔面潮紅60例（0.8%）、ほてり39例（0.5%）、下痢29例（0.4%）、嘔気20例（0.3%）等であった。
（再審査結果通知：1999年3月）

○ 原発性肺高血圧症
肺高血圧症の臨床試験において総症例40例中、24例（60.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛9例（22.5%）、LDH上昇5例</td><td>4. 副作用
原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象とした臨床試験において総症例46例中、45例（97.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛34例(73.9%)、顔面潮紅31例(67.4%)、ほてり26例(56.5%)、嘔気13例(28.3%)、倦怠感13例(28.3%)、下痢10例(21.7%)、動悸8例（17.4%）、腹痛8例（17.4%）等であった。
(承認時)</td></tr>
</table>

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost)	ベラプロストナトリウム (Beraprost)
	(12.5%)、ビリルビン上昇4例(10.0%)、ほてり、下痢、嘔気、トリグリセライド上昇各3例（7.5%）等であった。（効能追加時：1999年9月） 使用成績調査において総症例 244 例中、57 例（23.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛 15 例（6.1%）、AST（GOT）上昇 9 例（3.7%）、ALT（GPT）上昇、ほてり各 8 例（3.3%）、顔面潮紅、倦怠感各 4 例（1.6%）等であった。このうち、小児(15歳未満)については66例中、14例(21.2%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その内訳は鼻出血、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各3例（4.5%）、頭痛、ほてり各2例（3.0%）、貧血、ふらつき、頭蓋内出血、眼痛、動悸、動静脈瘻、顔面潮紅、血圧低下、嘔気、肝機能障害、顎関節痛、顎痛、肺動静脈瘻、倦怠感、プロトロンビン時間延長各 1 例（1.5%）であった。 （再審査結果通知：2012年12月）	
	(1) 重大な副作用 1) **出血傾向［脳出血**（0.1%未満）**、消化管出血**（0.1%未満）**、肺出血**（0.1%未満）**、眼底出血**（0.1%未満）］：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	**(1) 重大な副作用** 1) **出血傾向［脳出血**（頻度不明[注2)]）**、消化管出血**（頻度不明[注2)]）**、肺出血**（頻度不明[注2)]）**、眼底出血**（頻度不明[注3)]）］：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost)	ベラプロストナトリウム (Beraprost)
	2) **ショック**（0.1%未満）、**失神**（0.1%未満）、**意識消失**（0.1%未満）：ショック、失神、意識消失を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) **間質性肺炎**（頻度不明[注2)]）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) **肝機能障害**（0.1%未満）：黄疸や著しいAST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) **狭心症**（頻度不明[注2)]）：狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) **心筋梗塞**（頻度不明[注2)]）：心筋梗塞があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	2) **ショック**（頻度不明[注2)]）、**失神**（10%未満）、**意識消失**（10%未満）：ショック、失神、意識消失を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) **間質性肺炎**（頻度不明[注2)]）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) **肝機能障害**（頻度不明[注3)]）：黄疸や著しいAST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) **狭心症**（頻度不明[注3)]）：狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) **心筋梗塞**（頻度不明[注3)]）：心筋梗塞があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
	(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行	**(2) その他の副作用** 以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost)	ベラプロストナトリウム (Beraprost)

うこと。

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

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。
注2)自発報告によるものについては頻度不明。

うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明
出血傾向[注4)]		出血傾向、皮下出血、鼻出血	
血液[注4)]		白血球減少、白血球増多、血小板減少	貧血[注2)]、好酸球増多[注3)]
過敏症[注4)]		そう痒	発疹[注2)]、湿疹[注3)]、紅斑[注3)]、蕁麻疹[注3)]
精神・神経系	頭痛、ふらつき、不眠	眠気、めまい、立ちくらみ、もうろう状態、浮遊感、しびれ感	振戦[注2)]
消化器系	嘔気、下痢、腹痛、胃不快感、嘔吐	上腹部痛、食欲不振	胃潰瘍[注3)]、胃障害[注3)]、口渇[注2)]、胸やけ[注2)]
肝臓		ALT（GPT）上昇	黄疸[注3)]AST（GOT）上昇[注2)]、γ-GTP上昇[注2)]、LDH上昇[注2)]、ビリルビン上昇[注2)]、Al-P上昇[注2)]
腎臓		血尿	頻尿[注3)]、BUN上昇[注2)]
循環器系	顔面潮紅、ほてり、動悸	血圧低下、潮紅、頻脈	のぼせ[注3)]
その他	倦怠感、浮腫、疼痛	胸部不快感、胸痛、息苦しさ、関節痛、筋痛、顎痛、頸部痛、耳鳴、発熱、熱	脱毛[注2)]、咳嗽[注2)]、背部痛[注2)]、トリグリセライド上昇[注2)]

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost)	ベラプロストナトリウム (Beraprost)
	注3)異常が認められた場合には投与を中止すること。	<table><tr><td></td><td></td><td>感、発汗、冷汗、脱力感</td><td></td></tr></table> 注2)自発報告によるものについては頻度不明。 注3)本剤投与では認められていないが、同一有効成分を含有する「ドルナー錠20μg」、「プロサイリン錠20」の投与で認められた副作用のため頻度不明。 注4)異常が認められた場合には投与を中止すること。
	5. 高齢者への投与 高齢者には用量に留意して投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]	**5. 高齢者への投与** 高齢者には用量に留意して投与すること。［一般に高齢者では生理機能が低下している。］
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］ (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］ (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］
	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。(慢性動脈閉塞症においては使用経験がない。原発性肺高血圧症においては使用経験が少ない。)	**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。(使用経験がない。)
	8. 適用上の注意 **薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。	**8. 適用上の注意** (1) **服用時**：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりし

一般的名称	ベラプロストナトリウム (Beraprost)	ベラプロストナトリウム (Beraprost)
	［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	ないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。［割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。］ (2) **薬剤交付時**：ＰＴＰ包装の薬剤はＰＴＰシートから取り出して服用するよう指導すること。［ＰＴＰシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］
	9. その他の注意 慢性動脈閉塞症において本剤を 1 日 180μg 投与したとき、副作用発現頻度が高くなるとの報告がある。	―
添付文書の作成年月	2013 年 11 月	2013 年 11 月

1.8　添付文書（案）

＊最新の添付文書を参照すること

201〇年〇月作成（第１版）

プロスタグランジン I_2 誘導体製剤

貯　　法：　室温保存　　劇　薬
使用期限：　外箱に表示　　処方箋医薬品注)

ベンテイビス吸入液 10μg
（イロプロスト吸入液）

日本標準商品分類番号 87219

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2003 年 9 月

（案）

Ventavis inhalation solution 10μg

D1

■ 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 10μg
成分・含量	1 アンプル（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ので，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ので，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ので，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．
(2) 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．

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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, I_2誘導体製剤等	血圧低下作用を増強するおそれがあるので，観察を十分に行い，必要に応じて用量調節すること.	本剤の血管拡張作用により，降圧作用が増強することが考えられる.
抗凝固剤 ヘパリン製剤， ワルファリンカリウム等	出血の危険性が増大するおそれがあるので，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		

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%）及び喀血（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		
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）[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 5.0μg 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．］

(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）[4]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

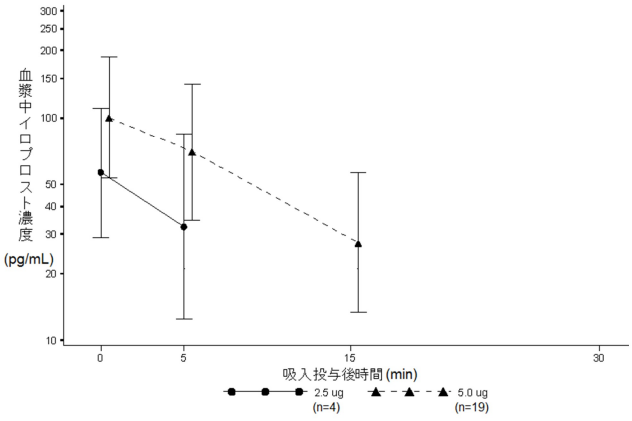
吸入時には，下記の点に注意すること．

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



日本人肺動脈性肺高血圧症患者に本剤 2.5 及び 5.0μg を 1 日 6～9 回で 12 週間吸入投与した際の血漿中イロプロスト濃度推移（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 5.0μg を 1 日 6～9 回で 12 週間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（幾何平均値/幾何CV%）

投与量（例数）	Cmax (pg/mL)	tmax※ (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[注1)]	9.12/9.58[注1)]
5.0μg (n=19)	101/68.5	9.0 (6-13)	45.9/30.5[注2)]	8.16/37.3[注2)]

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

健康被験者に ^{3}H-標識体を 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 [7]．

3. 代謝

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

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

4. 蛋白結合率

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%はアルブミンであった [9]．

5. 肝機能障害（外国人での成績）

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 [10]．

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 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 [11]．

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，イロプロスト 0.5～2ng/kg/min で 1 時間静脈内投与後の薬物動態に影響を及ぼさなかった [12]．

(2)ジゴキシン

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

(3)ニフェジピン

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

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

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

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

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

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

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

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 注1)（dyn･sec/cm^5） 平均値±標準偏差	-124.3±115.3 (95%信頼区間： -176.8～-71.8)
主な副次的評価項目	
PVRI 注1)（dyn･sec/cm^5･m^2） 平均値±標準偏差	-194.7±179.4
6分間歩行距離（m） 平均値±標準偏差	36.0±46.4
NYHA/WHO機能分類注2) 症例数（%） 改善 不変 悪化	 13（61.9%） 8（38.1%） 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．

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注1)に基づいたレスポンダーの割合はプラセボ投与群（4.9%）と比べ本剤投与群（16.8%）において高かった（p=0.007，肺高血圧症の分類及び NYHA 機能分類を層とした Mantel-Haenszel 検定）．主な副次的評価項目（第 12 週の PVR，6 分間歩行距離，NYHA 機能分類）は，下表のとおりであった[17].

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注1)に基づくレスポンダーの割合 症例数（%）	17（16.8%） ［101］	5（ 4.9%） ［102］
投与群間の比較：p=0.007 注2)		
主な副次的評価項目		
PVR (dyn･sec/cm^5) 平均値±標準偏差	-238.7±278.6 注3) ［70］	96.2±322.6 注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 機能分類注5) 症例数（%） 改善 不変 悪化	 25（26.0%） 65（67.7%） 6（6.3%）	 13（14.8%） 67（76.1%） 8（9.1%）

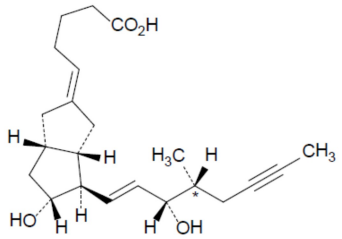
注1)複合エンドポイント(以下の 3 つの基準をすべて満たす被験者の割合)
第 12 週の 6 分間歩行距離がベースラインと比較して 10%以上改善
第 12 週の NYHA 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善
第 12 週までの間に肺高血圧症の臨床的悪化又は死亡が認められない
注2)肺高血圧症の分類及び NYHA 機能分類を層とした Mantel-Haenszel 検定
注3)吸入直後の値
注4)プラセボ投与群においても，第 12 週のカテーテル検査時に本剤を投与したことから，トラフ値を記載した．
注5)NYHA 機能分類のクラスが 1 段階以上改善した場合を「改善」，変化しなかった場合を「不変」，1 段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した．

■ 薬効薬理

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

■ 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： (5*E*)-5-{(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-Hydroxy-4-[(1*E*,3*S*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl] hexahydropentalen-2(1*H*)-ylidene}pentanoic acid
分子式： $C_{22}H_{32}O_4$
分子量： 360.49
性　状： 本品は油状の物質である.
本品はアセトニトリル，*N*,*N*-ジメチルホルムアミド，エタノール（99.5）及びジクロロメタンに溶けやすく，水に極めて溶けにくい.

