

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

経口プロスタサイクリン (PGI₂) 誘導体製剤

日本薬局方 ベラプロストナトリウム錠

ドルナー[®]錠20μg**DORNER[®] Tablets 20μg**

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1錠中に日局 ベラプロストナトリウム 20μg 含有
一 般 名	和名：ベラプロストナトリウム（JAN） 洋名：Beraprost Sodium（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1992年1月21日 薬価基準収載年月日：1992年4月17日 販売開始年月日：1992年4月17日
製 造 販 売 （輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：東レ株式会社 販 売 元：トーアエイヨー株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 TEL：0120-387-999 受付時間：9時00分～17時30分（土日、祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.toaeiyo.co.jp/

本IFは2022年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならぬ。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関する注意	12
5. 臨床成績	13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	20
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
4. 吸収	22
5. 分布	22
6. 代謝	23
7. 排泄	24
8. トランスポーターに関する情報	24
9. 透析等による除去率	24
10. 特定の背景を有する患者	25
11. その他	25

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能又は効果に関する注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関する注意とその理由	26
5. 重要な基本的注意とその理由	26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
7. 相互作用	29
8. 副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
10. 過量投与	40
11. 適用上の注意	40
12. その他の注意	40

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	41
2. 毒性試験	42

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	44
2. 有効期間	44
3. 包装状態での貯法	44
4. 取扱い上の注意	44
5. 患者向け資材	44

目 次

6. 同一成分・同効薬	44
7. 国際誕生年月日	44
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	44
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	44
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	45
11. 再審査期間	45
12. 投薬期間制限に関する情報	45
13. 各種コード	45
14. 保険給付上の注意	45

Ⅹ I. 文献

1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	47

Ⅹ II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	49

Ⅹ III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたつての参考情報	50
2. その他の関連資料	50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Vane らによって 1976 年に発見されたプロスタサイクリン (PGI₂) は、主として血管内皮細胞で産生され、抗血小板作用と血管拡張作用を有することから、各種循環器障害に新しい薬物療法を開拓するものとして期待された。しかし、PGI₂ は化学的に極めて不安定なため、血漿中消失半減期が短く、経口投与が不可能であるなどの欠点があった。

ドルナー錠は、これらの欠点を改良した世界初の経口投与可能な PGI₂ 誘導体、ベラプロストナトリウムの製剤で、慢性動脈閉塞症に対する二重盲検比較試験及び原発性肺高血圧症に対する臨床試験において高い有用性が認められ、1992 年 1 月に「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」、更に 1999 年 9 月に「原発性肺高血圧症」の効能又は効果について承認を取得した。また、「原発性肺高血圧症」は希少疾病に該当することから、ベラプロストナトリウムの希少疾病用医薬品に関する指定申請を行い、1994 年 7 月 1 日付で指定を受けた。

なお、慢性動脈閉塞症については、1998 年 4 月に再審査申請を行った結果、1999 年 3 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない、原発性肺高血圧症については、2009 年 12 月に再審査申請を行った結果、2012 年 12 月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、有効成分であるベラプロストナトリウム及びベラプロストナトリウム錠は第 16 改正日本薬局方（2011）に収載された。

2. 製品の治療学的特性

1) ドルナーは、経口投与可能な、内皮細胞で産生されるプロスタサイクリン (PGI₂) の誘導体製剤である。

（「I.1.開発の経緯」の項参照）

2) 血小板粘着・凝集抑制作用などにより血栓形成を抑制する。（ラット動脈・静脈血栓症モデル）

（「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

3) 血管拡張作用及び血流増加作用などにより末梢の循環動態を改善する。

（「V.5.(2)臨床薬理試験」の項参照）

4) 閉塞性動脈硬化症 (ASO)、閉塞性血栓血管炎 (TAO) に伴う潰瘍、疼痛、冷感を早期に改善する。

（「V.1.効能又は効果」の項参照）

5) 肺血管拡張作用及び抗血小板作用などにより、肺高血圧症の進展を抑制する。

（「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

6) 重大な副作用として、出血傾向（脳出血、消化管出血、肺出血、眼底出血）、ショック、失神、意識消失、間質性肺炎、肝機能障害、狭心症、心筋梗塞が認められている。

（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

[慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善]

該当しない

[原発性肺高血圧症]

可能な限り、再審査期間中の全投与症例を使用成績調査の対象とすること。なお、予後に関する成績も収集すること。

上記承認条件に基づき、原発性肺高血圧症を対象に本剤治療における副作用の発生状況、未知の副作用、安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因の把握を目的とし、生命予後観察を含めて、全例調査方式の使用成績調査を実施した。使用成績調査の結果を踏まえ、承認条件を満たしたものと判断された。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ドルナー錠 20 μ g

(2) 洋名

DORNER Tablets 20 μ g

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベラプロストナトリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

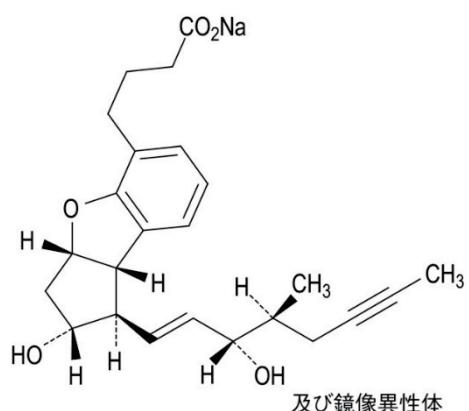
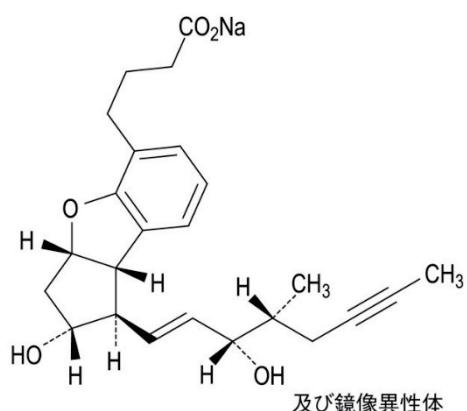
Beraprost Sodium (JAN)

beraprost (INN)

(3) ステム (stem)

プロスタグランジン類 : -prost

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₄H₂₉NaO₅

分子量 : 420.47

II. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）又は本質

Monosodium(1*RS*,2*RS*,3*aSR*,8*bSR*)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*SR*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate (IUPAC)

Monosodium(1*RS*,2*RS*,3*aSR*,8*bSR*)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*SR*,4*SR*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

TRK-100 (治験薬コード)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の吸湿性の粉末

(2) 溶解性

① 有効成分の 20°C における各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する量 (mL)	日局による溶解性用語
メタノール	0.8	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	1.1	溶けやすい
水	1.2	溶けやすい
ジエチルエーテル	>10000	ほとんど溶けない

② 各種 pH 溶媒に対する溶解度

(測定温度 : 37°C)

pH	溶解性 (mg/mL)
1.2 (日局溶出試験第 1 液)	0.35
4.0 (酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液)	0.56
6.8 (日局溶出試験第 2 液)	≥ 100

(3) 吸湿性

相対湿度 75%、25°C、24 時間保存において、重量増加は 22% であり、吸湿性が認められた。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.3

(6) 分配係数

中性～アルカリ性では水相に移行し、酸性では有機相に移行する。

(測定温度 : 25°C)

pH	3.0	5.0	7.0	9.0
1-オクタノール/水系	460	250	15	0.41

(7) その他の主な示性値

pH : 本品の水溶液の pH は 8.0～8.2 である。

吸光度 : $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (286nm) : 95～98 (メタノール)

旋光度 : 本品の水溶液 (1→200) は旋光性を示さない。

III. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

室温・室内光・密閉条件下では 36 カ月後でも規格内である。

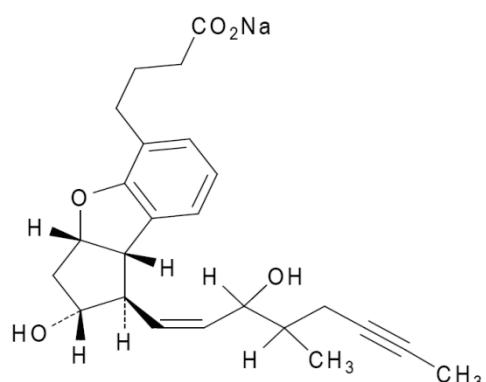
苛酷試験において、50°Cまでの温度条件下及び室内散乱光に対しては規格内であったが、湿度条件下で吸湿性が認められ、太陽光の条件下では分解が認められた。水溶液中においては熱に対しては規格内であったが、光及び酸性条件下で含量低下、分解物の生成*が認められた。

	試験条件			保存期間	保存形態	結 果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	室温	密閉	室内光	36 カ月	褐色ガラス瓶	規格内
苛酷試験	40°C	密閉	遮光	6 カ月	無色透明ガラス瓶	規格内
	50°C	密閉	遮光	3 カ月		規格内
	30°C	75%RH	遮光	3 カ月		3 日後外観は白色粉末からペースト状になり、3 カ月後には微黄色となった。分解物は認められなかった。
	30°C	84%RH	遮光	3 カ月	透明ガラス管	規格内
	室温	密閉	室内光	3 カ月		分解物の生成。
	外気温	密閉	太陽光	100 時間		
水溶液中	50°C	密閉	遮光	4 週	透明ガラス製アンプル	規格内
	室温	密閉	紫外線	60 分	石英試験管	含量は経時的に低下し、60 分後の残存率は 91% であった。
pH1.2	40°C	密閉	遮光	6 時間	無色透明ガラス瓶	含量は経時的に低下し、6 時間後の残存率は 94% であった。

測定項目：性状、分解物の確認試験、定量

*強制分解による生成物

cis-体 Na



光酸化分解物

光酸化分解物については、单一成分でなく、構造決定されていない。

III. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ベラプロストナトリウム」による。

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

(3)ナトリウム塩の定性反応

定量法

日局「ベラプロストナトリウム」による。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

色	形状	直径	厚さ	重量
白色～淡黄白色	  	6.2mm	2.8mm	83mg

(3) 識別コード

TR212 (本体及びPTP包装に表示)

(4) 製剤の物性

硬度 : 7kg

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1錠中 日局 ベラプロストナトリウム 20 μ g
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

光分解物及び熱分解物が混入する可能性がある。 (「III.2.有効成分の各種条件下における安定性」の項参照)

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

PTP 包装形態での長期保存試験において 40 カ月間規格内であった。苛酷試験において、湿度条件下で乾燥減量の増加が認められたが、熱、光に対しては規格内であった。また無包装状態での加速試験においても規格内であった。更に、PTP 包装と硬質ポリエチレン製瓶入り包装形態との相対比較試験において両包装形態間で安定性が同等であることが示された。

	試験条件			保存期間	保存形態	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	室温	密閉	室内光	40 カ月	PTP 包装	規格内
苛酷試験	40°C	密閉	遮光	3 カ月	褐色ガラス瓶	規格内
	50°C	密閉	遮光			規格内
	30°C	75%RH	遮光			乾燥減量に 2~3%の増加がみられたほか、規格内
	30°C	84%RH	遮光	3 カ月	透明ガラス瓶	
	室温	密閉	室内光			規格内
加速試験	外気温	密閉	太陽光			
	室温	—	遮光	6 カ月	無包装	乾燥減量に 1.9~2.0%の増加がみられたほか、規格内
	40°C	75%RH	遮光			乾燥減量に 3.0~3.5%の増加がみられたほか、規格内
相対比較試験	40°C	75%RH	遮光	4 カ月	PTP 包装	規格内
	40°C	75%RH	遮光		硬質ポリエチレン製瓶	規格内

測定項目：性状、定量、崩壊試験

参考測定項目：乾燥減量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

日局「ベラプロストナトリウム錠」による。

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、本品の 30 分間の溶出率は 85%以上である。

条件：回転数 50rpm

試験液 水 900mL

分析法 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

100錠 [10錠 (PTP) × 10] (内袋)、500錠 [10錠 (PTP) × 50] (内袋)、500錠 [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[PTP 包装]

PTP シート：表—ポリ塩化ビニル、裏—アルミニウム

内袋：ポリプロピレン、ポリエチレン

[バラ包装]

キャップ：ブリキ

パッキン：ポリエチレン

ボトル：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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

2. 効能又は効果に関する注意

5. 効能又は効果に関する注意

〈原発性肺高血圧症〉

- 5.1 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。
- 5.2 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。

(解説)

5.1 本剤の臨床効果について検討がなされた適応症での使用になるよう設定した。

5.2 経口剤である本剤と注射剤（エポプロステノール）との相互の位置づけを明らかにし、治療薬を選択するにあたっての判断の一助となるよう設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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120 μ g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60 μ g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增量する。增量する場合には、投与回数を1日3～4回とし、最高用量を1日180 μ gとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〉

慢性動脈閉塞症を対象とした初期第Ⅱ相試験では、第Ⅰ相試験の結果に基づいてベラプロストナトリウム錠1日量120 μ g（1回40 μ g、1日3回）を投与した。改善率と副作用発現率の結果から、投与量の検討を目的とした後期第Ⅱ相試験を、1日量120 μ g（1回40 μ g、1日3回）投与と、その公比1/2に相当する1日量60 μ g（1回20 μ g、1日3回）投与との2群比較として、封筒法にて実施した。

その結果、最終全般改善度の改善率は、120 μ g群で明らかに高い臨床効果を認めた。また、副作用は120 μ g群でみられたが、臨床応用上の問題はないと考えられた。更に有用度の判定において、有用以上の症例が120 μ g群で多かった。第Ⅰ相試験にて臨床検討は1日量150 μ g以下の投与量から開始するのが適切と判断されていることも踏まえ、臨床至適用量は1日量120 μ gが妥当であると結論された。

更にこのことは、ベラプロストナトリウム錠「1日量120 μ gを3回に分けて経口投与する」用法及び用量で実施したチクロピジン塩酸塩を対照薬とする二重盲検試験においても、最終全般改善度の改善率、概括安全度の安全率、有用率の成績から確認された。

なお、ベラプロストナトリウム錠1日量120 μ gと180 μ gの比較による一般臨床試験成績が報告されているが、最終全般改善度の改善率は両群間で差を認めなかった。しかし、副作用発現率は180 μ g群で高い値を認めた。

以上のことより、用法及び用量を(1)のとおり設定した。

V. 治療に関する項目

〈原発性肺高血圧症〉

原発性肺高血圧症患者では PGI₂ を用いた血管拡張療法に対する忍容性に個体差が存在することが知られているため、第Ⅱ相試験は、慢性動脈閉塞症に対する既承認用量の半量である 1 日 60 μ g から投与を開始し、120 μ g を経て 180 μ g まで漸次增量することとした。

原発性肺高血圧症では、可能な限り肺血管抵抗を下げる必要とされ、効果面での適量は疾患の性質から個々の患者別に調節せざるを得ず、平均的な用量-反応性をもとに用量を設定することは適切と考えられなかった。症例各々について、用量決定の過程を精査したところ、安全性に支障がない限り積極的に增量を行い、心血行動態、症状の改善を目指したことができ、原発性肺高血圧症の治療にあっては、副作用を許容できる範囲でなるべく高用量を投与・維持することが適切な使用方法であると考えられた。本試験における副作用の頻度と重症度から、新たに設定することになった 1 日用量 180 μ g は、十分適用可能な用量であると考えられた。

なお、用法及び用量を補足するものとして、「用法及び用量に関連する注意」の項に、本剤の用量を選択する際の注意事項について記載することとした。

用法を 1 日 3~4 回とすることについては、次のような経緯より設定した。

原発性肺高血圧症に対する第Ⅱ相試験計画における用法は、慢性動脈閉塞症の用法が 1 日 3 回とされたことに準じて設定した。その結果、上昇した全肺血管抵抗の減少、肺高血圧症に伴う心機能低下の改善等を認め、本用法での有効性が期待できると考えられた。

一方、本剤の肺血管拡張作用は用量依存的であると考えられることから、薬剤が血漿中から消失するに従ってその作用は減弱すると推定され、本剤の消失半減期が約 1 時間と比較的短いことを考慮すると、原発性肺高血圧症に対しては本剤をより頻回投与とすることで一層の有効性を得る可能性が期待できると考えられる。本剤の頻回投与の可能性を考えるために、投与回数に関し、治験以外での臨床報告を検討すると、実地医療の場では 1 日 4 回投与例があり、安全性上の問題は報告されておらず、また、4 回投与への切り替えにあたっては高用量投与による副作用の発現を回避する配慮が加味されているものと考えられた。

以上より、臨床試験で検討した 1 日 3 回投与とすることが妥当と考えられるものの、毎食後に加えて就寝前にも投与する等の 1 日 4 回投与等の実地臨床の事例も参考にし得るものと考えられることから、用法及び用量を設定した。

(「V.5.(3)用量反応探索試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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、增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。

(解説)

原発性肺高血圧症で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いる。従って、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し、增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。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 単回投与試験¹⁾

健康成人男子 32 名（延べ 49 名）を対象とし、25、50、100、200 μg をそれぞれ単回経口投与した試験において、用量依存的に顔面紅潮等の自覚症状が認められた。25、50 μg 群では大部分が軽度であったが、100 μg 群以上では中等度の症状が多く、200 μg 群では食欲不振、吐気、下痢等の消化器症状も認められた。

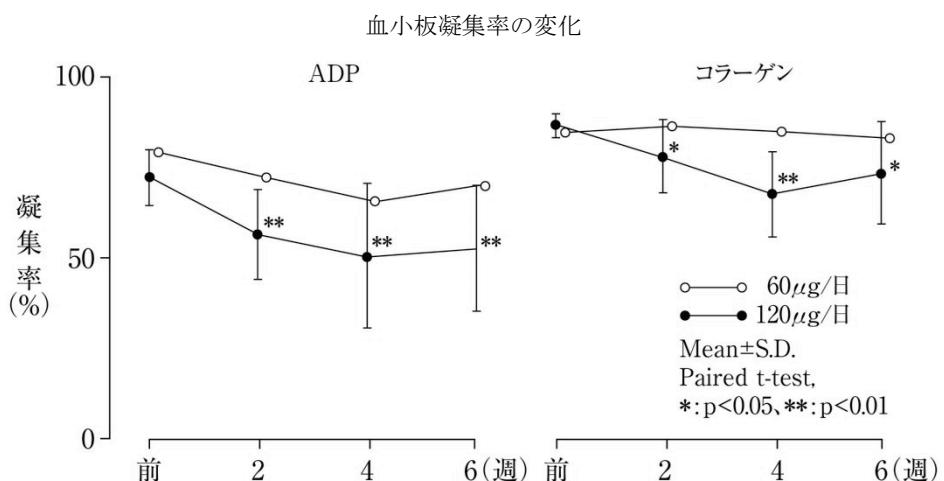
② 反復投与試験²⁾

健康成人男子 12 名を対象とし、1 回 25 μg 1 日 3 回（75 μg /日：6 例）、又は 1 回 50 μg 1 日 3 回（150 μg /日：6 例）をそれぞれ 10 日間連続経口投与した試験において、75 μg /日群の 5/6 例に、150 μg /日群の 6/6 例に顔面紅潮等の自覚症状が認められた。75 μg /日群では自覚症状の大部分が軽度で投与初期（第 1～2 日）にのみ認められたのに対し、150 μg /日群では全期間を通じて認められた症例が多く、頭重感、のぼせ感などは 150 μg /日群でのみ認められた。

2) 薬力学的試験

① 抗血小板作用

末梢循環障害患者 10 例において、本剤 120 μg /日の 6 週間連続経口投与により、ADP（アデノシン二リン酸）凝集及びコラーゲン凝集をいずれも有意に抑制した³⁾。



健康成人 12 例において、本剤 75、150 μg /日の 10 日間連続経口投与により、ADP、コラーゲン及びエピネフリンによる凝集を抑制した²⁾。

健康成人 8 例において、本剤 40 μg 単回経口投与により、血小板粘着能（コラーゲンプレート法）を有意に抑制した⁴⁾。

V. 治療に関する項目

②血管拡張・血流増加作用

健康成人及び慢性動脈閉塞症患者において、40 μg 単回経口投与により、皮膚血流量（レーザードップラー法）の増加が認められた⁵⁾。

皮膚血流量の投与前に対する変化率（%）

	投与前	30 分後	60 分後	120 分後	180 分後
慢性動脈閉塞症患者 (n=4)	100.0	160.2±30.6	167.8±32.4	173.4±59.0	216.1
健康成人 (n=4)	100.0	306.7±105.6	367.4±101.2	421.1±95.3	308.7±123.2

健康成人及び慢性動脈閉塞症患者において、40 μg 単回経口投与により、足背皮下における安静時経皮的酸素分圧の経時的な増加が認められた⁵⁾。

経皮的酸素分圧 (mmHg)

	投与前	30 分後	60 分後	120 分後	180 分後
慢性動脈閉塞症患者 (n=4)	82.8±25.2	85.8±23.1	85.8±23.7	93.0±34.0	126.5
健康成人 (n=4)	108.0±6.7	112.8±6.2	116.3±5.6	119.0±5.1	120.7±4.7

慢性動脈閉塞症患者 10 例において、40 μg 単回経口投与により、駆血回復時間を投与前 4.2±1.2 分から、投与後 2.9±0.9 分へと有意に短縮した⁶⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に対し、ベラプロストナトリウムとして食後 120 μg /日（分 3）。