■ 包　　装
吸入液　　アンプル　1mL×42

■ 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］（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

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

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1 効能・効果及びその設定根拠..... 2
1.8.1.2 用法・用量及びその設定根拠..... 4
1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 5
1.8.1.4 参考文献..... 18

1.8.1.1 効能・効果及びその設定根拠

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。

[設定根拠]

本製造販売承認申請に際して、申請効能・効果は国内外臨床試験成績に基づいて設定した。

国外では 1998 年から本薬の吸入製剤の臨床開発を開始し、2003 年 9 月に欧州連合で原発性肺高血圧症（PPH）を、2004 年 12 月に米国で肺動脈性肺高血圧症（PAH）を効能・効果として承認を受け、2014 年 12 月現在、世界 70 ヵ国（又は地域）以上で承認されている。国外における第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験 ME97218）の成績を以下に示す。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）は、PPH 又は二次性肺高血圧症（SPH）患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、イロプロストの有効性、安全性及び忍容性を評価した。PAH 特異的治療薬に未治療である PPH 又は SPH 203 例を対象とし、初回用量 2.5μg を投与し、2.5μg で忍容性に問題がなかった場合には 1 回 5.0μg に増量、5.0μg で忍容性に問題が認められた場合には 1 回 2.5μg に減量した。また、1 回 2.5μg で忍容性に問題が認められた場合には、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。

有効性主要評価項目は複合エンドポイント[注 1)]に基づいたレスポンダーの割合であり、プラセボ群の 4.9%（5/102 例）と比べイロプロスト群では 16.8%（17/101 例）と高く、イロプロストのプラセボに対する優越性が示された（p＝0.007）。更に、副次的評価項目である第 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（平均値）はイロプロスト群で 22.2m、プラセボ群で-3.3m であり、イロプロスト群で歩行距離が延長した。また、第 12 週における吸入後の肺血管抵抗（PVR）のベースラインからの変化量（平均値）も、イロプロスト群で -238.7dyn･sec･cm^{-5}であり、改善がみられた。

安全性について、第 12 週までに発現した有害事象の発現割合はイロプロスト群で 90.1%（91/101 例）、プラセボ群で 88.2%（90/102 例）であり、イロプロスト群の発現割合がプラセボ群よりも 10%以上高かった有害事象は、咳嗽増加（イロプロスト群 38.6%、プラセボ群 25.5%）、頭痛（29.7%、19.6%）、血管拡張（26.7%、8.8%）であった。第 12 週までにイロプロスト群の 1 例及びプラセボ群の 4 例が死亡したが、いずれの死亡も治験薬との因果関係は、「関連なし」又は「関連性は考えにくい」とされた。重篤な有害事象がイロプロスト群の 28 例（27.7%）、プラセボ群の 25 例（24.5%）に発現した。

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 New York Heart Association（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

また、国外では長期投与時の有効性及び安全性について、第Ⅱ相試験（試験 ME98008）の長期継続投与期及び試験 ME97218 を完了した被験者を対象とした第Ⅲ相長期継続試験（試験 303045）で検討されており、12 週間のイロプロスト投与で認められた初期の有効性が、その後の長期継続投与を通して持続していることが確認され、長期投与継続時にみられた有害事象の種類及び発現割合にも大きな違いは認められなかった。

一方、国内では日本人の PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 15503）を実施した。本試験は、多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照試験であり、イロプロスト吸入投与の有効性、安全性及び薬物動態を評価した。PAH 特異的治療薬に未治療、若しくは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）阻害薬のいずれか 1 剤、あるいは ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療されている PAH 患者 27 例を対象とし、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。また、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、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 週間吸入した。

有効性解析対象の 21 例において、有効性主要評価項目である第 12 週における吸入後の PVR のベースラインからの変化量の最良値（平均値）は-124.3dyn･sec･cm^{-5} であった。更に、副次的評価項目である肺血管抵抗係数（PVRI）についても改善効果がみられ、6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（平均値）は 36.0m と歩行距離の延長が認められた。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合は 92.6%（25/27 例）であり、発現割合が 10%以上の TEAE 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、潮紅及びほてり（各 11.1%）であった。死亡例はなく、重篤な TEAE は 2 例（7.4%）に認められ、頭痛及び急性心筋梗塞が各 1 例であったが、急性心筋梗塞については治験薬との関連性が否定されている。

また、長期継続投与期に移行した 22 例において、12 週間投与後に認められた有効性が維持されていた。更に長期投与においても忍容性は良好であり、長期継続投与期に新たに発現した治験薬と関連のある TEAE は、22 例中 5 例（22.7%）に認められたが、いずれも 1 例のみで末梢性浮腫、心電図 QT 延長、頭痛、不眠症、接触性皮膚炎及び脂漏性皮膚炎であった。

以上のように、国外臨床試験で得られた良好な有効性及び安全性が、国内第Ⅲ相試験においても示され、日本人の PAH 患者においてもイロプロストの吸入投与の臨床的有用性が期待できることから、イロプロストの申請効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」と設定した。

また、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、WHO 機能分類クラスⅠの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、「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」を記載した。また、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り、その注意喚起をするために、「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」を設定した。

1.8.1.2 用法・用量及びその設定根拠

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。

［設定根拠］

イロプロストの申請用法・用量は、国外における承認用法・用量並びに国内第Ⅰ相及び第Ⅲ相試験成績に基づいて設定した。

日本人及び白人の健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（試験 15266）において、イロプロスト 2.5 及び 5.0μg の吸入投与は安全で忍容性は良好であり、日本人と白人とで薬物動態学的特性に大きな差がないことが確認された。

本薬開発当時の 2010 年度における国内の PAH 総登録患者数は 1,560 例であり[1)]、本疾患の希少性を考慮すると本薬の第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、当該疾患に関する臨床分類、診断や治療方法等の医療環境が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、被験者ごとの用量調節を行う用法・用量であることも勘案し、国内では第Ⅱ相試験は行わず、国外における承認用法・用量と同一の用法・用量にて国内第Ⅲ相試験を実施した。

その結果、「効能・効果及びその設定根拠」の項で述べたように、PAH 特異的治療薬に未治療、若しくは ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤あるいは ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療されている PAH 患者 27 例において、有効性主要評価項目である第 12 週における吸入後の PVR のベースラインからの変化量、副次的評価項目である PVRI 及び 6 分間歩行距離等において全般的に改善効果が認められ、また発現した有害事象はイロプロスト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。

以上のことから、国外における承認用法・用量を日本人患者に適用することは妥当と判断し、申請用法・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。」と設定した。

また、以下の「用法・用量に関連する使用上の注意」を設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意	設定根拠
(1) 本剤を吸入以外の経路で投与しないこと。	吸入用製剤であり、それ以外の経路で投与しないことを注意喚起するために設定した。
(2) 吸入間隔は少なくとも 2 時間以上あけること。	国外第Ⅰ相試験（試験 ME98051）において、吸入 120 分後までに肺血管抵抗が投与前値に復することから設定した。
(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］	使用するネブライザに対する注意として設定した。

(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 2.5μg 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］	肝機能障害患者にイロプロストを単回静脈内投与した試験（試験 88038）で、全身クリアランスが健康成人よりも約 1/2 に低下していることから、企業中核データシート［Company Core Data Sheet（CCDS）］及び国外添付文書を参考に設定した。
(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 2.5μg 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］	イロプロストを静脈内投与した試験（試験 87015）において、透析患者のクリアランスが非透析患者よりも低下していることから、CCDS 及び国外添付文書を参考に設定した。

1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意については、CCDS の記載を参考に設定した。

添付文書（案）	設定根拠
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	一般的な注意事項として設定した。
(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。］	イロプロストは血小板凝集抑制作用を有することから、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設定した。
(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。］	イロプロストは血管拡張作用を有し、肺静脈閉塞性疾患を有する患者において、肺水腫を誘発するおそれがあることから設定した。
(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。］	イロプロスト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設定した。

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。］	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の気道疾患を合併している患者では気管支痙攣が誘発されやすいことから設定した。
(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。］	イロプロストの血管拡張作用により、低血圧が悪化するおそれがあることから設定した。
(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］	「用法・用量に関連する使用上の注意」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］	「用法・用量に関連する使用上の注意」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。	「重大な副作用」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。	肺水腫は肺静脈閉塞性疾患の兆候であることがあることから、設定した。
(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。	「重大な副作用」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。	臨床試験において、浮動性めまいの有害事象が比較的高頻度で認められていることから、設定した。

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誘導体製剤等	血圧低下作用を増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて用量調節すること。	本剤の血管拡張作用により、降圧作用が増強することが考えられる。
抗凝固剤 ヘパリン製剤、ワルファリンカリウム等	出血の危険性が増大するおそれがあるので、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		

CCDS の記載を参考に設定した。

イロプロストは血管拡張作用を有するため、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、一般的な注意として記載した。

イロプロスト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、一般的な注意として記載した。

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。

PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15503）において、治験担当医師によりイロプロストと関連があると判断された有害事象*（副作用）の発現割合（表 1.8-1）に基づき、主な副作用を記載した。

海外第Ⅲ相試験（試験 ME97218 及び試験 303045）のイロプロストと関連があると判断された有害事象*（副作用）の発現割合（表 1.8- 2）に基づき、主な副作用を記載した。

*治験薬と関連のある TEAE

(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。 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。	CCDS、国外市販後データ、国内第Ⅲ相試験（試験 15503、最大 52 週）及び海外第Ⅲ相試験（試験 ME97218 及び試験 303045、最大 60 ヵ月）に基づき設定した。なお、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については頻度不明とした。

(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。	国内第Ⅲ相試験（試験 15503）において、2例以上に認められた副作用（表 1.8- 1）を記載し、発現頻度は国内第Ⅲ相試験（試験 15503、最大 52 週）及び海外第Ⅲ相試験（試験 ME97218 及び試験 303045、最大 60 ヵ月）における頻度で記載した（表 1.8- 3）。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 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。なお、国内第Ⅲ相試験で認められた「鼻閉塞」は CCDS の用語である「鼻閉」とした。 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 ・顎痛/開口障害 ：顎痛、顎関節症候群

	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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	高齢者に対する一般的な注意として設定した。
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 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。］	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)で短指が報告されていることから設定した。
(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	動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されていることから設定した。

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。］	使用経験が少ないことから設定した。
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。	CCDS の記載を参考に設定した。
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。	国内臨床試験（試験 15266 及び試験 15503）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。	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。
2) 本剤の希釈又は他剤との混合は避けること。	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。
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。	吸入用製剤に対する一般的な注意として設定した。

表 1.8- 1 試験 15503 における治験薬と関連のある TEAE－長期投与（52 週間）（SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		21 (77.8)
Cardiac disorders[1]	**心臓障害**	**1 (3.7)**
Right ventricular failure	右室不全	1 (3.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**7 (25.9)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (11.1)
Diarrhoea	下痢	2 (7.4)
Nausea	悪心	2 (7.4)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**3 (11.1)**
Fatigue	疲労	1 (3.7)
Feeling hot	熱感	1 (3.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (3.7)
Investigations	**臨床検査**	**4 (14.8)**
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (11.1)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (3.7)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (3.7)**
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (3.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (3.7)**
Pain in jaw	顎痛	1 (3.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**14 (51.9)**
Dizziness	浮動性めまい	3 (11.1)
Head discomfort	頭部不快感	1 (3.7)
Headache	頭痛	11 (40.7)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (3.7)**
Insomnia	不眠症	1 (3.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**8 (29.6)**
Cough	咳嗽	4 (14.8)
Hypoxia	低酸素症	1 (3.7)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (3.7)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (7.4)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (3.7)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (3.7)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (3.7)
Tracheal disorder	気管障害	1 (3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (11.1)**
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (3.7)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (3.7)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (3.7)
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (3.7)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (22.2)**
Flushing	潮紅	3 (11.1)
Hot flush	ほてり	3 (11.1)
Hypotension	低血圧	1 (3.7)

SAF: safety analysis set, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event.
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
1：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、実際は 0 例（0%）である（5.3.5.2.7 PH-38026/ Section 16.1.9.2）

表 1.8- 2 試験 ME97218 及び試験 303045 における治験薬と関連のある TEAE－長期投与（60 ヵ月間）（SAF）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost (N=132) n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		96 (72.7)
Cardiac disorders		**9 (6.8)**
Bradycardia	徐脈	1 (0.8)
Palpitations	動悸	4 (3.0)
Right ventricular failure	右室不全	2 (1.5)
Tachycardia	頻脈	2 (1.5)
Ear and labyrinth disorders		**4 (3.0)**
Ear discomfort	耳不快感	1 (0.8)
Vertigo	回転性めまい	3 (2.3)
Endocrine disorders		**1 (0.8)**
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.8)
Eye disorders		**5 (3.8)**
Eye disorder	眼の障害	1 (0.8)
Eye pain	眼痛	2 (1.5)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.8)
Visual impairment	視力障害	1 0.8)
Gastrointestinal disorders		**27 (20.5)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.8)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.8)
Constipation	便秘	1 (0.8)
Diarrhoea	下痢	6 (4.5)
Dry mouth	口内乾燥	4 (3.0)
Gastritis	胃炎	1 (0.8)
Glossodynia	舌痛	3 (2.3)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.8)
Nausea	悪心	9 (6.8)
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	1 (0.8)
Stomatitis	口内炎	1 (0.8)
Vomiting	嘔吐	1 (0.8)
General disorders and administration site conditions		**17 (12.9)**
Asthenia	無力症	2 (1.5)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (1.5)
Chest pain	胸痛	3 (2.3)
Chills	悪寒	1 (0.8)
Death	死亡	1 (0.8)
Fatigue	疲労	4 (3.0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (0.8)
Oedema	浮腫	1 (0.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.3)
Pain	疼痛	1 (0.8)
Hepatobiliary disorders		**2 (1.5)**
Hepatic congestion	肝臓うっ血	1 (0.8)
Hepatomegaly	肝腫大	1 (0.8)