原発性肺高血圧症に対し、ベラプロストナトリウムとして食後 60 μg /日（分 3）から開始し漸次增量。增量の場合 3~4 回/日、最高用量 180 μg /日とする。

(3) 用量反応探索試験

〔慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〕

四肢に虚血性潰瘍を有する慢性動脈閉塞症患者 81 例を対象に、封筒法により、本剤 1 回 20 μg 1 日 3 回（60 μg /日：42 例）、1 回 40 μg 1 日 3 回（120 μg /日：39 例）をそれぞれ 6 週間経口投与した比較試験において、最終全般改善度が中等度改善以上の改善率は 60 μg /日群で 52.8%、120 μg /日群で 65.7% であった。本剤の慢性動脈閉塞症に対する臨床至適用量は、臨床効果の面で 120 μg 群が優れ、また、副作用の発現率及び程度も臨床応用上問題とすべきものではなかつたことより、1 日用量 120 μg が適切であると判断された⁷⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に対し、ベラプロストナトリウムとして食後 120 μg /日（分 3）。

V. 治療に関する項目

[原発性肺高血圧症]

肺高血圧症患者を対象に、本剤を1日用量60 μ gから開始し、120 μ gを経て180 μ gまで漸次增量していく用量漸増法による多施設オープン試験を行った。原発性肺高血圧症の解析対象は22例であった。試験結果及び試験終了後の担当医師に行った面接調査結果により、原発性肺高血圧症に対する治療にあたっては、1日用量60 μ gから開始し副作用を許容できる範囲で高用量を投与・維持することが適切な使用方法であると考えられた⁸⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

[慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善]

慢性動脈閉塞症175例を対象に、二重盲検法により本剤1回40 μ g 1日3回(120 μ g/日:84例)又はチクロピジン塩酸塩(500mg/日:91例)をそれぞれ6週間投与した試験において、本剤の潰瘍、疼痛及び冷感の改善が認められた。

潰瘍の改善度

投与群	治癒又は著明縮小	縮小	やや縮小	不变	拡大	計	改善率(%)	検定	
								U	Fisher
BPS群	32	20	12	5	5	74	70.3	p=0.081	p=0.096
TIC群	28	17	12	10	12	79	57.0		

BPS:ベラプロストナトリウム錠 TIC:チクロピジン塩酸塩錠

自覚症状の改善度

症状*	投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	悪化	計	改善率(%)	検定	
									U	Fisher
安静時疼痛	BPS群	26	17	10	18	2	73	58.9	NS	p=0.072
	TIC群	20	13	18	21	4	76	43.4		
四肢冷感	BPS群	7	17	17	23	0	64	37.5	NS	NS
	TIC群	11	13	12	29	2	67	35.8		

BPS:ベラプロストナトリウム錠 TIC:チクロピジン塩酸塩錠

*: 症状なしを除く: 疼痛 (BPS群1例、TIC群3例)、冷感 (BPS群10例、TIC群12例)

本剤投与群の検討対象77例中12例(15.6%)、チクロピジン塩酸塩投与群では、86例中21例(24.4%)に副作用が認められた。このうち本剤投与群において、自覚症状を呈したものは、頭痛・胃部膨満感・食欲不振、息苦しさ、頭痛・顔面紅潮、顔面灼熱感、薬疹が各1例の計5例で、本剤の有する血管拡張作用に基づくと考えられるものが主体であり、いずれも特別な処置を必要とせず投与中ないし投与終了後に消失した。また臨床検査値の異常変動例は7例にみられたが投与中止に至った症例はなかった⁹⁾。

[原発性肺高血圧症]

該当資料なし

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

〔慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〕

慢性動脈閉塞症患者 29 例を対象に、本剤 1 回 $40\mu\text{g}$ 1 日 3 回 ($120\mu\text{g}$ /日) を原則 36 週間以上投与した試験において、長期投与による臨床効果の著明な変動及び長期投与に起因すると考えられるような副作用は認められなかつた¹⁰⁾。

〔原発性肺高血圧症〕

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

〔慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〕

該当しない

〔原発性肺高血圧症〕

1999 年 9 月から 2009 年 3 月までに 253 例を収集した。安全性解析対象症例 244 例のうち副作用は 57 例 (23.4%) に認められた（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）。有効性について、全般改善度の「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不变」、「悪化」、「判定不能」の 6 段階で判定し、「著明改善」、「中等度改善」を有効例として集計を行った結果、有効性解析対象症例 205 例の有効率は 16.6% であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

〔慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〕

該当しない

〔原発性肺高血圧症〕

承認条件「原発性肺高血圧症において可能な限り、再審査期間中の全投与症例を使用成績調査の対象とすること。なお、予後に関する成績も収集すること。」に基づき、原発性肺高血圧症を対象に本剤治療における副作用の発生状況、未知の副作用、安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因の把握を目的とし、生命予後観察を含めて、全例調査方式の使用成績調査を実施した。

V. 治療に関する項目

(7) その他

[慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善]

1日 120 μ g (分3)、6週間投与された臨床試験（二重盲検比較試験を含む）における潰瘍、安静時疼痛、四肢冷感などの症状に対する効果及び全般改善度は以下のとおりであり、中等度改善以上 63.9% (131例)、軽度改善以上 82.9% (170例) であった⁹⁾。

項目	症状別効果及び全般改善度						
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	悪化	計	改善率
潰瘍	59	46	30	16	13	164	64.0%
安静時疼痛	33	58	28	41	4	164	55.5%
四肢冷感	11	38	44	53	1	147	33.3%
全般改善度	63	68	39	27	8	205	63.9%

[原発性肺高血圧症]

多施設オープン臨床試験における心血行動態指標及び自他覚所見等に対する効果及び全般改善度は以下のとおりであり、中等度改善以上 38.1% (8例)、軽度改善以上 61.9% (13例) であった⁸⁾。

項目	症状別効果及び全般改善度						
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	悪化	計	改善率
心血行動態検査	7	2	4	6	1	20	45.0%
自覚症状及び 他覚所見	3	4	6	7	1	21	33.3%
全般改善度	4	4	5	7	1	21	38.1%

副作用発現頻度は、68.2% (15/22例) であった。主な副作用は、頭痛、ビリルビン上昇各 18.2% (4/22例)、LDH 上昇 13.6% (3/22例)、下痢、嘔気、食欲不振、顔面潮紅、 γ -GTP 上昇、BUN 上昇、トリグリセライド上昇各 9.1% (2/22例) 等であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

プロスタグランジン類縁体

アルプロスタジル (PGE₁)

リマプロストアルファデクス (PGE₁誘導体)

エポプロステノール (PGI₂)

トレプロスチニル (PGI₂誘導体)

セレキシパグ (IP 受容体作動薬)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：血小板、血管平滑筋¹¹⁾⁻¹⁵⁾

作用機序：プロスタサイクリンと同様に、ベラプロストナトリウムは血小板及び血管平滑筋のプロスタサイクリン受容体を介して、アデニレートシクラーゼを活性化し、細胞内 cAMP 濃度上昇、Ca²⁺流入抑制及びトロンボキサン A₂生成抑制等により、抗血小板作用、血管拡張作用等を示す¹¹⁾⁻¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗血小板作用

ADP 刺激によるヒト血小板凝集を抑制し、ヒト血小板凝集塊を解離し、その 50% 解離濃度 (IC₅₀) は、12.2±2.69nmol/L であった (in vitro)^{12)、16)}。

2) 血管拡張・血流増加作用

①PGF_{2α} で収縮させたイヌの大腸動脈、腸間膜動脈等、各種摘出動脈条片において、10⁻⁹～10⁻⁶mol/L で濃度依存的に弛緩作用を示した (in vitro)¹⁷⁾。

②K⁺で収縮させたイヌの大腸動脈、腸間膜動脈等、各種摘出動脈条片において、10⁻⁹～10⁻⁶mol/L で弛緩作用を示した (in vitro)¹⁷⁾。

③セロトニン及びフェニレフリンで収縮させたイヌ摘出肺動脈において、それぞれ 1nmol/L、10nmol/L から濃度依存的に弛緩作用を示した (in vitro)¹⁸⁾。

④イヌの大腸動脈及び腎動脈、冠動脈において、動脈内投与により血管床あたり、0.03μg から用量依存的な血流増加作用を示した (in vivo)⁵⁾。

3) 血管平滑筋細胞増殖抑制作用¹⁸⁾

血小板由来増殖因子 (PDGF) で刺激 (10ng/mL) したヒト肺動脈血管平滑筋細胞において、0.3～30nmol/L で細胞増殖を有意に抑制した (in vitro)。

VI. 薬効薬理に関する項目

4)病態モデルに対する作用

①慢性動脈閉塞症モデル¹⁹⁾

- i)電気刺激誘発ウサギ動脈血栓モデル（麻酔動物）において、30 μ g/kg 十二指腸内投与で大腿動脈血流量減少を完全に抑制した。
- ii)ラウリン酸誘発ラット後肢循環障害モデルにおいて、300 μ g/kg/日 7 日間連続経口投与で後肢の障害を有意に改善した。
- iii)エルゴタミンーエピネフリン誘発ラット尾循環障害モデルにおいて、10～300 μ g/kg/日 14 日間連続経口投与で壞死の進展を有意に抑制した。

②血栓症モデル

- i)大静脈結紮によるラット静脈血栓症モデルにおいて、100 μ g/kg で血栓形成を有意に抑制した²⁰⁾。
- ii)ラット動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制し、その 50% 抑制用量 (ED₅₀) は 0.46mg/kg であった¹¹⁾。

③皮膚潰瘍モデル

- 酢酸誘発ラット後肢皮膚潰瘍モデルにおいて、200 μ g/kg/日 15 日間連続経口投与で有意に治癒を促進した²¹⁾。

④肺高血圧症モデル

- i)モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデルにおいて、100 μ g/kg/日 2 週間連続経口投与で右室収縮期圧上昇を有意に抑制した¹⁸⁾。
- ii)モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデルにおいて、6 μ g/mL 3 週間飲水投与 (354±17 μ g/kg/日) で、肺血管中膜の筋性肥大を抑制し、肺動脈圧の上昇を有意に抑制した²²⁾。
- iii)モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデルにおいて、3 μ g/mL、6 μ g/mL それぞれ 1 週間飲水投与 (244±7 μ g/kg/日、415±19 μ g/kg/日) あるいは 3 週間飲水投与 (205±27 μ g/kg/日、354±17 μ g/kg/日) で、肺血管中膜筋性肥大を有意に抑制した²²⁾。
- iv)塞栓誘発ラット肺高血圧モデルにおいて、30、100 μ g/kg 十二指腸内投与で右室収縮期圧を有意に抑制した¹⁸⁾。
- v)トロンボキサンアゴニスト誘発イヌ肺高血圧モデルにおいて、100、300ng/kg/分（静脈内持続注入）で肺血管抵抗を低下させた。また、肺血管抵抗/体血管抵抗比を低下させ、体血管抵抗に比べて肺血管抵抗をより低下させた¹⁸⁾。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

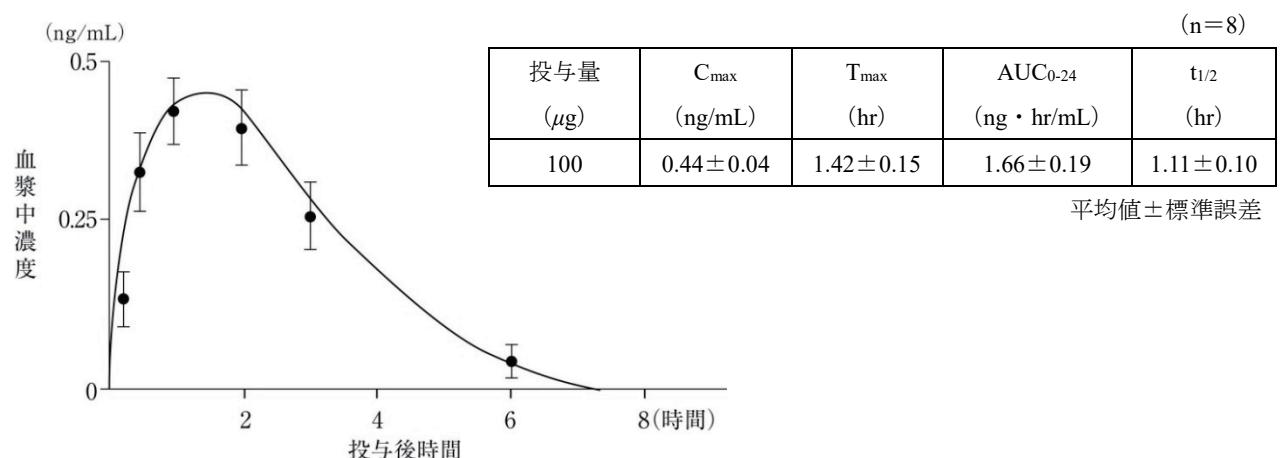
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人に、ベラプロストナトリウム $50\mu\text{g}$ を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度の値は検出限界 (0.1ng/mL) 以下の値が多く、解析を控えた。

①ベラプロストナトリウム $100\mu\text{g}$ を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後約 1.4 時間で最高値に達し、その値は 0.44ng/mL であり、消失半減期は約 1.1 時間であった¹⁾。



②健康成人に本剤 $40\mu\text{g}$ を食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった²³⁾。

ベラプロストナトリウム通常錠単回投与時の薬物動態パラメーター

(n=12)

BPS 通常錠投与量	C_{\max} (pg/mL)	T_{\max} (hr)	AUC_{0-6} (pg · hr/mL)
$40\mu\text{g}$	228.4 ± 94.6	1.3 ± 0.6	462 ± 144

BPS : ベラプロストナトリウム

平均値土標準偏差

<参考>

健康成人にベラプロストナトリウム徐放錠 $120\mu\text{g}$ 又は $180\mu\text{g}$ を食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった²⁴⁾。

(n=12)

BPS 徐放錠投与量	C_{\max} (pg/mL)	T_{\max} (hr)	AUC_{0-48} (pg · hr/mL)	MRT_{0-48} (hr)
$120\mu\text{g}$	178.5 ± 74.3	3.2 ± 1.0	$1,076 \pm 322$	8.38 ± 2.69
$180\mu\text{g}$	264.5 ± 112.9	3.9 ± 1.1	$1,989 \pm 847$	10.70 ± 1.60

BPS : ベラプロストナトリウム MRT : 平均滞留時間

平均値土標準偏差

VII. 薬物動態に関する項目

2)反復投与²⁾

健康成人 12 例においてベラプロストナトリウム 50 μ g を 1 日 3 回 10 日間連続経口投与すると、最高血漿中濃度は 0.3 ~ 0.5ng/mL であった。初日から最終日における各日初回投与後 1 時間における血漿中未変化体濃度解析の結果、濃度の上昇は認められず、反復投与による蓄積性は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に対し、ベラプロストナトリウムとして食後 120 μ g/日 (分 3)。原発性肺高血圧症に対し、ベラプロストナトリウムとして食後 60 μ g/日 (分 3) から開始し漸次增量。增量の場合 3~4 回/日、最高用量 180 μ g/日とする。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1)食事の影響

健康成人 12 例においてベラプロストナトリウム 50 μ g を 1 日 3 回 10 日間連続経口投与すると、空腹時投与の初日朝食前と、食後投与の最終日朝食後の薬物動態を比較したところ未変化体濃度の推移に著明な相違は認めなかったもの、空腹時投与では食後投与に比べ C_{max} は少し高くなり、 T_{max} は少し早まった²⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に対し、ベラプロストナトリウムとして食後 120 μ g/日 (分 3)。原発性肺高血圧症に対し、ベラプロストナトリウムとして食後 60 μ g/日 (分 3) から開始し漸次增量。增量の場合 3~4 回/日、最高用量 180 μ g/日とする。

2)併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

＜参考＞（ラット）²⁵⁾

In situ 下、Wistar 系雄性ラットの胃、十二指腸及び空腸の 3 カ所のループ内に一定量の ³H-ベラプロストナトリウム（0.05mg ベラプロストナトリウム/0.5mL/ループ）を注入し、注入後 1 時間における各ループからの吸収率を測定したところ、胃における吸収率は約 16% であったが、十二指腸及び空腸の両ループにおける吸収率は 83～86% と良好であった。

また、Wistar 系ラットにおける経口及び静脈内投与後の AUC₀₋₂₄ の比較からも、吸収は良好であると判断された。

5. 分布

(1) 血液-脳閥門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤閥門通過性

該当資料なし

＜参考＞（ラット）²⁵⁾

Wistar 系妊娠ラット（妊娠末期）に ³H-ベラプロストナトリウムを 1 回 0.25mg/kg の用量で経口投与したときの分布は非妊娠雌と本質的な差を認めなかった。投与後 1 時間の羊膜及び胎盤の放射能は母獣の血液レベルとほぼ同等であったが、胎仔の肝臓に検出される放射能はきわめて低いものであり、投与後 24 時間にはほとんど検出されなかった。器官形成期の分布も同様であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞（ラット）²⁵⁾

Wistar 系授乳期ラット（出産 2 週目）に ³H-ベラプロストナトリウムを 1 回 0.2mg/kg の用量で経口投与したとき、投与後 2 時間までの乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度より低く、以降は血漿中放射能濃度に平行して消失した。

(4) 體液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット) ²⁵⁾

Wistar 系雄性ラットに ³H-ベラプロストナトリウムを 1mg/kg の用量で経口投与したとき、血液を含めほとんどの組織中放射能濃度は速やかにピークに達した。その後、徐々に減少し、投与後 24 時間には大半の放射能が体内から消失した。投与後 4 時間までは肝臓に投与放射能量の約 8~9% が分布した。次いで腎臓のレベルが高かったが、肝臓濃度の約 1/5 であった。ACI/N 系雄性ラット (有色) に ³H-ベラプロストナトリウムを 1 回 0.25mg/kg の用量で経口投与したとき、メラニン含有組織 (網膜、毛根、内耳など) への分布像は観察されなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

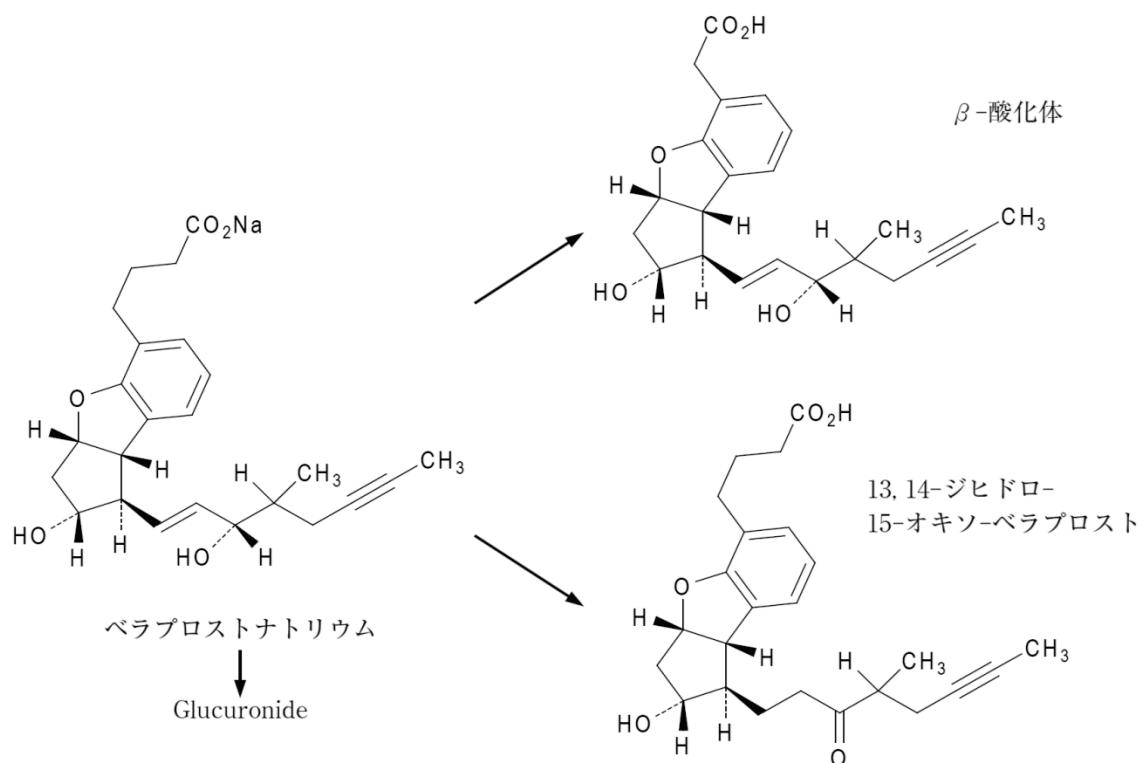
ヒト血清：約 90% (*in vitro*) ²⁶⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

[代謝部位] 主として肝臓で代謝されると推定される ²⁷⁾。

[代謝経路] ベラプロストナトリウムはヒトにおいて主に β -酸化、15 位水酸基の酸化と 13 位二重結合の水素化、グルクロン酸抱合により代謝された ¹⁾。



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ベラプロストナトリウムは、CYP2C8 によって添加量の約 3% とわずかに代謝されたが (*in vitro*)、他の CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、4A11) では代謝されなかつた (*in vitro*)。CYP 分子種 (1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4) のいずれに対しても阻害を認めず (*in vitro*)、また、CYP 分子種 (1A2、2C9、2C19、3A4) のいずれに対しても、その活性を誘導しなかつた (*in vitro*)²⁸⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主代謝物である β -酸化体は、ベラプロストナトリウムと比較すると、ごく弱い血小板凝集抑制作用と血管拡張作用を示した²⁹⁾。