表1.8- 2 試験ME97218及び試験303045における治験薬と関連のあるTEAE－長期投与（60ヵ月間）（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost (N=132) n (%)
Infections and infestations		**11 (8.3)**
Bronchitis	気管支炎	5 (3.8)
Parotitis	耳下腺炎	1 (0.8)
Pneumonia	肺炎	4 (3.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.8)
Investigations		**4 (3.0)**
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (1.5)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.8)
Weight increased	体重増加	1 (0.8)
Metabolism and nutrition disorders		**1 (0.8)**
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		**24 (18.2)**
Arthralgia	関節痛	2 (1.5)
Back pain	背部痛	1 (0.8)
Bone pain	骨痛	2 (1.5)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.8)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.8)
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.5)
Pain in jaw	顎痛	19 (14.4)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	2 (1.5)
Nervous system disorders		**42 (31.8)**
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (0.8)
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.5)
Dysgeusia	味覚異常	2 (1.5)
Headache	頭痛	36 (27.3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.8)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.8)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.8)
Syncope	失神	5 (3.8)
Tremor	振戦	1 (0.8)
Psychiatric disorders		**4 (3.0)**
Insomnia	不眠症	3 (2.3)
Libido increased	リビドー亢進	1 (0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		**58 (43.9)**
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.8)
Cough	咳嗽	44 (33.3)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.8)
Dysphonia	発声障害	4 (3.0)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.8)
Epistaxis	鼻出血	3 (2.3)
Haemoptysis	喀血	2 (1.5)
Hypoxia	低酸素症	2 (1.5)
Larynx irritation	喉頭刺激感	1 (0.8)
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.8)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (1.5)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.8)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症[1]	2 (1.5)

表1.8- 2 試験ME97218及び試験303045における治験薬と関連のあるTEAE－長期投与（60ヵ月間）（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost (N=132) n (%)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.8)
Throat irritation	咽喉刺激感	5 (3.8)
Wheezing	喘鳴	1 (0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders		**16 (12.1)**
Alopecia	脱毛症	1 (0.8)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.8)
Eczema	湿疹	1 (0.8)
Hyperhidrosis	多汗症	3 (2.3)
Pruritus	そう痒症	3 (2.3)
Rash	発疹	4 (3.0)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.8)
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.8)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	2 (1.5)
Skin disorder	皮膚障害	1 (0.8)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.8)
Vascular disorders		**40 (30.3)**
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1 (0.8)
Circulatory collapse	循環虚脱	1 (0.8)
Flushing	潮紅	25 (18.9)
Haematoma	血腫	1 (0.8)
Haemodynamic instability	血行動態不安定	1 (0.8)
Hot flush	ほてり	10 (7.6)
Hypertension	高血圧	2 (1.5)
Hypotension	低血圧	3 (2.3)
Shock	ショック	2 (1.5)
Vasodilatation	血管拡張	1 (0.8)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Study drug-related adverse events are those assessed as missing, possible, probable or definite.

Randomized Phase: Only AEs which started on the same day of study medication or later or have a missing start date are considered. AEs which started before the start of study medication are excluded.

Extension Phase: Only AEs are considered which started on the same day or later than the start of study medication in the extension phase or have a missing start date.

1：本剤の適応症である原疾患（悪化も含む）とした

表 1.8- 3 試験 15503、試験 ME97218 及び試験 303045 における治験薬と関連のある TEAE ー長期投与（国内：52 週、海外：60 ヵ月）（SAF）

MeDRA version 16.1 and 17.1[1] Primary system organ class Preferred term		海外 (N=132)	国内 (N=27)	全体 (N=159) n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		96	21	117 (73.6)
Cardiac disorders[2]				
Bradycardia	徐脈	1		1 (0.6)
Palpitations	動悸	4		4 (2.5)
Right ventricular failure	右室不全	2	1	3 (1.9)
Tachycardia	頻脈	2		2 (1.3)
Ear and labyrinth disorders				
Ear discomfort	耳不快感	1		1 (0.6)
Vertigo	回転性めまい	3		3 (1.9)
Endocrine disorders				
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1		1 (0.6)
Eye disorders				
Eye disorder	眼の障害	1		1 (0.6)
Eye pain	眼痛	2		2 (1.3)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1		1 (0.6)
Visual impairment	視力障害	1		1 (0.6)
Gastrointestinal disorders				
Abdominal discomfort	腹部不快感	1	3	4 (2.5)
Abdominal pain	腹痛	1		1 (0.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1		1 (0.6)
Constipation	便秘	1		1 (0.6)
Diarrhoea	下痢	6	2	8 (5.0)
Dry mouth	口内乾燥	4		4 (2.5)
Gastritis	胃炎	1		1 (0.6)
Glossodynia	舌痛	3		3 (1.9)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1		1 (0.6)
Nausea	悪心	9	2	11 (6.9)
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	1		1 (0.6)
Stomatitis	口内炎	1		1 (0.6)
Vomiting	嘔吐	1		1 (0.6)
General disorders and administration site conditions				
Asthenia	無力症	2		2 (1.3)
Chest discomfort	胸部不快感	2		2 (1.3)
Chest pain	胸痛	3		3 (1.9)
Chills	悪寒	1		1 (0.6)
Death	死亡	1		1 (0.6)
Fatigue	疲労	4	1	5 (3.1)
Feeling hot	熱感		1	1 (0.6)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1		1 (0.6)
Oedema	浮腫	1		1 (0.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3	1	4 (2.5)
Pain	疼痛	1		1 (0.6)
Hepatobiliary disorders				
Hepatic congestion	肝臓うっ血	1		1 (0.6)
Hepatomegaly	肝腫大	1		1 (0.6)

表 1.8- 3 試験 15503、試験 ME97218 及び試験 303045 における治験薬と関連のある TEAE ー長期投与（国内：52 週、海外：60 ヵ月）（SAF）（続き）

MeDRA version 16.1 and 17.1[1] Primary system organ class Preferred term		海外 (N=132)	国内 (N=27)	全体 (N=159) n (%)
Infections and infestations				
Bronchitis	気管支炎	5		5 (3.1)
Parotitis	耳下腺炎	1		1 (0.6)
Pneumonia	肺炎	4		4 (2.5)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1		1 (0.6)
Investigations				
Blood pressure decreased	血圧低下	2	3	5 (3.1)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長		1	1 (0.6)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1		1 (0.6)
Weight increased	体重増加	1		1 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	食欲減退	1		1 (0.6)
Diabetes mellitus	糖尿病		1	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Arthralgia	関節痛	2		2 (1.3)
Back pain	背部痛	1		1 (0.6)
Bone pain	骨痛	2		2 (1.3)
Muscle spasms	筋痙縮	1		1 (0.6)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1		1 (0.6)
Pain in extremity	四肢痛	2		2 (1.3)
Pain in jaw	顎痛	19	1	20 (12.6)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	2		2 (1.3)
Nervous system disorders				
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1		1 (0.6)
Dizziness	浮動性めまい	2	3	5 (3.1)
Dysgeusia	味覚異常	2		2 (1.3)
Head discomfort	頭部不快感		1	1 (0.6)
Headache	頭痛	36	11	47 (29.6)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1		1 (0.6)
Paraesthesia	錯感覚	1		1 (0.6)
Presyncope	失神寸前の状態	1		1 (0.6)
Syncope	失神	5		5 (3.1)
Tremor	振戦	1		1 (0.6)
Psychiatric disorders				
Insomnia	不眠症	3	1	4 (2.5)
Libido increased	リビドー亢進	1		1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1		1 (0.6)
Cough	咳嗽	44	4	48 (30.2)
Dry throat	咽喉乾燥	1		1 (0.6)
Dysphonia	発声障害	4		4 (2.5)
Dyspnoea	呼吸困難	1		1 (0.6)
Epistaxis	鼻出血	3		3 (1.9)
Haemoptysis	喀血	2		2 (1.3)
Hypoxia	低酸素症	2	1	3 (1.9)
Larynx irritation	喉頭刺激感	1		1 (0.6)
Nasal congestion /Nasal obstruction	鼻閉/鼻閉塞	1	1	2 (1.3)

表 1.8- 3 試験 15503、試験 ME97218 及び試験 303045 における治験薬と関連のある TEAE ー長期投与（国内：52 週、海外：60 ヵ月）（SAF）（続き）

MeDRA version 16.1 and 17.1[1] Primary system organ class Preferred term		海外 (N=132)	国内 (N=27)	全体 (N=159) n (%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感		2	2 (1.3)
Pharyngeal disorder	咽頭障害		1	1 (0.6)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2		2 (1.3)
Productive cough	湿性咳嗽	1	1	2 (1.3)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症[3]	2		2 (1.3)
Respiratory failure	呼吸不全	1		1 (0.6)
Rhinorrhoea	鼻漏		1	1 (0.6)
Throat irritation	咽喉刺激感	5	1	6 (3.8)
Tracheal disorder	気管障害		1	1 (0.6)
Wheezing	喘鳴	1		1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	脱毛症	1		1 (0.6)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1		1 (0.6)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎		1	1 (0.6)
Dry skin	皮膚乾燥	1		1 (0.6)
Eczema	湿疹	1		1 (0.6)
Hyperhidrosis	多汗症	3	1	4 (2.5)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎		1	1 (0.6)
Skin Haemorrhage	皮膚出血		1	1 (0.6)
Pruritus	そう痒症	3		3 (1.9)
Rash	発疹	4		4 (2.5)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1		1 (0.6)
Rash macular	斑状皮疹	1		1 (0.6)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	2		2 (1.3)
Skin disorder	皮膚障害	1		1 (0.6)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1		1 (0.6)
Vascular disorders				
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1		1 (0.6)
Circulatory collapse	循環虚脱	1		1 (0.6)
Flushing	潮紅	25	3	28 (17.6)
Haematoma	血腫	1		1 (0.6)
Haemodynamic instability	血行動態不安定	1		1 (0.6)
Hot flush	ほてり	10	3	13 (8.2)
Hypertension	高血圧	2		2 (1.3)
Hypotension	低血圧	3	1	4 (2.5)
Shock	ショック	2		2 (1.3)
Vasodilation	血管拡張	1		1 (0.6)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Study drug-related adverse events are those assessed as missing, possible, probable or definite.
Randomized Phase: Only AEs which started on the same day of study medication or later or have a missing start date are considered. AEs which started before the start of study medication are excluded.
Extension Phase: Only AEs are considered which started on the same day or later than the start of study medication in the extension phase or have a missing start date.

1：海外第Ⅲ相試験（MedDRA version 16.1）、国内第Ⅲ相試験（MedDRA version 17.1）
2：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（5.3.5.2.7 PH-38026/ Section 16.1.9.2）
3：本剤の適応症である原疾患（悪化も含む）とした

1.8.1.4　参考文献

1)　http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p01〔難病情報センターホームページ：2010 年度「特定疾患医療受給者証交付件数」〕

1.9　一般的名称に係る文書

(1) JAN

本薬の一般的名称（JAN）は、「医薬品の一般的名称について（通知）」（薬審 1 第 5 号、平成 2 年 3 月 20 日）により、表 1 のとおり通知されている。なお、化学名については本通知に記載されていないことから、IUPAC 命名規則に従い、改めて設定した。

表 1　JAN 及び化学名

一般的名称 （JAN）	［日本名］ イロプロスト ［英　名］ Iloprost
化学名	［日本名］ (5*E*)-5-{(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-ヒドロキシ-4-[(1*E*,3*S*,4*RS*)-3-ヒドロキシ-4-メチルオクタ-1-エン-6-イン-1-イル]ヘキサヒドロペンタレン-2(1*H*)-イリデン}ペンタン酸 ［英　名］ (5*E*)-5-{(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-Hydroxy-4-[(1*E*,3*S*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl] hexahydropentalen-2(1*H*)-ylidene}pentanoic acid

(2) INN

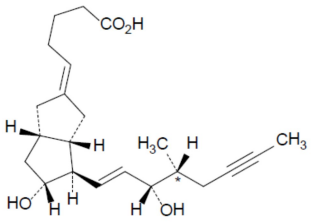
国際一般的名称（INN）を表 2 に示す。

（Recommended INN：List 23, WHO Chronicle 1983：37(6)、WHO Drug Information 1994：8 (3) Amendments to previous lists)

表 2　INN 及び化学名

国際一般的名称 （INN）	iloprost
化学名	(*E*)-(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-hexahydro-5-hydroxy-4-[(*E*)-(3*S*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]$\Delta^{2(1H),\delta}$-pentalenevaleric acid

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(5*E*)-5-{(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-Hydroxy-4-[(1*E*,3*S*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl] hexahydropentalen-2(1*H*)-ylidene}pentanoic acid （別名：イロプロスト）
構造式	 及びC*位エピマー
化学式	$C_{22}H_{32}O_4$
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	ベンテイビス吸入液10μg（1アンプルにイロプロスト10μg含有）
毒性	急　性：