7. 排泄

健康成人 12 例にベラプロストナトリウム 50 μ g を単回経口投与したときの 24 時間後までの尿中未変化体排泄量は 2.8 μ g であり、 β -酸化体は 5.4 μ g であった。未変化体及び β -酸化体は、グルクロロン酸抱合体としても排泄される。なお、排泄量における遊離体の割合はそれぞれ 14%、70% であった¹⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に対し、ベラプロストナトリウムとして食後 120 μ g/日 (分 3)。原発性肺高血圧症に対し、ベラプロストナトリウムとして食後 60 μ g/日 (分 3) から開始し漸次增量。增量の場合 3~4 回/日、最高用量 180 μ g/日とする。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

腎機能正常者、中等度腎機能障害患者及び高度腎機能障害患者を対象に本剤 40 μ g を食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであり、腎機能正常者と比較し、高度腎機能障害患者で AUC₀₋₂₄ が増加する傾向が認められた³⁰⁾。

	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)
腎機能正常者 (Scr< 1.3mg/dL)	141.28±76.98	2.77±1.50	1.46±0.30*	404.15±185.75
中等度腎機能障害患者 (1.3≤Scr< 2.5mg/dL)	132.33±85.70	2.02±0.85	1.27±0.62	308.18±117.71
高度腎機能障害患者 (Scr≥2.5mg/dL)	148.55±60.13	3.15±2.16	1.55±0.39*	682.83±189.27

Scr : 血清クレアチニン

n=8 (* : n=7)、平均値±標準偏差

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。〕

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

2.1 本剤は抗血小板作用（血小板凝集抑制作用、血小板粘着抑制作用）を有していることから、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）に本剤を投与することにより出血を増大するおそれがあるため、禁忌として設定した。

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性については、本剤の安全性が確立していないことから、禁忌として設定した（「VIII.6.(5) 妊婦」の項参照）。

3. 効能又は効果に関する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

（効能共通）

8.1 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。

（原発性肺高血圧症）

8.2 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、用法・用量が異なることに注意すること。

8.3 「ケアロード 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。[16.1.1 参照]

（解説）

8.1 自動車運転等に関する注意喚起の必要性を検討した結果、本剤において意識障害等の副作用があらわれることがあるため、自動車運転等の危険を伴う機械操作に従事する際の注意を重要な基本的注意として設定した。

8.2 本剤は「原発性肺高血圧症」の効能又は効果を有しており、一方、「ケアロード LA 錠 60μg」、「ベラサス LA 錠 60μg」（ベラプロストナトリウム徐放錠）は共に「肺動脈性肺高血圧症」の効能又は効果を有している。

本剤と「ケアロード LA 錠 60μg」、「ベラサス LA 錠 60μg」（ベラプロストナトリウム徐放錠）では原発性肺高血圧症における用法・用量、1錠あたりのベラプロストナトリウム含量、生物学的利用率が異なる。従って、誤使用を防ぐため重要な基本的注意として設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.3 本剤は「原発性肺高血圧症」の効能又は効果を有しており、一方、「ケアロード LA 錠 60μg」、「ベラサス LA 錠 60μg」（ベラプロストナトリウム徐放錠）は共に「肺動脈性肺高血圧症」の効能又は効果を有しているため、ベラプロストナトリウム徐放錠から本剤への切り替えが行われる場合もあると予想される。

ベラプロストナトリウム徐放錠の作用は、120μg 投与後 12 時間程度持続する。また、反復投与時における初回投与時の相対的生物学的利用率は、本剤を 100%としたとき、ベラプロストナトリウム徐放錠ではベラプロストナトリウムとして 59%、ベラプロストナトリウム活性体である BPS-314d として 68%であり³¹⁾、ベラプロストナトリウム徐放錠と同用量の本剤に切り替えることにより過量投与に繋がる可能性がある。

従って、ベラプロストナトリウム徐放錠から本剤へ切り替える場合には、ベラプロストナトリウム徐放錠最終投与時から 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（「VII.薬物動態に関する項目」の項参照）。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 月経期間中の患者

出血傾向を助長するおそれがある。

9.1.2 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。

（解説）

9.1.1 本剤は抗血小板作用（血小板凝集抑制作用、血小板粘着抑制作用）を有しており、月経期間中の患者に本剤を投与することにより出血傾向を助長するおそれがあることから、設定した。

月経期間中の患者に本剤を投与する際には、慎重に投与すること。

9.1.2 本剤は抗血小板作用（血小板凝集抑制作用、血小板粘着抑制作用）を有しており、出血傾向並びにその素因のある患者に本剤を投与することにより出血傾向を助長するおそれがあることから、設定した。

出血傾向並びにその素因のある患者に本剤を投与する際には、慎重に投与すること。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎機能障害（血清クレアチニン 2.5mg/dL 以上）のある患者

曝露量（AUC）が増加するおそれがある。[16.6.1 参照]

（解説）

市販後に実施した臨床試験において、高度の腎機能障害患者では腎機能正常者と比較し、本剤の曝露量（AUC₀₋₂₄ 値）が増加する傾向が認められたことから、設定した。

高度の腎機能障害のある患者に本剤を投与する際には、慎重に投与すること（「VII.10.特定の背景を有する患者」の項参照）。

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.2 参照]

(解説)

妊娠又は妊娠している可能性のある女性への使用経験がないことから設定した。

なお、ラット（0.08、0.4、2.0mg/kg/日；経口投与）の妊娠前及び妊娠初期投与試験において、繁殖成績や受胎能力及び胎児の子宮内発育において毒性学的変化は認められなかった³²⁾。ラット（0.08、0.4、2.0mg/kg/日；経口投与）及びウサギ（0.04、0.2、1.0mg/kg/日；経口投与）の器官形成期投与試験において、胚・胎児致死作用及び催奇形性作用は認められなかった^{33)、34)}。ラット（0.08、0.4、2.0mg/kg/日；経口投与）の周産期及び授乳期投与試験において、母動物の哺育能低下による発育不良が認められたが、それ以外には、次世代への影響は認められなかった³⁵⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(解説)

ラットで乳汁中への移行が報告されていることから設定した。

なお、Wistar系授乳期ラット（出産2週目）に³H-ベラプロストナトリウムを1回0.2mg/kgの用量で経口投与したとき、投与後2時間までの乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度より低く、以降は血漿中放射能濃度に平行して消失した²⁵⁾。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者では肝機能、腎機能などの生理機能が低下していることが多いため設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリン 等	出血傾向を助長することがある。	相互に作用を増強することがある。
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		
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)} エンドセリン受容体拮抗剤 ボセンタン	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。	相互に作用を増強することが考えられる。

注) 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。

(解説)

■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）

本剤は血小板凝集抑制作用を有しているため、これらの薬剤と併用した場合には相互に作用を増強することにより出血傾向を助長する可能性があることから、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）及び血栓溶解剤（ウロキナーゼ等）を併用注意として設定した。

本剤とこれらの薬剤を併用する際は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの薬剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

■プロスタグランジン I₂ 製剤（エポプロステノール、ベラプロスト）、エンドセリン受容体拮抗剤（ボセンタン）

エポプロステノールはプロスタグランジン I₂ 製剤であり薬理作用が本剤と類似しており、血圧を低下させる作用を有している。エンドセリン受容体拮抗剤は作用機序が異なるが、同様に血圧を低下させる作用を有している。また、ベラプロストについては、「ドルナー錠 20μg」、「プロサイリン錠 20」等のベラプロストナトリウム通常錠が「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」の適応に対して使用されることがある。これらの薬剤と併用した場合には相互に作用を増強することにより血圧低下を助長するおそれがあることから、プロスタグランジン I₂ 製剤（エポプロステノール、ベラプロスト）及びエンドセリン受容体拮抗剤（ボセンタン）を併用注意として設定した。本剤とこれらの薬剤を併用する際は、血圧を十分に観察するなど注意しながら投与すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血傾向（頻度不明）

脳出血、消化管出血、肺出血、眼底出血があらわれることがある。

11.1.2 ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）

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すること。

11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）

11.1.4 肝機能障害（頻度不明）

黄疸や著しいAST、ALTの上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.5 狹心症（頻度不明）

11.1.6 心筋梗塞（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
出血傾向				出血傾向、皮下出血、鼻出血
血液			貧血、白血球增多	好酸球增多、血小板減少、白血球減少
過敏症			発疹、湿疹、そう痒	蕁麻疹、紅斑
精神・神経系	頭痛		眠気、ふらつき	めまい、立ちくらみ、もうろう状態、しびれ感、振戦、不眠、浮遊感
消化器系		下痢、嘔気、食欲不振、腹痛	嘔吐、口渴、胃不快感	上腹部痛、胃潰瘍、胃障害、胸やけ
肝臓		AST上昇、ALT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		トリグリセライド上昇	倦怠感、疼痛、関節痛、息苦しさ、耳鳴、発汗、冷汗	浮腫、胸部不快感、胸痛、発熱、熱感、頭痛、気分不良、背部痛、頸部痛、脱毛、咳嗽、筋痛、脱力感

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1)本剤の慢性動脈閉塞症における副作用発現頻度は以下のとおりである。