概略の致死量(mg/kg)	経口	静注	吸入
マウス♂	＞100	150	－
♀	－	125	－
ラット（Wistar）♂	＞100	100	♂♀:＞0.0487
♀	－	50	
ラット（SD）♂	－	65	－
♀	－	81	－
ウサギ♂	－	15≧ ＞5	－
♀	－	5	－
サル♂♀	－	＞5	－
♂	－	3.75(持続静注)	－

－：データなし

亜急性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
ラット	4週間	吸入	0, 0.00084, 0.00355, 0.00915, 0.0105, 0.0226	0.0226	毒性所見なし。
	2週間	経口	0, 0.002, 0.02, 0.2, 2.0	2.0	毒性所見なし。
	4週間	持続静注	0.124, 0.9, 4.3	0.124	0.9: ヘモグロビン・ヘマトクリット低下(♀), 血漿フィブリノーゲン増加, 胃粘膜微小出血(♀1/10)。 4.3: ♂2/10・♀3/10 死亡（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。
イヌ	4週間	経口	0.05(0.025x2), 0.15(0.075x2)	0.15	毒性所見なし。
	4週間	持続皮下	0.0625, 0.125, 0.25	0.0625	0.125: アパシー・歩行障害・下痢・食欲減退・軽度るいそう。 0.25: 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。

毒性（続き）

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
サル	14-15 日間	経口	0, 0.02, 0.2, 1.0	0.02	0.2: 流涎過多，心拍数・血圧低下，♀1/1 死亡（副腎・小腸充血・肝臓類洞/ディッセ腔の拡張）。 1.0: 流涎過多，心拍数・収縮期血圧・平均血圧低下，QT の延長，単球数減少及び骨髄リンパ球増加，眼瞼閉鎖，下痢，側臥又は背臥，♂1/1 死亡（肺の限局性出血）。
	10日間	経口	0, 0.16, 0.8 (0, 0.02, 0.1×8回/日)	0.16	0.8: 雌雄全例（♂2/2+♀2/2）軽度アパシー・しゃがみこみ，摂餌量減少・体重増加抑制，血清総タンパク・総β－グロブリンの軽度増加。

慢性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
ラット	26 週間	吸入	0, 0.00355, 0.0278, 0.0487	0.0487	毒性所見なし。
	28 週間	混餌	0, 0.6, 1.8, 6.0	0.6	1.8 以上: 血清ナトリウム(♂)・カルシウム(♀)濃度増加，顎下腺分泌終末部肥大発生率増加。 6.0: 摂餌量減少，血糖（♀）・尿量増加，尿比重低下，尿中電解質増加（♂），膵臓・♀顎下腺重量増加，♂1/20 死亡。
	28 週間	持続静注	0, 0.02, ♂0.06/♀0.05, 0.5	0.5	毒性所見なし。
イヌ	26 週間	持続皮下	0, 0.024, ♂0.047/♀0.049, ♂0.097/♀0.096	♂0.097/♀0.096	毒性所見なし。
	53 週間	経口	0, 0.05(0.025x2), 0.15(0.075x2)	0.05	0.15: 下痢，血清タンパク・カルシウム低下，血糖増加，♀1/4 死亡（腸捻転）。

副作用

第Ⅲ相非盲検非対照試験（試験15503）

肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした非盲検非対照試験において、本剤が投与された27例中20例（74.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　27例中20例＝74.1%

副作用の種類	例　数	（発現率）
頭痛	10	(37.0%)
咳嗽	4	(14.8%)
血圧低下	3	(11.1%)
浮動性めまい	3	(11.1%)
潮紅	3	(11.1%)
ほてり	3	(11.1%)
腹部不快感	3	(11.1%)
		等

会社　バイエル薬品株式会社　　製剤：輸入

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1	変更なし	General Information - Nomenclature / Iloprost drug substance	S.1.1.901#004610111-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2.1	変更なし	General Information - Structure / Iloprost drug substance	S.1.2.901#004610112-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.1	改訂	General Information - General Properties / Iloprost drug substance	S.1.3.01#010372555-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.1.1	変更なし	Manufacturer(s) / Iloprost drug substance	S.2.1.01#009151568-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.1	変更なし	Manufacturing Process - Flow Diagram / Iloprost drug substance	S.2.2.01#009151575-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.2	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted]	S.2.2.902#004452916-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.3	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted]	S.2.2.902#004452917-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.4	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted]	S.2.2.902#004452918-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.5	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted]	S.2.2.902#004452923-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.6	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted]	S.2.2.902#004452924-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.7	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted]	S.2.2.902#004452926-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.2.8	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted]	S.2.2.902#004452925-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.9	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted]	S.2.2.902#004452927-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.10	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted]	S.2.2.902#004447745-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.11	変更なし	Manufacturing Process - Description / Iloprost [redacted]drug substance	S.2.2.902#004447366-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.12	変更なし	Manufacturing Process - Description / Iloprost [redacted] drug substance	S.2.2.902#004447315-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.13	変更なし	Manufacturing Process - Description / Iloprost [redacted]drug substance	S.2.2.902#004447535-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.14	変更なし	Manufacturing Process - Description / Iloprost [redacted]drug substance	S.2.2.902#004447363-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.15	改訂	Manufacturing Process - Description / Iloprost drug substance	S.2.2.02#009151721-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.16	新規	Manufacturing Process - Process Controls / Iloprost drug substance	S.2.2.903#009844202-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.1	改訂	Raw Materials / Iloprost drug substance	S.2.3.901#009163885-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.2	変更なし	Justification of the Starting Materials / Iloprost drug substance	S.2.3.903#004456872-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.1	変更なし	Discussion and Control of Critical Steps / Iloprost drug substance	S.2.4.901#008881084-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.4.2	改訂	Manufacturing Process - Process Controls / Iloprost drug substance	S.2.2.903#009166691-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.1	変更なし	Manufacturing Process Development / Iloprost drug substance	S.2.6.901#004457567-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.2	変更なし	Process Evaluation / Iloprost drug substance	S.2.5.03#009151801-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.1	変更なし	Structure Elucidation / Iloprost drug substance	S.3.1.901#004439967-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.2	変更なし	Report on Crystal Structure / Iloprost drug substance	S.3.1.902#004451005-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.3	変更なし	Structure Elucidation / Iloprost drug substance	S.3.1.901#004439969-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.4	変更なし	Discussion of the Synthesis as Evidence of Structure and Stereochemistry / Iloprost drug substance	S.3.1.903#004432406-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.1	変更なし	Potential Impurities / Iloprost drug substance	S.3.2.901#009166377-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.2	変更なし	Impurities - Related Substances / Iloprost drug substance	S.3.2.902#004439482-04	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1.1	改訂	Specification / Iloprost drug substance	S.4.1.901#009182824-06	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.1	改訂	Test Procedure / Iloprost drug substance	S.4.2.901#009182825-07	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.1	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Iloprost drug substance	S.4.3.901#004446934-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.2	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Iloprost drug substance	S.4.3.01#009235553-01	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.3	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Iloprost drug substance	S.4.3.901#004451004-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.3.4	変更なし	Validation of Test Methods - Residual Solvents / Iloprost drug substance	S.4.3.03#009305881-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.5	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Iloprost drug substance	S.4.3.01#009311678-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.6	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods	S.4.3.08#009305883-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.7	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Iloprost drug substance	S.4.3.901#004446931-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.8	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Iloprost drug substance	S.4.3.901#004446926-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.9	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Iloprost drug substance	S.4.3.01#003881901-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.10	変更なし	Method Development / Iloprost drug substance	S.4.3.20#009229730-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.1	変更なし	Batch Analyses / Iloprost drug substance	S.4.4.01#009220559-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.2	変更なし	Batch Analyses - Development / Iloprost drug substance	S.4.4.02#009221644-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5.1	変更なし	Justification of Specification / Iloprost drug substance	S.4.5.01#009306243-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5.1	改訂	Reference Standard / Iloprost drug substance	S.5.01#009233442-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.1	変更なし	Packaging Materials / Iloprost drug substance	S.6.01#008527972-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.1	改訂	Stability Summary / Iloprost drug substance	S.7.1.01#009233306-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.2	変更なし	Retest Period / Iloprost drug substance	S.7.1.02#009220555-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.7.3.1	変更なし	Stability Data / Iloprost drug substance	S.7.3.901#009220560-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.2	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Iloprost drug substance	S.4.3.901#004446934-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.3	変更なし	Stability Data - On-going Studies / Iloprost drug substance	S.7.3.02#009229985-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.1	変更なし	Description of the Drug Product / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.1.01#008279568-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.2	変更なし	Composition of the Drug Product / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.1.02#009134152-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation (VENTAVIS 10)	P.2.1.01#006996288-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation (VENTAVIS 10)	P.2.1.01#006996288-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.2.2.01#008274184-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.2.2.01#008274184-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3.1	変更なし	Physicochemical and Biological Properties of the Drug Product / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation (VENTAVIS 10)	P.2.2.04#006996750-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.2.3.01#008278250-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.2.4.01#008765903-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.2	変更なし	Material Conformity / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.2.4.03#008765904-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5.1	変更なし	Container Closure Functionality / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.2.4.04#008765906-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.5.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Microbiological Attributes - Container Closure / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.2.5.02#009005613-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.6.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Compatibility / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.2.6.01#009166546-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1.1	変更なし	Manufacturing Sites / Iloprost solution 10 μg/mL 1 mL for inhalation	P.3.1.01#009208283-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.1	変更なし	Batch Formula / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.3.2.01#008281941-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.1	改訂	Manufacturing Process / Iloprost solution 10 μg/mL 1 mL for inhalation	P.3.3.01#009209896-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.1	変更なし	Control of Critical Steps / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.3.4.01#008287552-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.1	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.3.5.01#008289322-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.2	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Iloprost solution 10 μg/mL for inhalation (VENTAVIS)	P.3.5.901#004453210-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.3	変更なし	Process Validation and/or Evaluation - Development / Iloprost solution 10 μg/mL [redacted] mL for inhalation (VENTAVIS)	P.3.5.903#004453211-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.4	変更なし	Process Validation and/or Evaluation - Development / Iloprost solution 10 μg/mL [redacted] mL for inhalation (VENTAVIS)	P.3.5.903#004453212-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.5	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.3.5.01#009208489-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.1	変更なし	Quality reference / Sodium chloride excipient	P.4.1.01#004179949-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.4.1.2	変更なし	Quality reference / Trometamol excipient	P.4.1.01#004953147-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.3	変更なし	Quality reference / Water for injection excipient	P.4.1.01#006643404-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.4	変更なし	Quality reference / [redacted] excipient	P.4.1.01#009132643-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.5	変更なし	Quality reference / Ethanol [redacted] excipient	P.4.1.01#009132638-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.1	改訂	Shelf Life Specification / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.5.1.02#009132911-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.1	改訂	Test Procedure / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.5.2.01#009132912-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.1	変更なし	Validation of Test for Identity / Iloprost solution 10 µg/mL for inhalation	P.5.3.04#009173004-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.2	変更なし	Validation of Test for Sterility / Iloprost solution 10 µg/mL for inhalation	P.5.3.05#008649724-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.3	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Iloprost solution 10 µg/mL [redacted] mL for inhalation ([redacted])	P.5.3.901#004447459-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.4	変更なし	Validation of Test for Impurities / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.5.3.10#009201575-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.5	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Iloprost solution 10 µg/mL [redacted] mL for inhalation ([redacted])	P.5.3.901#004447318-04	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.6	変更なし	Validation of Test for Assay / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.5.3.09#009201121-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.7	変更なし	Method Development - Assay and Impurities / Iloprost solution 10 μg/mL for inhalation	P.5.3.20#009187313-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.1	改訂	Batch Analyses / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.5.4.01#009192099-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.2	変更なし	Batch Analyses - Development / Iloprost solution 10 μg/mL for inhalation	P.5.4.02#009189776-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.1	変更なし	Impurities in the Drug Product / Iloprost solution 10 µg/mL for inhalation	P.5.5.01#008648671-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.1	改訂	Justification of Specification / Iloprost solution 10 μg/mL 1 mL for inhalation	P.5.6.01#009295452-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.6.1	変更なし	Reference Standard / Iloprost drug substance	S.5.01#009233442-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.1	変更なし	Packaging Materials / Iloprost solution 10 μg/mL 1 mL for inhalation (VENTAVIS)	P.7.01#005707946-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.2	変更なし	Description of Primary Packaging Material / Glass ampoule 1 mL colorless glass type 1 OPC color coded ([redacted]) packaging	P.7.02#005703327-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.3	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Glass ampoule 1 mL colorless glass type 1 OPC color coded ([redacted]) packaging	P.7.03#007377136-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.1	改訂	Stability Summary / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.8.1.01#009201117-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.1.2	改訂	Shelf Life / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.8.1.02#010413869-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.1	変更なし	Stability Data / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation	P.8.3.901#009207797-05	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.2	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Iloprost solution 10 µg/mL 1mL for inhalation (VENTAVIS)	P.8.3.903#004461942-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.3	変更なし	Stability Data - Photostability / Iloprost solution 10 μg/mL 1 mL for inhalation	P.8.3.05#009201120-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.4	変更なし	Release Specification / Iloprost solution 10 μg/mL [redacted] mL for inhalation ([redacted])	P.5.1.901#004446103-03	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.5	変更なし	Test Procedure / Iloprost solution 10 μg/mL [redacted] mL for inhalation ([redacted])	P.5.2.901#004446097-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.6	変更なし	Validation of Test for Impurities / Iloprost solution 10 µg/mL [redacted]mL for inhalation ([redacted])	P.5.3.901#004447459-02	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.1	変更なし	TSE Assessment / Iloprost solution for inhalation (VENTAVIS)	A.2.01#005142652-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.1	新規	General Properties / Iloprost solution 10 µg/mL for inhalation	A.3.1.03#010443327-01	[redacted]	[redacted]	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.3.1	変更なし	Guideline on the limits of genotoxic impurities	EMEA/CHMP/QWP/251344/2006	EMEA	-	-	海外	-	-
3.3.2	変更なし	Genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and products: Recommended approaches (December 2008, draft)	FDA Guidance for Industry	FDA	-	-	海外	-	-