慢性動脈閉塞症における副作用発現状況一覧表

項目	調査の種類	承認時迄の調査	使用成績調査及び長期追跡調査 ^{注)}	合計
調査症例数		512	7,003	7,515
副作用等の発現症例数		118	252	370
副作用等の発現件数		193	332	525
副作用等の発現症例率		23.05%	3.60%	4.92%
副作用等の種類			副作用等の種類別発現症例数及び件数(%)	
皮膚・皮膚付属器障害		9例(1.76)	17例(0.24)	26例(0.35)
湿疹		2(0.39)	1(0.01)	3(0.04)
蕁麻疹		0	1(0.01)	1(0.01)
蕁麻疹様発疹		0	1(0.01)	1(0.01)
かゆみ		0	1(0.01)	1(0.01)
瘙痒感		1(0.20)	2(0.03)	3(0.04)
皮膚瘙痒症		0	1(0.01)	1(0.01)
寝汗		0	1(0.01)	1(0.01)
発汗		1(0.20)	1(0.01)	2(0.03)
冷汗		2(0.39)	0	2(0.03)
発疹		2(0.39)	9(0.13)	11(0.15)
皮疹		0	2(0.03)	2(0.03)
薬疹		1(0.20)	0	1(0.01)
ふけ		1(0.20)	0	1(0.01)
筋・骨格系障害		1例(0.20)	0例	1例(0.01)
関節痛		1(0.20)	0	1(0.01)
中枢・末梢神経系障害		21例(4.10)	88例(1.26)	109例(1.45)
肩こり		0	1(0.01)	1(0.01)
酩酊感		0	1(0.01)	1(0.01)
もうろう状態		0	3(0.04)	3(0.04)
四肢熱感		0	2(0.03)	2(0.03)
ふるえ		0	1(0.01)	1(0.01)
頭痛		19(3.71)	62(0.89)	81(1.08)
頭重感		2(0.39)	9(0.13)	11(0.15)
しびれ感		0	2(0.03)	2(0.03)
めまい		0	8(0.11)	8(0.11)
立ちくらみ		0	2(0.03)	2(0.03)
ふらつき感		0	3(0.04)	3(0.04)
ふらふら感		0	2(0.03)	2(0.03)
視覚障害		1例(0.20)	3例(0.04)	4例(0.05)
霧視感		1(0.20)	0	1(0.01)
眼底出血		0	1(0.01)	1(0.01)
硝子体出血		0	1(0.01)	1(0.01)
眼球出血		0	1(0.01)	1(0.01)
聴覚・前庭障害		0例	1例(0.01)	1例(0.01)
耳鳴		0	1(0.01)	1(0.01)
精神障害		3例(0.59)	0例	3例(0.04)
眠気		3(0.59)	0	3(0.04)

注) ドルナー錠 20 μ g 及び同一成分薬で共同開発品のプロサイリン錠 20 の副作用を集計したものである。

(調査期間：1992年1月21日～1998年1月20日)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

慢性動脈閉塞症における副作用発現状況一覧表（つづき）

副作用等の種類	調査の種類	承認時迄の調査	使用成績調査及び 長期追跡調査 ^{注)}	合 計
		副作用等の種類別発現症例数及び件数（%）		
消化管障害		27 例 (5.27)	55 例 (0.79)	82 例 (1.09)
胃潰瘍		0	1 (0.01)	1 (0.01)
消化管出血		0	3 (0.04)	3 (0.04)
嘔気		7 (1.37)	9 (0.13)	16 (0.21)
悪心		1 (0.20)	2 (0.03)	3 (0.04)
吐き気		0	1 (0.01)	1 (0.01)
嘔吐		2 (0.39)	4 (0.06)	6 (0.08)
口角炎		0	1 (0.01)	1 (0.01)
下痢		11 (2.15)	18 (0.26)	29 (0.39)
口渴		1 (0.20)	1 (0.01)	2 (0.03)
歯肉出血		0	1 (0.01)	1 (0.01)
胃膨満		1 (0.20)	0	1 (0.01)
胸やけ		0	2 (0.03)	2 (0.03)
食欲不振		5 (0.98)	4 (0.06)	9 (0.12)
腹痛		5 (0.98)	3 (0.04)	8 (0.11)
胃不快感		0	4 (0.06)	4 (0.05)
胃痛		0	1 (0.01)	1 (0.01)
心窓部不快感		0	1 (0.01)	1 (0.01)
心窓部痛		0	1 (0.01)	1 (0.01)
便秘		0	2 (0.03)	2 (0.03)
鼓腸		0	1 (0.01)	1 (0.01)
腹鳴		1 (0.20)	0	1 (0.01)
下血		0	1 (0.01)	1 (0.01)
排便回数増加		0	2 (0.03)	2 (0.03)
胃腸障害		5 (0.98)	0	5 (0.07)
肝臓・胆管系障害		13 例 (2.54)	10 例 (0.14)	23 例 (0.31)
肝機能障害		0	3 (0.04)	3 (0.04)
肝機能障害の増悪		0	1 (0.01)	1 (0.01)
血清 AST (GOT) 上昇		6 (1.17)	4 (0.06)	10 (0.13)
血清 ALT (GPT) 上昇		8 (1.56)	3 (0.04)	11 (0.15)
血清ビリルビン上昇		1 (0.20)	0	1 (0.01)
トランスアミナーゼ値上昇		0	1 (0.01)	1 (0.01)
γ -GTP 上昇		6 (1.17)	2 (0.03)	8 (0.11)
代謝・栄養障害		21 例 (4.10)	9 例 (0.13)	30 例 (0.40)
AI-P 上昇		2 (0.39)	0	2 (0.03)
LDH 上昇		2 (0.39)	0	2 (0.03)
血清 LDH 上昇		0	2 (0.03)	2 (0.03)
血清カリウム上昇		1 (0.20)	0	1 (0.01)
血清コレステロール上昇		0	3 (0.04)	3 (0.04)
血中コレステロール減少		1 (0.20)	0	1 (0.01)
トリグリセライド低下		2 (0.39)	1 (0.01)	3 (0.04)
HDL 上昇		1 (0.20)	0	1 (0.01)
トリグリセライド上昇		13 (2.54)	3 (0.04)	16 (0.21)
HDL コレステロール低下		3 (0.59)	1 (0.01)	4 (0.05)
内分泌障害		0 例	1 例 (0.01)	1 例 (0.01)
女性型乳房		0	1 (0.01)	1 (0.01)

注) ドルナー錠 20 μ g 及び同一成分薬で共同開発品のプロサイリジン錠 20 の副作用を集計したものである。

(調査期間：1992年1月21日～1998年1月20日)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

慢性動脈閉塞症における副作用発現状況一覧表（つづき）

副作用等の種類	調査の種類	承認時迄の調査	使用成績調査及び 長期追跡調査 ^{注)}	合 計
		副作用等の種類別発現症例数及び件数（%）		
心・血管障害（一般）	0 例	2 例 (0.03)	2 例 (0.03)	
意識喪失	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
血圧低下	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
心拍数・心リズム障害	4 例 (0.78)	13 例 (0.19)	17 例 (0.23)	
動悸	4 (0.78)	12 (0.17)	16 (0.21)	
頻脈	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
血管（心臓外）障害	0 例	9 例 (0.13)	9 例 (0.12)	
潮紅（フラッシング）	0	4 (0.06)	4 (0.05)	
顔面発赤	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
全身発赤	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
発赤	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
毛細血管拡張症	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
下肢冷感	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
呼吸器系障害	1 例 (0.20)	2 例 (0.03)	3 例 (0.04)	
息切れ	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
息苦しい	1 (0.20)	1 (0.01)	2 (0.03)	
赤血球障害	3 例 (0.59)	4 例 (0.06)	7 例 (0.09)	
赤血球増加症	1 (0.20)	0	1 (0.01)	
貧血	0	3 (0.04)	3 (0.04)	
ヘマトクリット値減少	2 (0.39)	0	2 (0.03)	
ヘモグロビン減少	2 (0.39)	0	2 (0.03)	
赤血球減少症	2 (0.39)	0	2 (0.03)	
ヘマトクリット値増加	1 (0.20)	1 (0.01)	2 (0.03)	
白血球・網内系障害	1 例 (0.20)	4 例 (0.06)	5 例 (0.07)	
好酸球增多症	0	3 (0.04)	3 (0.04)	
白血球增多症	1 (0.20)	1 (0.01)	2 (0.03)	
血小板・出血凝血障害	1 例 (0.20)	6 例 (0.09)	7 例 (0.09)	
血小板増加	1 (0.20)	0	1 (0.01)	
血小板增多症	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
紫斑病	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
脳出血	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
皮下出血斑	0	4 (0.06)	4 (0.05)	
泌尿器系障害	6 例 (1.17)	3 例 (0.04)	9 例 (0.12)	
血尿	1 (0.20)	1 (0.01)	2 (0.03)	
蛋白尿	1 (0.20)	0	1 (0.01)	
BUN 上昇	4 (0.78)	2 (0.03)	6 (0.08)	
女性生殖（器）障害	1 例 (0.20)	0 例	1 例 (0.01)	
経血量過多	1 (0.20)	0	1 (0.01)	

注) ドルナー錠 20μg 及び同一成分薬で共同開発品のプロサイリン錠 20 の副作用を集計したものである。

(調査期間：1992年1月21日～1998年1月20日)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

慢性動脈閉塞症における副作用発現状況一覧表（つづき）

副作用等の種類	調査の種類	承認時迄の調査	使用成績調査及び 長期追跡調査 ^{注)}	合 計
		副作用等の種類別発現症例数及び件数（%）		
一般的全身障害	46 例 (8.98)	75 例 (1.07)	121 例 (1.61)	
顔面浮腫	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
胸部圧迫感	0	3 (0.04)	3 (0.04)	
疼痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
ヒリヒリ感	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
発熱	0	2 (0.03)	2 (0.03)	
微熱	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
倦怠感	2 (0.39)	0	2 (0.03)	
気分不良	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
全身倦怠感	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
ほてり	16 (3.13)	6 (0.09)	22 (0.29)	
下腿ほてり感	0	2 (0.03)	2 (0.03)	
顔のほてり	0	12 (0.17)	12 (0.16)	
顔面潮紅	26 (5.08)	34 (0.49)	60 (0.80)	
顔面熱感	0	2 (0.03)	2 (0.03)	
四肢灼熱感	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
のぼせ感	6 (1.17)	4 (0.06)	10 (0.13)	
下肢浮腫	0	2 (0.03)	2 (0.03)	
下腿浮腫	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
熱感	0	4 (0.06)	4 (0.05)	
出血性炎症性浮腫	0	1 (0.01)	1 (0.01)	

注) ドルナー錠 20 μ g 及び同一成分薬で共同開発品のプロサイリン錠 20 の副作用を集計したものである。

(調査期間：1992年1月21日～1998年1月20日)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2)本剤の原発性肺高血圧症における副作用発現頻度は以下のとおりである。

原発性肺高血圧症における副作用発現状況一覧表

項目	調査の種類	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注)}	合計
調査症例数		40	244	284
副作用等の発現症例数		24	57	81
副作用等の発現件数		65	113	178
副作用等の発現症例率		60.00%	23.36%	28.52%
副作用等の種類*		副作用等の種類別発現症例数及び件数（%）**		
感染症及び寄生虫症	0例	1例 (0.41)	1例 (0.35)	
急性胃腸炎	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
血液及びリンパ系障害	0例	2例 (0.82)	2例 (0.70)	
貧血	0	2 (0.82)	2 (0.70)	
代謝及び栄養障害	2例 (5.00)	3例 (1.23)	5例 (1.76)	
食欲不振	2 (5.00)	0	2 (0.70)	
痛風	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
高尿酸血症	0	2 (0.82)	2 (0.70)	
高脂血症	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
神経系障害	10例 (25.00)	20例 (8.20)	30例 (10.56)	
頭部ふらつき感	1 (2.50)	3 (1.23)	4 (1.41)	
頭蓋内出血	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
頭重	1 (2.50)	0	1 (0.35)	
頭痛	9 (22.50)	14 (5.74)	23 (8.10)	
頭重感	0	2 (0.82)	2 (0.70)	
手指のしびれ感	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
四肢のしびれ感	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
失神発作	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
失神	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
眼障害	0例	3例 (1.23)	3例 (1.06)	
複視	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
眼痛	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
眼充血	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
眼球結膜充血	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
耳及び迷路障害	1例 (2.50)	1例 (0.41)	2例 (0.70)	
耳鳴	1 (2.50)	0	1 (0.35)	
回転性めまい	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
心臓障害	1例 (2.50)	5例 (2.05)	6例 (2.11)	
心不全増悪	0	1 (0.41)	1 (0.35)	
動悸	1 (2.50)	3 (1.23)	4 (1.41)	
頻脈	0	1 (0.41)	1 (0.35)	