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	変更なし	The utilization of recombinant prostanoid receptors to determine the affinities and selectivities of prostaglandins and related analogs	Abramovitz M et al., Biochim Biophys Acta 2000:1483:285-293	Abramovitz M	-	Merck Frosst Centre	海外	Biochim Biophys Acta 2000:1483:285-293	参考資料
4.2.1.1.2	変更なし	Binding and activity of the prostacyclin receptor (IP) agonists, treprostinil and iloprost, at human prostanoid receptors: Treprostinil is a potent DP_1 and EP_2 agonist	Whittle BJ et al., Biochem Pharmacol 2012:84:68-75	Whittle BJ	-	Queen Mary University of London	海外	Biochem Pharmacol 2012:84:68-75	参考資料
4.2.1.1.3	変更なし	Antiplatelet effect of 2-(Diethylamino)-7-hydroxychromone	Leoncini G et al., Pharmacol Res 1991:23:139-148	Leoncini G	-	University of Genova	海外	Pharmacol Res 1991:23:139-148	参考資料
4.2.1.1.4	変更なし	Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery	Clapp LH et al., Am J Respir Cell Mol Biol 2002:26:194-201	Clapp LH	-	University college London	海外	Am J Respir Cell Mol Biol 2002:26:194-201	参考資料
4.2.1.1.5	変更なし	Relaxation of isolated human pulmonary muscle preparations with prostacyclin (PGI_2) and its analogs	Haye-Legrand I et al., Prostaglandins 1987:33:845-854	Haye-Legrand I	-	INSERM U.200	海外	Prostaglandins 1987:33:845-854	参考資料
4.2.1.1.6	変更なし	Prostanoid receptors involved in the relaxation of human pulmonary vessels	Walch L et al., Br J Pharmacol 1999:126: 859-866	Walch L	-	CNRS	海外	Br J Pharmacol 1999:126: 859-866	参考資料
4.2.1.1.7	変更なし	Role of potassium channels and nitric oxide in the effects of iloprost and prostaglandin E_1 on hypoxic vasoconstriction in the isolated perfused lung of the rat	Dumas M et al., Br J Pharmacol 1997:120:405-410	Dumas M	-	University of Burgundy	海外	Br J Pharmacol 1997:120:405-410	参考資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.8	変更なし	Iloprost, ZK 91403, ZK 91404, ZK 95302, ZK 115891. Evaluation of the report entitled ″Vasodilatory action, hypotensive action and inhibition of platelet aggregation of iloprost and its isomers″ by Eisai Co.Ltd. Dated November 1989	AF18	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内報告書	参考資料
4.2.1.1.9	変更なし	Prostacyclin analogues differentially inhibit growth of distal and proximal human pulmonary artery smooth muscle cells	Wharton J et al., Circulation 2000:102:3130-3136	Wharton J	-	Imperial college school of medicine	海外	Circulation 2000:102:3130-3136	参考資料
4.2.1.1.10	変更なし	Prostacyclin analogs suppress the synthesis of tumor necrosis factor-α in LPS-stimulated human peripheral blood mononuclear cells	Eisenhut T et al., Immunopharmacology 1993:26:259-264	Eisenhut T	-	Ludwig-Maximilians-University Munich	海外	Immunopharmacology 1993:26:259-264	参考資料
4.2.1.1.11	変更なし	Effects of iloprost and alprostadil on cardio- and hemodynamics of anaesthetized rabbits	8158	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.12	変更なし	Effects of iloprost, nileprost and ZK 95332 on cardio- and hemodynamic parameters of anaesthetized pigs	8794	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.13	変更なし	Effect of iloprost on the cardio- and hemodynamics of narcotized rats - comparison between male and female animals -	7145	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.14	変更なし	Coaerosolization of phosphodiesterase inhibitors markedly enhances the pulmonary vasodilatory response to inhaled iloprost in experimental pulmonary hypertension	Schermuly RT et al., Am J Respir Crit Care Med 2001:164:1694-1700	Schermuly RT	-	Justus-Liebig-University Giessen	海外	Am J Respir Crit Care Med 2001:164:1694-1700	参考資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.15	変更なし	Combination of inhaled nitric oxide with i.v. nitroglycerin or with a prostacyclin analogue in the treatment of experimental pulmonary hypertension	Van Obbergh LJ et al., Br J Anaesth 1996:77:227-231	Van Obbergh LJ	-	University of Montreal	海外	Br J Anaesth 1996:77:227-231	参考資料
4.2.1.1.16	変更なし	ZK 36-374, a stable analog of prostacyclin, prevents acute hypoxic pulmonary hypertension in the dog	Archer SL et al., J Am Coll Cardiol 1986:8:1189-1194	Archer SL	-	University of Minnesota	海外	J Am Coll Cardiol 1986:8:1189-1194	参考資料
4.2.1.1.17	新規追加	Effects of a tetranor metabolite of iloprost, ZK 114.246, and of the 5Z-isomers, ZK 115.891 and ZK 91.403 on platelet aggregation in vitro and on blood pressure and heart rate in SH-rats	8172	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.1	新規追加	In vitro pharmacology: High-throughput profile - Study of iloprost, E(4)S-iloprost and E(4)R-iloprost -	8268	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.1	変更なし	Investigation of ZK 34798 and ZK 36374 for neurotropic side-effects after a single intravenous and intraperitoneal administration in the mouse by comparison with prostaglandin-I_2-sodium salt (PGI_2; ZK 31472)	4309*	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.2	変更なし	Electrophysiologic effects of iloprost (ZK 36374) in isolated myocardial tissues	6058	[redacted]	[redacted]	Berlex社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.3	変更なし	Electrophysiologic effects of iloprost and cicaprost on guinea pig papillary muscle	9648	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料

*:新薬承認情報提供時に修正した

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.4	変更なし	Studies on the direct cardiac action of iloprost and ZK 96480 on isolated guinea pig heart preparations	7318	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.5	変更なし	Pharmacological characterisation of ZK 36374, a prostacyclin-derivative with an anti-hypertensive action: Influence upon uterine-and intestinal-motor activity, blood pressure and heart frequency and upon parameters of respiratory function in anaesthetised rabbits after intravenous injection, by comparison with prostacyclin (PGI_2)	4169	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.6	変更なし	Pharmacological characterisation of prostacyclin (PGI_2) and ZK 36374, a prostacyclin derivative with hypotensive action: Influence upon various isolated smooth muscle organs by comparison with PGE_2	4157	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.7	変更なし	Influence of ZK 36374 - a stable prostacyclin-derivative upon renal function in the rat: comparison with PGI_2 (Na-salt) Effect upon fluid-and electrolyte-excretion	4474	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.8	変更なし	Influence of the PGI_2-derivatives ZK 34798and ZK 36374 by comparison with PGI_2, various other PGI_2- and PGI_1-derivatives, and dinoprostone (PGE_2) and sulprostone upon gastric acid secretion in rats	4047	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.9	変更なし	Pharmacological actions of ciloprost (now iloprost), a stable prostacyclin-analogue on the gastrointestinal tract	5962	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.10	変更なし	Effects of cicaprost, iloprost and sulprostone on human myometrium and uterine artery in vitro	8991	[redacted]	[redacted]	University of Bradford	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.11	変更なし	Effects of cicaprost, iloprost and sulprostone on human myometrium from pregnant donors and $PGF_{2\alpha}$ on human myometrium from non-pregnant donors in vitro	9105	[redacted]	[redacted]	University of Bradford	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.12	変更なし	Investigation of prostacyclins (ZK No. 36374, 34798) for abortifacient action in the guinea-pig	4447	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.2.1.1	変更なし	Deveopment of antibody/GC/MS for the determination of ZK 36374 in plasma	5783	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.2	変更なし	Development and validation of a sensitive and specific radioimmunoassay for the determination of Iloprost in biological samples	8454/M	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.3	変更なし	Revalidation of the RIA for the quantification of iloprost in biological samples	AM29	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.4	変更なし	Pharmacokinetics and biotransformation of ZK36374 in the rat. I. Metabolic stability of the ^{3}H-labeling. - Brief report -	4255	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.1	変更なし	Pharmacokinetics of ^{3}H-iloprost in mice: I. Plasma levels and excretion of ^{3}H-iloprost after i.v. and i.g. administration of 0.2 mg/kg	8114	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.2	変更なし	Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36374 in the dog. II. ^{3}H-activity in the plasma and blood and excretion of active substance and metabolites via the urine and faeces after i.v. and p.o. administration of 200μg/kg ^{3}H-ZK 36374.	4605	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.3	変更なし	Pharmacokinetics and biotransformation of the prostacyclin analogue ZK 36374 VI: Blood and plasma levels and excretion with urine and faeces in the monkey (Macaca fascicularis)	4760	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.4	変更なし	Pharmacokinetics of ^{3}H-iloprost in mice: III. Bioavailability of iloprost after i.v. and i.g. administration of 0.2 mg/kg	8106	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.5	変更なし	Pharmacokinetics and biotransformation of the prostacyclin analogue, ZK36374 - Development of a radioimmunoassay and its application to the pharmacokinetics of ZK 36374 in the rat	5051	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.6	変更なし	Plasma levels of unchanged ZK 36374 in the dog after intravenous and oral administrations of 200 μg/kg - short report -	5433	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.7	変更なし	Pharmacokinetics and biotransformation of the prostacyclin analogue, ZK 36374. VII. Plasma levels of unchanged drug in the monkey (macaca fascicularis) after intravenous injection of 2 and 200 μg/kg and oral administration of 200 μg/kg	5179	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.8	変更なし	Percutaneous absorption of ZK 36374 in the money (Macaca fascicularis).	5246	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.9	変更なし	Percutaneous absorption of an ethanolic solution of ZK 36374 in the monkey (Macaca fascicularis). - short report -	5328	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.1	変更なし	Whole body autoradiography following intravenous and oral administration of ^{3}H-ciloprost to pregnant rats	5015	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.2	変更なし	Evaluation of the report entitled: Study report on pharmacokinetics of iloprost in rats of [redacted]	AE74	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内報告書	参考資料
4.2.2.3.3	変更なし	Distribution of ^{3}H-iloprost in rats after single i.v. administration of 0.2 mg/kg	7735	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.4	変更なし	Evaluation of the report entitled: Pharmacokinetics of ^{3}H-iloprost intravenously administered to dogs of [redacted].	AE66	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内報告書	参考資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.3.5	変更なし	Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36374 in the rat. V. Investigations into the blood- and plasma levels after p.o. and i.v. administration and into the passage across the blood/brain barrier after the i.v. administration of 200μg/kg ^{3}H-ZK 36374.	4675	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.6	変更なし	Pharmacokinetics of ^{3}H-iloprost in rabbit: I. Permeation of the blood-placenta barrier	7121	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.7	変更なし	Plasma protein binding of ZK 36374 in-vitro	4495	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.1	変更なし	Biotransformation of ZK 36374 in the rat	5251/II	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.2	変更なし	Identification of the principal human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of ZK 36374 in human liver microsomes	A09478	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.3	変更なし	Pharmacokinetics and metabolism of infused versus inhaled iloprost in isolated rabbit lungs	J Pharmacol Exp Ther:2002:303:741-745	Schermuly RT	2002	Justus-Liebig University	海外	J Pharmacol Exp Ther:2002:303:741-745	参考資料
4.2.2.4.4	変更なし	Pharmacokinetics of ^{3}H-iloprost in mice: II. Metabolic patterns in plasma, urine and feces after i.v. and i.g. administration of 0.2 mg/kg	8127	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.5	変更なし	Pharmacokinetics of ^{3}H-iloprost in rat: Metabolic patterns in plasma after i.v. and i.g. administration of 0.2 mg/kg	7255	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.6	変更なし	Metabolism of 3H-Iloprost in vitro during rabbit lung perfusion	A05909	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料
4.2.2.4.7	変更なし	Pharmacokinetics and biotransportation of the prostacyclin analogue, ZK 36374, in the beagle dog	Prostaglandins Leukot Med:1984:13:143-151	Krause W	1984	Schering社	海外	Prostaglandins Leukot Med:1984:13:143-151	参考資料
4.2.2.4.8	変更なし	Pharmacokinetics and biotransportation of the prostacyclin analogue, ZK 36374, in the monkey (Macaca Fascicularis)	Prostaglandins Leukot Med:1983:11:325-338	Krause W	1983	Schering社	海外	Prostaglandins Leukot Med:1983:11:325-338	参考資料
4.2.2.5.1	変更なし	Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36374 in the rat. II. Excretion after oral and intravenous administration of 10 μg/kg	4387	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.2	変更なし	Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36374 in the rat. VI: Investigations into the biliary excretion and the re-absorption after the i.v. administration of 200 μg/kg ^{3}H-ZK 36374.	4574	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.1	変更なし	Evaluation of the report entitled: Effects of i.v. dosed iloprost on liver drug-metabolizing enzynmes in rats of [redacted].	AE65	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料
4.2.2.6.2	変更なし	Inhibitroy effects of ZK 36374 on cytochrome P450 catalyzed metabolism of model substrates in in vitro assays	A09477	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.7.1	変更なし	Pharmacokinetics of iloprost and its diastereoisomers in rats after i.v. infusion of 0.3 μg/kg/min and of 3 μg/kg/min ZK 91404 over 30 min	AG42	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.2	変更なし	Evaluation of the report entitled: Separation and determination of the isomers of iloprost by fluorescence detection HPLC of [redacted]	AE60	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内報告書	参考資料
4.2.2.7.3	変更なし	Investigation of the biotransformation of iloprost and its diastereoisomers in dog during a six-hour intravenous infusion of each compound	8994	[redacted]	[redacted]	Berlex社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.1.1	変更なし	Orientating systemic tolerance test (LD_{50}) of ZK 36.374 in mice (M) after a single i.g. application	4300	[redacted]	[redacted]	Schering 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.2	変更なし	Systemic tolerance test (LD_{50}) of ZK 36.374 in mice (M) after a single i.v. administration	5359	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.3	変更なし	Systemic tolerance test (LD_{50}) of ZK 36.374 in mice (F) after a single i.v. administration	5389	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.1.4	変更なし	Orientating systemic tolerance test (LD_{50}) of ZK 36.374 in rats (M) after a single i.g. application	4301	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.5	変更なし	Systemic tolerance test (LD_{50}) of ZK 36.374 in rats (M+F) after a single i.v. administration	5362	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.6	変更なし	ACUTE TOXICITY STUDY OF ILOPROST BY INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN RATS	AI62	[redacted]	[redacted]		国内	社内報告書	参考資料
4.2.3.1.7	変更なし	Systemic tolerance test (LD_{50}) of ZK 36.374 in rabbits (M+F) after a single i.v. administration	5326	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.8	変更なし	ACUTE (IV) TOXICITY STUDY FOR ILOPROST IN MONKEYS	AL54	[redacted]	[redacted]		国内	社内報告書	参考資料
4.2.3.1.9	変更なし	ACUTE (IV) DRIP INFUSION TOXICITY STUDY FOR ILOPROST IN MONKEYS	AL83	[redacted]	[redacted]		国内	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.1	変更なし	[redacted] Four week inhalatlon toxicity study with ILOPROSTnabulising suspension in the rat	A01317	[redacted]	[redacted]		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.2	変更なし	lloprost serum levels in a 4-week inhalation toxicity study with iloprost nebulising suspension in the rat	B784	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.3	変更なし	[redacted] ILOPROST: Six month inhalation toxicity study with a nabulising solution in the rat	A04447	[redacted]	[redacted]		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.4	変更なし	Pharmacokinetics of ILOPROST in the rat during once-daily inhalation with a nebulizing solution over a period of 6 months	A05405	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.5	変更なし	Iloprost clathrate; Orientating systemic tolerance study in male mice with daily oral (dietary) administration over 29 days	A040	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.6	変更なし	Serum Ievels of iloprost in mice during a preliminary 29-days systemic tolerance study with oral administration of iloprost-clathrate by diet mixture	9914	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.7	変更なし	12-Week Oral Gavage Dose Range-Finding and Feasibility Study of Iloprost Clathrate in CD-1 Mice	96028	[redacted]	[redacted]		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.8	変更なし	Plasma levels and pharmacokinetics of iloprost after repeated once-a-day administration of iloprost clathrate at 5, 50, 125 and 250 mg/kg by gavage over 13 weeks in mice	AM30	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.9	変更なし	Systemic tolerance study of ZK 36.374 in rats after daily application by gavage over a period of 16-17 days	4739	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.10	変更なし	12-Week Oral Gavage Dose Range-Finding and Feasibility Study of Iloprost Clathrate in Sprague-Dawley Rats	96029	[redacted]	[redacted]		海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.11	変更なし	Plasma levels and pharmacokinetics of iloprost after repeated once-a-day administration of iloprost clathrate at 5, 50, 125 and 250 mg/kg by gavage over 12 weeks in rats	AL96	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.12	変更なし	Iloprost clathrate; Orientating systemic tolerance study in rats with daily oral (dietary) administration over 8 days	9940	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.13	変更なし	Plasma levels of iloprost in rats during a preliminary 8-days systemic tolerance study with oral administration of iloprost-clathrate by diet mixture	9564	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.14	変更なし	Iloprost clathrate; Systemic tolerance study (including local tolerance) in rats with daily dietary administration of ground iloprost clathrate retard pellets for retard formulation SH K 529 I/M over 27 to 28 weeks	AC52	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.15	変更なし	Plasma levels of iloprost in rats during a systemic tolerance study over 27 to 28 weeks following daily p.o. intake of iloprost clathrate given as desintegrated retard pellet formulation SH K 529 I/M by diet mixture (0%, 1%, 3%, and 10% content of SH K 529 I/M corresponding to iloprost doses of ca. 0, 0.6, 1.8, and 6.0 mg/kg body weight/24h)	AB90	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.16	変更なし	Systemic tolerance study of ZK 36.374 in rats after daily intravenous infusion for three hours over a period of two weeks	4544	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.17	変更なし	ZK 36.374 - Toxicity study in rats after continuous intravenous infusion over 28 days with the Alzet-Osmotic-Pump	6075	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.18	変更なし	ZK 36.374; Systemic tolerance study in rats after continuous intravenous infusion using alzet(R) -osmotic-pump over a period of about 28 weeks	7948	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.19	変更なし	Plasma levels of iloprost in rat during continuous i.v. administration by an Alzet osmotic pump (28 weeks systemic tolerance study)	7442	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.20	変更なし	Systemic tolerance study (including local tolerance) in Beagle dogs after daily oral administration of retard formulation of Iloprost (Iloprost clathrate, SH K 529 I/M) over 28-30 days (2 applications per day at a 6-hour interval)	9215	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.21	変更なし	Plasma levels of Iloprost in beagle dogs during a 4-weeks systemic tolerance study with twice-a-day oral administration of 25 or 75 μg Iloprost/kg as capsule preparation SH K 529 I/M containing Iloprost clathrate	9122	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.22	変更なし	Systemic tolerance study (including local tolerance) in Beagle dogs after daily oral administration of retard formulation of iloprost (iloprost clathrate, SH K 529 I/M) over 53 weeks (2 applications per day at a 6-hour interval)	A706	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.23	変更なし	Plasma levels of iloprost in male and female beagle dogs after repeated b.i.d. administration of 25 and 75 μg iloprost/kg as extended release capsule preparation SH K 529 I/M over 53 weeks	A693	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.24	変更なし	ZK 36.374; Dose range finding study in dogs after i.v. and s.c. application over a period of 4 weeks using the "Alzet Osmotic Pump" Letter report	7573	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.25	変更なし	ZK 36.374; Systemic tolerance study in beagle dogs after continuous subcutaneous infusion with the Alzet(R) osmotic pump over 26 weeks	7949	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.26	変更なし	ZK 36.374; Plasma levels of iloprost in dogs during 26 weeks s.c. infusion by Alzet osmotic pumps (intended doses: 31.3, 62.5, 125 µg/kg/d)	8058	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.27	変更なし	Systemic tolerance study of ZK 36.374 in monkeys (macaca fascicularis) after daily (8 times/day on 10 application days) oral administrations over a period of 14 days	5456	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.28	変更なし	ZK 36.374; Systemic tolerance study in monkeys (macaca fascicularis) after daily per os (intragastric) administration over 14-15 days. This report replaces Schering report no. 4858, dated Sept. 3, 1981 which was written in German.	4858/II	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.29	変更なし	Systemic tolerance study of ZK 36.374 in monkeys (macaca fascicularis) after daily intravenous infusion for three hours over a period of two weeks	4545	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.30	変更なし	Systemic tolerance study of ZK 36.374 in monkey (Macaca fascicularis) after continuous intravenous infusion using the alzet-osmotic-pump over a period of four weeks	5482	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.1	変更なし	Evaluation of ZK 36.374 in the Ames Salmonella/microsome mutagenicity test	5169	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.2	変更なし	ZK 36.374; Evaluation in the Ames Salmonella/microsome mutagenicity test with preincubation	7466	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.3	変更なし	Evaluation of the report: Mutagenicity evaluation of ZK 36.374 in the reverse mutation assay with E. coli strain WP2 uvrA. Final report, genetics assay No. E-9610; Prepared by [redacted]	7548	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.4	変更なし	ZK 36.374; Evaluation of the clastogenic potential in the human lymphocyte test	7160	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.5	変更なし	Evaluation of the report: Test report of study LMP 261: ZK 36.374 - Detection of gene mutations in somatic mammalian cells in culture: HGPRT-test with V79 cells; Prepard by [redacted]	7429	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.3.2.1	変更なし	Studies on the mutagenic potential of ZK 36.374 in the mouse micronucleus test (MNT)	5360	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.1	変更なし	Iloprost clathrate; Tumorigenicity study in mice after daily dietary administration of the ground extended release formulation SH K 529 over approximately 96 weeks	AW35	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.4.1.2	変更なし	Serum levels and pharmacokinetics of iloprost after daily dietary administrations of a 3 and 10 % (w/w) iloprost-clathrate-retard-pellets (SH K 529 I) diet mixture as part of a tumorigenicity study over approximately 96 weeks in mice	AR18	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.3	変更なし	Carcinogenicity Study of Iloprost Clathrate in Mice	BC60	[redacted]	[redacted]		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.4	変更なし	Iloprost clathrate; Tumorigenicity study in rats after daily dietary administration of the ground extended release formulation SH K 529 over approximately two years	AP21	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.5	変更なし	Plasma levels and pharmacokinetics of iloprost after daily dietary administrations of a 3 and 10%(w/w) iloprost-clathrate-retard-pellets (SH K 529 I/M) diet mixture as part of a tumorigenicity study over approximately two years in rats	A043	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.6	変更なし	Carcinogenicity Study of Iloprost Clathrate in Rats	BC61	[redacted]	[redacted]		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.7	変更なし	Determination of iloprost in plasma of rats and mice following oral administration during a carcinogenicity study	SFR-KIST20000009	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.1.1	変更なし	ZK 36.374 - Study of the fertility and general reproductive performance in the rat after continuous intravenous infusion with the Alzet^{R}-Osmotic-Pump in female animals for 14 days before start of mating to day 7 of gestation	7569	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.1.2	変更なし	ZK 36.374 - Study of the fertility and general reproductive performance in the rat after treatment of males during the premating and mating period by continuous intravenous infusion	7778	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.5.2.1	変更なし	ZK 36.374 - Embryotoxicity including teratogenicity study in the rat after continuous intravenous infusion with the Alzet^{R}-Osmotic-Pump from day 6 to day 15 of gestation	7779	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.2	変更なし	Oral Dose Range-finding Developmental Toxicity of Iloprost Clathrate in Rabbits	96031	[redacted]	[redacted]		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.3	変更なし	Plasma levels and pharmacokinetics of iloprost after repeated once-a day administration of iloprost clathrate at 10, 40 , 80 and 120 mg/kg by gavage from days 6 to 18 p.c. in pregnant rabbits	AM31	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.4	変更なし	Oral Development Toxicity Study of Iloprost Clathrate in Rabbits	97005	[redacted]	[redacted]		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.5	変更なし	ZK 36.374 - Embryotoxicity including teratogenicity study in the rabbit after continuous intravenous infusion with the Alzet^{R}-Osmotic-Pump from day 6 to day 28 of gestation	7440	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.6	変更なし	Commentary on the report of [redacted]: ZK 36.374 - Embryotoxicity including teratogenicity study in the monkey (Cynomolgus) after continuous intravenous infusion from day 20 to 50 of gestation	8493	[redacted]	[redacted]		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.7	変更なし	Serum levels of Iloprost during an embryo toxicity and teratogenicity study in cynomolgus monkeys after continuous i.v. infusion of 4, 12 and 40 μg/kg/d from day 20 to day 50 of gestation	9318	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.5.3.1	変更なし	ZK 36.374 - Peri- and postnatal study in the rat after continuous intravenous infusion with the Alzet^{R}-Osmotic Pump from day 15 of gestation to day 22 post partum	7780	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.3.2	変更なし	Combined Study of Fertility and Embryonic Development and Pre- and Postnatal Development including Maternal Function, of Iloprost Clathrate in Female Rats	97004	[redacted]	[redacted]		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.3.3	変更なし	Pilot Oral Fertility Study of Iloprost Clathrate in Female Rats	96030	[redacted]	[redacted]		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.3.4	変更なし	Plasma levels and pharmacokinetics of iloprost after daily repeated administrations of iloprost clathrate at 5, 50, 125, 250 and 500 mg/kg by gavage as part of a pilot fertility study in female Sprague Dawley Rats	AM96	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.1.1	変更なし	Iloprost; Maximization test in guinea-pigs to determine a potential sensitizing effect (delayed hypersensitivity)	9908	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.1.2	変更なし	Evaluation of the report entitled: Antigenicity study of iloprost in guinea pigs. Prepared by [redacted]	AM20	[redacted]	[redacted]		国内	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.6.1	変更なし	Evaluation of report: Single dose toxicity study of stressed iloprost by intravenous administration in rats; prepared by [redacted]	AL64	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内報告書	参考資料