注) ドルナーゼ 20μg 及び同一成分薬で共同開発品のプロサイリジン錠 20 の副作用を集計したものである。

(調査期間：1999年9月22日～2009年9月21日)

*：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.12.0）」に基づき、器官別大分類ごとに分類し、更に、下層語を記載した。

**：器官別大分類は副作用等の発現症例数（副作用等の発現症例率）、下層語は副作用等の発現件数（副作用等の発現件率）を示す。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

原発性肺高血圧症における副作用発現状況一覧表（つづき）

調査の種類	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注)}	合計
	副作用等の種類別発現症例数及び件数（%） ^{**}		
血管障害	7 例 (17.50)	14 例 (5.74)	21 例 (7.39)
動脈痙攣	0	1 (0.41)	1 (0.35)
顔面潮紅	2 (5.00)	4 (1.64)	6 (2.11)
潮紅	1 (2.50)	1 (0.41)	2 (0.70)
低血圧	0	1 (0.41)	1 (0.35)
四肢冷感	0	1 (0.41)	1 (0.35)
ほてり感	0	2 (0.82)	2 (0.70)
顔面のほてり	2 (5.00)	2 (0.82)	4 (1.41)
ほてり	2 (5.00)	4 (1.64)	6 (2.11)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0 例	7 例 (2.87)	7 例 (2.46)
鼻出血	0	3 (1.23)	3 (1.06)
喀血	0	4 (1.64)	4 (1.41)
血痰	0	1 (0.41)	1 (0.35)
胃腸障害	5 例 (12.50)	9 例 (3.69)	14 例 (4.93)
胃不快感	0	3 (1.23)	3 (1.06)
腹痛	1 (2.50)	0	1 (0.35)
心窓部痛	1 (2.50)	0	1 (0.35)
右季肋部痛	0	1 (0.41)	1 (0.35)
下痢	2 (5.00)	2 (0.82)	4 (1.41)
軟便	1 (2.50)	0	1 (0.35)
胸やけ	0	1 (0.41)	1 (0.35)
腸炎	0	1 (0.41)	1 (0.35)
吐き気	1 (2.50)	0	1 (0.35)
悪心	0	1 (0.41)	1 (0.35)
嘔気	2 (5.00)	2 (0.82)	4 (1.41)
肝胆道系障害	0 例	7 例 (2.87)	7 例 (2.46)
胆石	0	1 (0.41)	1 (0.35)
肝機能異常	0	1 (0.41)	1 (0.35)
肝機能障害	0	4 (1.64)	4 (1.41)
肝障害	0	1 (0.41)	1 (0.35)
皮膚及び皮下組織障害	2 例 (5.00)	2 例 (0.82)	4 例 (1.41)
寝汗	0	1 (0.41)	1 (0.35)
そう痒	1 (2.50)	1 (0.41)	2 (0.70)
発疹	1 (2.50)	0	1 (0.35)
全身性皮疹	1 (2.50)	0	1 (0.35)
筋骨格系及び結合組織障害	0 例	4 例 (1.64)	4 例 (1.41)
右膝痛	0	1 (0.41)	1 (0.35)
関節痛	0	1 (0.41)	1 (0.35)
頸関節痛	0	1 (0.41)	1 (0.35)
四肢痛	0	1 (0.41)	1 (0.35)
頸痛	0	1 (0.41)	1 (0.35)

注) ドルナ一錠 20 μ g 及び同一成分薬で共同開発品のプロサイリン錠 20 の副作用を集計したものである。

(調査期間：1999年9月22日～2009年9月21日)

*：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.12.0）」に基づき、器官別大分類ごとに分類し、更に、下層語を記載した。

**：器官別大分類は副作用等の発現症例数（副作用等の発現症例率）、下層語は副作用等の発現件数（副作用等の発現件数率）を示す。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

原発性肺高血圧症における副作用発現状況一覧表（つづき）

調査の種類 副作用等の種類*	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注)}	合計
	副作用等の種類別発現症例数及び件数（%）**		
先天性、家族性及び遺伝性障害 肺動脈静脈瘻	0 例 0	1 例 (0.41) 1 (0.41)	1 例 (0.35) 1 (0.35)
全身障害及び投与局所様態	0 例	7 例 (2.87)	7 例 (2.46)
胸痛	0	2 (0.82)	2 (0.70)
熱感	0	1 (0.41)	1 (0.35)
全身倦怠	0	1 (0.41)	1 (0.35)
倦怠感	0	3 (1.23)	3 (1.06)
発熱	0	1 (0.41)	1 (0.35)
突然死	0	1 (0.41)	1 (0.35)
臨床検査	11 例 (27.50)	8 例 (3.28)	19 例 (6.69)
GPT 増加	1 (2.50)	3 (1.23)	4 (1.41)
GOT 増加	1 (2.50)	4 (1.64)	5 (1.76)
直接ビリルビン増加	3 (7.50)	0	3 (1.06)
総ビリルビン増加	4 (10.00)	0	4 (1.41)
クロール減少	1 (2.50)	0	1 (0.35)
クロール値増加	1 (2.50)	0	1 (0.35)
総コレステロール増加	1 (2.50)	0	1 (0.35)
クレアチニン増加	1 (2.50)	0	1 (0.35)
LDH 増加	5 (12.50)	0	5 (1.76)
トリグリセリド増加	2 (5.00)	0	2 (0.70)
トリグリセリド高値	1 (2.50)	0	1 (0.35)
BUN 増加	2 (5.00)	1 (0.41)	3 (1.06)
尿酸増加	1 (2.50)	0	1 (0.35)
GGTP 増加	2 (5.00)	0	2 (0.70)
ヘマトクリット値低下	1 (2.50)	0	1 (0.35)
ヘモグロビン減少	1 (2.50)	0	1 (0.35)
血小板減少	0	2 (0.82)	2 (0.70)
総蛋白減少	2 (5.00)	0	2 (0.70)
プロトロンビン時間延長	0	1 (0.41)	1 (0.35)
赤血球数減少	1 (2.50)	0	1 (0.35)
白血球減少	0	1 (0.41)	1 (0.35)
ALP 増加	1 (2.50)	1 (0.41)	2 (0.70)

注) ドルナー錠 20μg 及び同一成分薬で共同開発品のプロサイリソル錠 20 の副作用を集計したものである。

(調査期間：1999年9月22日～2009年9月21日)

*：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.12.0）」に基づき、器官別大分類ごとに分類し、更に、下層語を記載した。

**：器官別大分類は副作用等の発現症例数（副作用等の発現症例率）、下層語は副作用等の発現件数（副作用等の発現件数率）を示す。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3)本剤の使用成績調査（慢性動脈閉塞症）における患者背景別副作用発現頻度は以下のとおりである。

ドルナ一錠 20μg 使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度（慢性動脈閉塞症再審査終了時の集計）

要 因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率 (%)	
使用理由	閉塞性動脈硬化症	2,660	105	3.95	
	閉塞性血栓血管炎	185	7	3.78	
	その他	180	7	3.89	
性 別	男	2,038	83	4.07	
	女	987	36	3.65	
患者年齢 (歳)	18～29	15	0	0.00	
	30～39	29	4	13.79	
	40～49	172	12	6.98	
	50～59	429	19	4.43	
	60～69	945	35	3.70	
	70～99	1,433	48	3.35	
	未記載	2	1	50.00	
一日平均投与量 (μg)	20≤～≤60	902	16	1.77	
	60<～≤80	78	17	21.79	
	80<～≤120	2,036	86	4.22	
	120<～≤180	9	0	0.00	
併用薬剤（有無）		あり	2,548	101	
		なし	477	18	
合併症（有無）		あり	2,313	89	
		なし	705	30	
		不明	7	0	
合併症 (種類)	高脂血症	あり	543	25	
		なし	2,475	94	
	糖尿病	あり	913	30	
		なし	2,105	89	
	高血圧	あり	1,198	44	
		なし	1,820	75	
	腎機能障害	あり	112	5	
		なし	2,906	114	
	肝機能障害	あり	69	4	
		なし	2,949	115	
特異体質（有無）		あり	44	5	
		なし	2,980	114	
		未記載	1	0	
投与前重症度		軽症	1,477	49	
		中等症	1,256	54	
		重症	284	16	
		未記載	8	0	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4)本剤の使用成績調査（原発性肺高血圧症）における患者背景別副作用発現頻度は以下のとおりである。

ドルナ一錠 20μg 使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度（原発性肺高血圧症再審査終了時の集計）

要 因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率 (%)
使用理由	原発性肺高血圧症	235	57	24.26
	その他	9	0	0.00
性別	男	83	21	25.30
	女	161	36	22.36
患者年齢 (歳)	0	10	1	10.00
	1～9	34	5	14.71
	10～19	34	12	35.29
	20～29	35	10	28.57
	30～39	44	8	18.18
	40～49	29	5	17.24
	50～59	27	9	33.33
	60～69	16	4	25.00
	70～	15	3	20.00
	～≤ 60	65	9	13.85
一日平均投与量 (μg)	60＜～≤ 120	104	29	27.88
	120＜～≤ 180	63	17	26.98
	180＜～	11	1	9.09
	不明	1	1	100.00
	前治療薬剤 (有無)	あり	149	37
		なし	95	20
併用薬剤 (有無)	あり	240	57	23.75
	なし	4	0	0.00
酸素吸入併用 (有無)	あり	193	42	21.76
	なし	51	15	29.41
合併症 (有無)	あり	152	37	24.34
	なし	92	29	21.74
既往歴 (有無)	あり	75	14	18.67
	なし	166	43	25.90
	不明	3	0	0.00
アレルギー 特異体質 (有無)	あり	28	8	28.57
	なし	213	49	23.00
	不明	3	0	0.00
投与前重症度	軽症	38	8	21.05
	中等症	117	26	22.22
	重症	85	23	27.06
	未記載	4	0	0.00
罹病期間 (年)	～≤ 1	106	25	23.58
	1＜～≤ 2	33	7	21.21
	2＜～≤ 5	41	12	29.27
	5＜～≤ 10	26	7	26.92
	10＜～	27	5	18.52
	不明	11	1	9.09
喫煙歴 (有無)	あり	49	14	28.57
	なし	189	43	22.75
	不明	6	0	0.00