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.7.7.1	変更なし	Comparative acute toxicity of ZK 96944 (iloprost clathrate, diasteroisomer-mixture), ZK 153485 (4S-form) and ZK 155534 (4R-form) in male and female rats after a single i.g. application	AI61	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.2	変更なし	Comparative acute toxicity of ZK 36374 (iloprost, diastereoisomer-mixture), ZK 91404 (4R-form) and ZK 95302 (4S-form) in male and female rats after a single i.v. application	AL26	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.3	変更なし	Iloprost clathrate (ZK 96944), ZK 153485 and ZK 155534; Comparative systemic tolerance study in rats after daily per os (intragastric) administration over 28 to 38 days	AN54	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.4	変更なし	ZK 36374 - Concentration determinations and stability tests of solutions administered to rats by Alzet^{R} osmotic pumps (28-week systemic tolerance study)	7706	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外	社内報告書	参考資料
4.3.1	変更なし	An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension	Christman BW et al., N Engl J Med:1992:327:70-75	Christman BW	-	-	海外	N Engl J Med:1992:327:70-75	-
4.3.2	変更なし	Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension	Tuder RM et al., Am J Respir Crit Care Med 1999:159:1925-1932	Tuder RM	-	-	海外	Am J Respir Crit Care Med 1999:159:1925-1932	-
4.3.3	変更なし	A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension	Barst RJ et al., N Engl J Med 1996:334:296-301	Barst RJ	-	-	海外	N Engl J Med 1996:334:296-301	-
4.3.4	変更なし	Cloning and expression of cDNA for a mouse EP_1 subtype of prostaglandin E receptor*	Watanabe A et al., J Biol Chem 1993:268:20175-20178	Watanabe A	-	-	国内	J Biol Chem 1993:268:20175-20178	-

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.5	変更なし	Molecular cloning of human prostacyclin receptor cDNA and its gene expression in the cardiovascular system	Nakagawa O et al., Circulation 1994:90:1643-1647	Nakagawa O	-	-	国内	Circulation 1994:90:1643-1647	-
4.3.6	変更なし	Effect of dietary protein and food restriction on milk production and composition, maternal tissues and enzymes in lactating rats	Grigor MR et al., J Nutr 1987:117:1247-1258	Grigor MR	1987	-	海外	Grigor MR et al., J Nutr 1987:117:1247-1258	-
4.3.7	変更なし	Influence of the developmental stage on embryotoxicity following uterine vessel clamping in the rat	Teratology 1973; 8: 227-228	Leist KH & Grauwiler J	1973	-	海外	Teratology 1973; 8: 227-228	-
4.3.8	変更なし	Fetal Pathology in Rats Following Uterine-Vessel Clamping on Day 14 of Gestation	Teratology 1974: 10: 55-67	Leist KH & Grauwiler J	1974	-	海外	Teratology 1974: 10: 55-67	-
4.3.9	変更なし	Cardiovascular disease in rats	In: Cotchin E, Roe F eds. Pathology of laboratory rats and mice. Blackwell Scientific Publications 1967:213	Fairweather FA	1967	-	海外	In: Cotchin E, Roe F eds. Pathology of laboratory rats and mice. Blackwell Scientific Publications 1967:213	-
4.3.10	変更なし	Preliminary toxicity testing of prostacyclin	In: Vane JR, BergstrÖm S eds. Prostacyclin. New York: Raven Press 1979: 385-391	Creasy DM et al.	1979	-	海外	In: Vane JR, BergstrÖm S eds. Prostacyclin. New York: Raven Press 1979: 385-391	-
4.3.11	変更なし	The toxicology of PGE_1 and PGI_2	In: Wu KK, Rossi EC eds. Prostaglandins in clinical medicine. Chicago, London: Year Book Medical Publishers Inc. 1981: 93- 109	Lund JE et al.	1981	-	海外	In: Wu KK, Rossi EC eds. Prostaglandins in clinical medicine. Chicago, London: Year Book Medical Publishers Inc. 1981: 93- 109	-

添付資料番号	前回提出（0000）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.12	変更なし	PROSTAGLANDINS and Related Compounds; Formation, function, and pharmacological modification	Georg Thieme Verlag Stuttgart -New York 1984: 193-201	Schrör K	1984	-	海外	Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York 1984: 193-201	-
4.3.13	変更なし	16-Phenoxy prostacyclin analogs-potent, selective antiulcer compounds	In: Vane JR, Bergström S eds. Prostacyclin. New York. Raven Press 1979: 159-171	Whittle BJR & Boughton-Smith NK.	1979	-	海外	In: Vane JR, Bergström S eds. Prostacyclin. New York. Raven Press 1979: 159-171	-
4.3.14	変更なし	Prostacyclin (PGI_2) Elicits Reflex Bradycardia in Dogs: Evidence for Vagal Mediation (40625)	Proc Soc Exp Biol Med 1979: 162: 96-100	Hintze HT et al.	1979	-	海外	Proc Soc Exp Biol Med 1979: 162: 96-100	-

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.2.1	変更なし	A randomized, open-label, multicenter, crossover study of hemodynamic effects and pharmacokinetics in patients with primary or secondary pulmonary hypertension following one short period of inhalation of an iloprost aerosol, for the purpose of assessing the comparability of three distinct nebulizing devices	AX15	[redacted]	1998.09 - 1999.05	Schering AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.2.2	変更なし	A randomized, open-label, single center, crossover study to compare pharmacokinetics in healthy male volunteers following inhalation of 5 mcg iloprost as aerosol generated from Ventavis by two distinct nebulizing devices	A36582	[redacted]	[redacted]	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.4.1	変更なし	Revalidation of the RIA for the quantification of iloprost in biological samples	AM29	Hildebrand M.	1995.07 - 1996.03	Schering AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.2	変更なし	Development of antibody/GC/MS for the determination of ZK 36374 in plasma	5783	Krause W.	1983.06 - 1983.10	Schering AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.3	変更なし	Validation of a LC-MS/MS method for the determination of iloprost in human plasma	A18077	Schmid B.	2002.12 - 2003.10	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.4.4	変更なし	Comparison of bioanalytical determinations of iloprost, a chemically stable PGI_2-mimetic, by conventional radioimmunoassay (RIA) and scintillation proximity assay (SPA)	9126	Hildebrand M.	1990.08 - 1990.12	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.4.5	変更なし	Validation of a LC-MS/MS method for the determination of iloprost in human Li-heparin plasma	R-8759	Kärcher U.	2011.07 - 2011.08	Bayer HealthCare	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.1.1	変更なし	Plasma protein binding of ZK 36374 in-vitro	4495	Krause W.	1980.10 - 1980.10	Schering AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.1	変更なし	Identification of the principal human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of ZK 36374 in human liver microsomes	A09478	Schultze-Mosgau M.	2002.02 - 2002.04	Schering AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.2	変更なし	Inhibitory effects of ZK 36374 on cytochrome P450 catalyzed metabolism of model substrates in in vitro assays	A09477	Schultze-Mosgau M.	2002.02 - 2002.04	Schering AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.1	変更なし（0002時に新規追加）	Effects of a tetranor metabolite of iloprost, ZK 114.246, and of the 5Z-isomers, ZK 115.891 and ZK 91.403 on platelet aggregation in vitro and on blood pressure and heart rate in SH-rats	8172	Stürzebecher C.S.	1985.05 - 1988.09	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.1	変更なし	A single-center, randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics after inhalation of BAY q 6256 with I-neb in Japanese and Caucasian healthy adult male subjects	A56356	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.2	変更なし	Pharmacokinetics of Iloprost in man after intravenous infusions of 1 and 3 ng/kg/min and oral administration of 1 μg/kg	6210	[redacted]	1984.01 - 1984.07	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.3	変更なし	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ^{3}H-labelled Iloprost in healthy volunteers after intravenous infusion (2 ng/kg/min for 4 h) and two oral doses (0.1 and 0.48 μg/kg)	7312	[redacted]	1983.02 - 1986.04	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.3.1	変更なし	Pharmacokinetics of Iloprost in patients with hepatic dysfunction after intravenous infusion of 1 ng/kg/min for 60 min	8432	[redacted]	1988.07 - 1989.05	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.3.2	改訂	Pharmacokinetics of Iloprost in patients suffering from renal insufficiency after i.v. infusion of 1 ng/kg/min for 1 h	8148	[redacted]	1987.04 - 1988.04	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.1	変更なし	Iloprost i.v. - Digoxin interaction study	A646	[redacted]	1987.07 - 1989.12	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.2	変更なし	Single-blind, randomized, placebo-controlled study for the investigation of drug interactions of Iloprost with nifedipine, mepindolol sulphate and pentoxifylline in healthy volunteers	8412	[redacted]	1987.09 - 1988.09	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.3	変更なし	Drug interactions between Iloprost and captopril: a double-blind, randomised, cross-over placebo-controlled study of drug interactions in 10 healthy, male subjects	8168	[redacted]	1988.04 - 1988.05	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.4	変更なし	Plasma levels and clearance of iloprost in healthy and young male volunteers during one-hour i.v. infusions of 0.5, 1.0, and 2.0 ng iloprost/kg/min alone and in combination with a perorally administered daily dose of 0, 10, 30, 100, and 300 mg acetylsalicylic acid over 8 days	AD19	[redacted]	1991	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.4.1.1	変更なし	A phase I placebo- and positive-controlled study of the effects of inhaled Iloprost solution on ECG parameters (with a focus on QTc interval prolongation) in healthy male and female subjects	7564-100	[redacted]	[redacted]	CoTherix, Inc.	海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.4.1.2	変更なし	Effects of iloprost on platelet function in healthy volunteers after intravenous infusion of 1 and 3 ng/kg x min and after oral application of 1 μg/kg	6496	[redacted]	1984.01 - 1984.07	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.4.2.1	変更なし	Hemodynamic effects of intravenous iloprost in patients with primary or secondary pulmonary hypertension during chronic therapy with calcium channel blocking agents	B599	[redacted]	1988.04 - 1990.05	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.4.2.2	変更なし	Acute hemodynamic effects of Iloprost and its interaction with calcium channel blockers in patients with primary or secondary hypertension	B598	[redacted]	1988.04 - 1990.09	Schering AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.1	変更なし	An explorative, open-label, multicenter, randomized, parallel-group comparative study of safety, tolerability, and the clinical effects of iloprost inhalation in patients with primary or secondary pulmonary hypertension	A02237	[redacted]	[redacted]	Schering AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.2	変更なし	Re-analysis of study ME98008	ME98008_add	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.3	変更なし	Main term re-analysis of study ME98008	ME98008_main_3M	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.4	変更なし	Extension term re-analysis of study ME98008	ME98008_ext_3M	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1.5	変更なし	A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study of efficacy, safety, and tolerability of iloprost inhalation therapy in the treatment of primary or secondary pulmonary hypertension over a 12-week period	A02997	[redacted]	[redacted]	Schering AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.6	変更なし	PAH sub-group analysis of study ME97218	ME97218_PAH	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.7	変更なし	Re-analysis of study ME97218 and ME303045	ME97218_ME303045_add	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.8	変更なし	A Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Pilot Efficacy of Iloprost Inhalation Solution as Add-On Therapy with Bosentan in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension	C200-002	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.9	変更なし	Re-analysis of study C200-002	C200-002_add	-	-	-	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.10	変更なし	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of the addition of inhaled iloprost in patients with pulmonary arterial hypertension receiving oral sildenafil (VISION)	D-09.040	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.11	変更なし	Re-analysis of study C200-006	C200-006_add	-	-	-	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.1	変更なし	A multi-center, non-randomized, open label, single-arm study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics (PK) of BAY q 6256 (Iloprost) inhalation in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)	PH-37850	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare	国内	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.2.2	変更なし	Open-label, uncontrolled, long-term surveillance study of iloprost aerosol inhalation therapy in the treatment of patients with primary or secondary pulmonary hypertension	A31289	[redacted]	[redacted]	Schering AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.3	変更なし	PAH sub-group analysis of study ME303045	ME303045_PAH	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.4	変更なし	AE 3M analysis of study ME303045	ME303045_main_3M	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.5	変更なし	A Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Pilot Efficacy of Iloprost Inhalation Solution as Add-On Therapy with Bosentan in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (Open-label Extension)	C200-002ext	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.6	変更なし	Open-label, uncontrolled, prospective long-term observation of Ventavis inhalation therapy in the treatment of patients with primary pulmonary hypertension up to 4 years	A59320	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.7	変更なし（0001時に新規追加）	A multi-center, non-randomized, open label, single-arm study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics (PK) of BAY q 6256 (Iloprost) inhalation in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)	PH-38026	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.1	変更なし	IA-RMP-SAP (ME98008, ME97218, ME303045)	IA_RMP_SAP	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.2	変更なし	IA-RMP-main (ME98008, ME97218, ME303045)	IA_RMP_main	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.3.3	変更なし	IA-RMP-ALL (ME98008, ME97218, ME303045)	IA_RMP_all	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.4	変更なし	IA-RMP-ME97218	IA_RMP_ME97218	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.5	変更なし	IA-RMP-ME98008	IA_RMP_ME98008	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.6	変更なし	IA-main (ME98008, ME97218, ME303045)	IA-main	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.7	変更なし	IA-ALL(ME98008, ME97218, ME303045)	IA-all	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.8	変更なし	IA-AE (ME97218, ME303045)	ME97218&ME303045_3M	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.9	変更なし	INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY in US	US_ISS	-	-	-	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.10	新規追加	Integrated analysis of safety - Additional analyses for publication of J-Ph3 IBUKI (Study 15503) with G-Ph3 (ME97218/303045) - Study 97218 and 303045	Japan Publication Study 97218 and 303045	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.1	変更なし	US CTD M2.7.3	US_CTD_M2.7.3	-	-	-	海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.2	新規追加	Interim report of an exploratory, open-label, multicenter, randomized, parallel-group comparative study of safety, tolerability, and the clinical effects of iloprost inhalation in patients with primary or secondary pulmonary hypertension	A00794	[redacted]	[redacted] (cutoff date)	Schering AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.6.1	変更なし	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report of iloprost, No. 12, 01 Nov 2013 (PBRER)	PBRER	-	-	-	海外	社内報告書	参考資料
5.3.6.2	変更なし	POSTMARKETING EXPERIENCE VENTAVIS (2014年3月14日まで)	POSTMARKETING EXPERIENCE VENTAVIS	-	-	-	海外	社内報告書	参考資料
5.3.6.3	変更なし	Ventavis_cumulative analysis on combination therapy	cumulative analysis on combination therapy	-	-	-	海外	社内報告書	参考資料
5.3.6.4	変更なし	Justification Document no. 052 for Ventavis (Iloprost) Nebulizer solution /10 microgram/ml Changes from CCDS version 8 to 9	Justification Document no.052	-	-	-	海外	社内報告書	参考資料
5.3.6.5	変更なし	Justification Document no. 057 for Ventavis (Iloprost) Nebulizer solution / 10 microgram/ml Changes fi-om CCDS version 8 to 9	Justification Document no.057	-	-	-	海外	社内報告書	参考資料
5.3.6.6	変更なし	Justification Document no. 073 for Ventavis 10 microgram/mL, Nebulizer solution Changes from CCDS version 9 to 10	Justification Document no.073	-	-	-	海外	社内報告書	参考資料
5.3.6.7	変更なし	1580_CIOMS_I	1580_CIOMS_I	-	-	-	海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.1	変更なし	難病センターホームページ：「肺動脈性肺高血圧症（公費対象）」	http://www.nanbyou.or.jp/entry/253〔難病情報センターホームページ：「肺動脈性肺高血圧症（公費対象）」〕	難病センター	-	-	-	難病センターホームページ	参考資料
5.4.2	変更なし	Clinical classification of pulmonary hypertension.	Simonneau G et al., J Am Coll Cardiol 2004:43S:5S-12S	Simonneau G	-	-	-	J Am Coll Cardiol 2004; 43:5S-12S	参考資料
5.4.3	変更なし	日本循環器学会等の合同研究班：肺高血圧治療ガイドライン（2006年改訂版）.	中野赳ら 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（2006年改訂版）	中野赳	-	-	-	日本循環器学会等の合同研究班	参考資料
5.4.4	変更なし	Updated clinical classification of pulmonary hypertension.	Simonneau G et al., J Am Coll Cardiol 2009: 54S:S43-S54	Simonneau G	-	-	-	J Am Coll Cardiol 2009; 54:S43-54	参考資料
5.4.5	変更なし	日本循環器学会等の合同研究班：肺高血圧治療ガイドライン（2012年改訂版）.	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）	中西宣文	-	-	-	-	参考資料
5.4.6	変更なし	難病センターホームページ：「特定疾患医療受給者証交付件数」	http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356〔難病情報センターホームページ：「特定疾患医療受給者証交付件数」〕	難病センター	-	-	-	難病センターホームページ	参考資料
5.4.7	変更なし	The International Primary Pulmonary. Hypertension Study (IPPHS).	No authors, Chest 1994:105:37S-41S	n/a	-	-	-	Chest 1994;105:37S-41S	参考資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.8	変更なし	Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry.	Humbert M et al., Am J Respir Crit Care Med 2006:173:1023-1030	Humbert M	-	-	-	Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-1030	参考資料
5.4.9	変更なし	Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry.	Badesch DB et al., Chest 2010:137:376-387	Badesch DB	-	-	-	Chest 2010;137:376-387	参考資料
5.4.10	変更なし	Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry.	D'Alonzo GE et al., Ann Intern Med 1991:115:343-349	D'Alonzo GE	-	-	-	Ann Intern Med 1991;115:343-349	参考資料
5.4.11	変更なし	疫学と予後. 新目でみる循環器病シリーズ16	中西宣文. 疫学と予後. 新目でみる循環器病シリーズ16　肺循環器障害 2007:45-49	中西宣文	-	-	-	肺循環器障害　2007: 45-49	参考資料
5.4.12	変更なし	French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension.	Humbert M et al., Eur Respir J 2010:36:549-555	Humbert M	-	-	-	Eur Respir J 2010;36:549-555	参考資料
5.4.13	変更なし	An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry.	Benza RL et al., Chest 2012:142:448-456	Benza RL	-	-	-	Chest 2012;142:448-456	参考資料
5.4.14	変更なし	厚生省特定疾患. 皮膚・結合組織疾患調査研究班、混合性結合組織病分科会	東条毅ら. 膠原病四疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査　厚生省特定疾患　皮膚・結合組織疾患調査研究班、混合性結合組織病分科会、平成10年度　研究報告書、1999：3-6	東条毅	-	-	-	平成10年度　研究報告書	参考資料
5.4.15	変更なし	膠原病/血管炎に伴う肺高血圧.	深谷修作ら, Heart View 2004:8:747-752	深谷修作	-	-	-	Heart View 2004;8:747-752	参考資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.16	変更なし	各種疾患による肺動脈性肺高血圧症. 新目でみる循環器病シリーズ16	佐久間聖仁, 各種疾患による肺動脈性肺高血圧症. 新目でみる循環器病シリーズ16　肺循環器障害 2007:98-109	佐久間聖仁	-	-	-	肺循環器障害　2007: 98-109	参考資料
5.4.17	変更なし	先天性心疾患に合併する肺高血圧症	中西宣文, Heart View 2006:10:862-865	中西宣文	-	-	-	Heart View 2006;10:862-865	参考資料
5.4.18	変更なし	Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension.	Rubin LJ., Am J Cardiol 1995:75:51A-54A	Rubin LJ	-	-	-	Am J Cardiol 1995; 75: 51A-4A	参考資料
5.4.19	変更なし	An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension.	Christman BW et al., N Engl J Med 1992:327(2):70-75	Christman BW	-	-	-	N Engl J Med. 1992; 327(2):70-5	参考資料
5.4.20	変更なし	Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension.	Tuder RM et al., Am J Respir Crit Care Med 1999:159:1925-1932	Tuder RM	-	-	-	Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1925-32	参考資料
5.4.21	変更なし	A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension.	Barst RJ et al., N Engl J Med 1996:334(5):296-301	Barst RJ	-	-	-	N Engl J Med. 1996; 334(5):296-301	参考資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.22	変更なし	Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension.	Barst RJ et al., J Am Coll Cardiol 2003:41:2119-2125	Barst RJ	-	-	-	J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2119-2125	参考資料
5.4.23	変更なし	Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practive guidelines.	Badesch DB et al., Chest 2007:131:1917-1928	Badesch DB	-	-	-	Chest 2007; 131: 1917-1928	参考資料
5.4.24	変更なし	Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.	Galie N et al., Eur Heart J 2009:30:2493-2537	Galie N	-	-	-	Eur Heart J 2009; 30:2493-2537	参考資料
5.4.25	変更なし	Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension	Miyamoto S et al., Am J Respir Crit Care Med 2000:161(2 Pt 1):487-492	Miyamoto S	-	-	-	Am J Respir Crit Care Med. 2000:161(2 Pt 1):487-492	参考資料
5.4.26	変更なし	Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL)	Benza RL et al., Circulation 2010:122(2):164-172	Benza RL	-	-	-	Circulation. 2010:122(2):164-172	参考資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.27	変更なし	Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era	Humbert M et al., Circulation 2010:122(2):156-163	Humbert M	-	-	-	Circulation 2010:122(2):156-163	参考資料
5.4.28	変更なし	CLINICAL EXPERT REPORT for ILORIMON.	CLINICAL EXPERT REPORT for ILORIMON. April 2000、バイエル薬品社内資料	バイエル薬品社内資料	-	-	-	バイエル薬品社内資料	参考資料
5.4.29	変更なし	Textual Summary of Intravenous and Oral Application of Iloprost for Pulmonary Hypertension.	Textual Summary of Intravenous and Oral Application of Iloprost for Pulmonary Hypertension. November 2001、バイエル薬品社内資料	バイエル薬品社内資料	-	-	-	バイエル薬品社内資料	参考資料
5.4.30	変更なし	Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension.	Olschewski H et al., Ann Intern Med 1996:124(9):820-824	Olschewski H	-	-	-	Ann Intern Med. 1996; 124(9): 820-4	参考資料
5.4.31	変更なし	End Points and Clinical Trial Design in Pulmonary Arterial Hypertension	McLaughlin VV et al., J Am Coll Cardiol 2009:54, S1:97-107	McLaughlin VV	-	-	-	J Am Coll Cardiol. 2009: 54(1 Suppl): S97-107	参考資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.32	変更なし	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the Clinical Investigations of Medicinal Products for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (EMEA/CHMP/EWP/356954/2008)	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the Clinical Investigations of Medicinal Products for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (EMEA/CHMP/EWP/356954/2008): European Medicines Agency 2009.	European Medicines Agency	-	-	-	-	参考資料
5.4.33	変更なし	Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials.	Benza RL et al., J Heart Lung Transplant 2011:30(9):982-989	Benza RL	-	-	-	J Heart Lung Transplant. 2011 Sep;30(9):982-9	参考資料
5.4.34	変更なし	The Minimal Important Difference in the Six Minute Walk Test for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension.	Mathai SC et al., Am J Respir Crit Care Med 2012:186(5):428-433	Mathai SC	-	-	-	Am J Respir Crit Care Med. 2012 June 21, 2012	参考資料
5.4.35	変更なし	Pulmonary veno-occlusive disease: Recent progress and current challenges	Montani D et al., Respir Med 2010:104 Suppl 1:S23-32	Montani D	-	-	-	Respir Med 2010:104 Suppl 1:S23-32	参考資料
5.4.36	変更なし	Pulmonary Veno-Occlusive Disease Clinical, Functional, Radiologic, and Hemodynamic Characteristics and Outcome of 24 Cases Confirmed by Histology	Montani D et al., Medicine 2008:87(4):220-233	Montani D	-	-	-	Medicine 2008:87(4):220-233	参考資料

添付資料番号	前回提出（0002）時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.37	変更なし	Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis.	Olschewski H et al., Am J Respir Crit Care Med 1999: 160(2):600-607	Olschewski H	-	-	-	Am J Respir Crit Care Med. 1999:160(2):600-607	参考資料
5.4.38	変更なし	The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension	Galie N et al., J Am Coll Cardiol 2013:62:D60-72	Galie N	-	-	-	J Am Coll Cardiol 2013:62:D60-72	参考資料