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

一般的留意事項として記載した。

本剤は PTP (Press Through Package) 包装の仕様になっているので、日薬連第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起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ので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

慢性動脈閉塞症において本剤を 1 日 180 μ g 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。

(解説)

ベラプロストナトリウム錠 1 日量 120 μ g と 180 μ g の比較による一般臨床試験成績が報告されているが、最終全般改善度の改善率は両群間で差を認めなかった。しかし、副作用発現率は 180 μ g 群で高い値を認めた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に対し、ベラプロストナトリウムとして食後 120 μ g/日（分 3）。

原発性肺高血圧症に対し、ベラプロストナトリウムとして食後 60 μ g/日（分 3）から開始し漸次增量。增量の場合 3~4 回/日、最高用量 180 μ g/日とする。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

一般薬理作用として、中枢神経系、摘出平滑筋及び自律神経系、呼吸・循環器系、消化器系、体性神経系及び骨格筋、血液等に対する作用を検討した。

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2)安全性薬理試験

1)中枢神経系に対する作用³⁶⁾

- ①0.3mg/kg 以上 (マウス・経口投与) で皮膚の紅潮、更に增量により鎮静症状が認められた。
- ②0.3mg/kg 以上 (マウス・経口投与) で自発運動が抑制された。
- ③3mg/kg 以上 (マウス・経口投与) で睡眠延長が認められた。
- ④10mg/kg (マウス・経口投与) で協調運動抑制、筋弛緩及び抗痙攣作用が認められた。
- ⑤1mg/kg 以上 (マウス・経口投与) で鎮痛作用が認められた。
- ⑥1mg/kg 以上 (マウス・経口投与) で群居毒性の増強作用が認められたが、脳室内投与では増強作用が認められなかつたことから中枢作用によるものではないと思われる。
- ⑦0.3mg/kg 以上 (マウス・経口投与)、1mg/kg 以上 (ウサギ・経口投与) で正常体温を低下させた。
- ⑧1mg/kg (ウサギ・静脈内投与) で脳波に変化が認められた。

2)平滑筋及び自律神経に対する作用³⁷⁾

- ①摘出した気管 (モルモット) を弛緩し、心房 (モルモット) において心拍数をわずかに増加し、大動脈 (ウサギ)、胃 (ラット) 及び回腸 (モルモット) を収縮させた。これらの作用は PGI₂ あるいは PGE₁ と類似の作用であったが、弱いものであった。
- ②0.1～10mg/kg (マウス・経口投与) で瞳孔に影響はなかった。
- ③0.1～1mg/kg (麻酔ラット・経口投与) で妊娠子宫の収縮は認められなかった。

3)呼吸・循環に対する作用³⁷⁾

- ①1mg/kg 以上 (ラット・経口投与)、0.3mg/kg 以上 (イヌ・経口投与) で血圧を低下させたが、ウサギでは 0.3mg/kg (経口投与) で影響はなかった。
- ②0.1mg/kg 以上 (ラット・経口投与)、0.3mg/kg (ウサギ・経口投与) で反射性頻脈と血漿レニン活性上昇が認められたが、イヌでは 0.03～0.3mg/kg (経口投与) で心拍数に変化はなかった。
- ③0.1μg/kg 以上 (麻酔ラット・静脈内投与)、0.3μg/kg 以上 (麻酔イヌ・静脈内投与) で血圧を用量依存的に低下させたが、心拍数には影響を与えたなかった。PGI₂の静脈内投与でも同様な作用であった。

4)消化器に対する作用³⁷⁾

- ①0.003mg/kg 以上 (麻酔ラット・静脈内投与) で胃運動を抑制した。
- ②0.3mg/kg 以上 (ラット・十二指腸内投与) で胃酸分泌を抑制した。
- ③0.3mg/kg 以上 (マウス・経口投与) で小腸輸送能を抑制した。
- ④胆汁分泌 (麻酔ラット・経口投与)、回腸運動 (麻酔ラット・静脈内投与) への影響は軽微であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

5) 体性神経及び骨格筋に対する作用³⁷⁾

0.1mg/kg (麻酔ラット・静脈内投与) で脊髄反射に軽度の変化が認められた。

6) 血液に対する作用³⁷⁾

1mg/kg 以上 (マウス・経口投与) で抗血小板作用に起因すると考えられる出血時間の延長が認められた。

(3) その他の薬理試験

1) 0.3mg/kg 以上 (ラット・経口投与) で抗利尿作用を示した³⁷⁾。

2) 10、100nmol/L (ヒト・*in vitro*) で、homocysteine あるいは glucose などによる臍帯静脈内皮細胞障害に対して、生存細胞数の減少を抑制した³⁸⁾。

3) 24nmol/L 以上 (ラット・*in vitro*)、0.2mg/kg 以上 (ラット・経口投与) 7 日間連続投与で洗浄赤血球のフィルター通過能を改善した²⁰⁾。

4) 0.06mg/kg (ラット・経口投与) 7 日間連続投与で大腿動脈ポリエチレン管閉塞による血液粘度上昇を抑制した²⁰⁾。

5) 0.1～0.3μg/kg (ラット・静脈内投与) で、後肢大腿部氷冷により減弱した脈波の回復を促進した³⁹⁾。

6) 0.1μg/kg 以上 (イヌ・大腿動脈内投与) で腰部交感神経電気刺激により減少した後肢血流を用量依存的に回復させた³⁹⁾。

7) 10nmol/L 以上 (ラット・*in vitro*) で FMLP (*N*-ホルミルメチオニルロイシルフェニルアラニン) による白血球遊走を抑制した⁴⁰⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)

動物	投与経路		経口		静脈内		皮下	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス (ddY) ⁴¹⁾	48.3	37.0	54.5	20.7	54.7	26.7		
ラット (Wistar) ⁴¹⁾	15.4	11.6	17.7	12.8	12.7	7.4		
イヌ (Beagle) ⁴²⁾	5、10、20 で死亡例なし		20～40	20～40	—	—		

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける 3 カ月間反復経口投与毒性試験 (0.04、0.2、1、5mg/kg/日) において、0.2mg/kg/日以上で自発運動の抑制、紅潮等が認められ、無影響量は 0.04mg/kg/日と推察された⁴³⁾。

2) イヌにおける 3 カ月間反復経口投与毒性試験 (0.025、0.25、2.5mg/kg/日) において、0.25mg/kg/日以上で鎮静、嘔吐、血便、下痢等が認められ、無影響量は 0.025mg/kg/日と推察された。

なお、各試験において投与終了時に認められた変化は、休薬により回復した⁴²⁾。

3) ラットにおける 12 カ月間反復経口投与毒性試験 (0.01、0.1、1mg/kg/日) において、0.1mg/kg/日以上で四肢、耳介及び鼻端の紅潮等が認められ、無影響量は 0.01mg/kg/日と推察された⁴⁴⁾。

4) イヌにおける 12 カ月間反復経口投与毒性試験 (0.025、0.25、2.5mg/kg/日) において、3 カ月間反復経口投与毒性試験と同様の症状が認められ、無影響量は 0.025mg/kg/日と推察された⁴⁵⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験 (*in vitro*⁴⁶、*in vivo*) において何ら異常は認められなかった。

(4) がん原性試験

癌原性試験 (ラット⁴⁷、マウス⁴⁸) 及び発癌プロモーション試験 (ラット)⁴⁹において何ら異常は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット (0.08、0.4、2.0mg/kg/日；経口投与) の妊娠前及び妊娠初期投与試験における無影響量は、一般毒性学的指標に対して雄で 0.08mg/kg/日、雌で 0.4mg/kg/日、親動物の生殖能に対して雌雄とも 2.0mg/kg/日、胎児の発生については 0.4mg/kg/日と推察された。繁殖成績や受胎能力及び胎児の子宮内発育において毒性学的变化は認められなかった³²。

2) ラット (0.08、0.4、2.0mg/kg/日；経口投与) の器官形成期投与試験における無影響量は、母動物で 0.4mg/kg/日、胎児及び産児で 2.0mg/kg/日と推察された³³。

3) ウサギ (0.04、0.2、1.0mg/kg/日；経口投与) の器官形成期投与試験における無影響量は、母動物で 0.2mg/kg/日、胎児で 1.0mg/kg/日と推察された。胚・胎児致死作用及び催奇形性作用は認められなかった³⁴。

4) ラット (0.08、0.4、2.0mg/kg/日；経口投与) の周産期及び授乳期投与試験における無影響量は、母動物及び産児とともに 0.4mg/kg/日と推察された。母動物の哺育能低下による発育不良が認められたが、それ以外には、次世代への影響は認められなかった³⁵。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

身体依存性試験 (ラット)⁵⁰、抗原性試験 (ラット、モルモット)⁵¹において何ら異常は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ドルナ一錠 20 μ g 効薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：ベラプロストナトリウム 毒薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

通常錠：プロサイリン錠 20（科研製薬）
徐放錠：ケアロード LA 錠 60 μ g（トーアエイヨー/東レ）、ベラサス LA 錠 60 μ g（科研製薬）

同効薬：

〔慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〕
サルボグレラート塩酸塩、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール等
〔原発性肺高血圧症〕
エボプロステノールナトリウム、ボセンタン水和物、アンブリセンタン、シルデナフィル、タadalafil、イロプロスト、セレキシパグ、トレプロスチニル、マシテンタン、リオシグアト

7. 国際誕生年月日

1992年1月21日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ドルナ一錠 20 μ g	1992年1月21日	20400AMZ00047000	1992年4月17日	1992年4月17日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

年月日：1999年9月22日

内容：「原発性肺高血圧症」の効能・効果の追加

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〔慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〕

再審査結果公表年月日：1999年3月3日

内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

〔原発性肺高血圧症〕

再審査結果公表年月日：2012年12月19日

内容：薬事法第14条第2項3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

〔慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〕

6年：1992年1月21日～1998年1月20日（終了）

〔原発性肺高血圧症〕

10年：1999年9月22日～2009年9月21日（終了）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」（厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付）とその一部改正（厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付）により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ドルナ一錠 20μg	3399005F1021	3399005F1021	108182403	613390023

14. 保険給付上の注意

閉塞性血栓血管炎（TAO）及び原発性肺高血圧症は、特定疾患治療研究事業の対象疾患とされており、各都道府県から特定疾患医療受給者証の交付を受けている患者に対しては、難病医療費の公費負担制度が適用される。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 加藤 隆一 他 : 臨床薬理. 1989 ; 20(3) : 515-527
- 2) 加藤 隆一 他 : 臨床薬理. 1989 ; 20(3) : 529-539
- 3) 勝村 達喜 他 : 新薬と臨牀. 1989 ; 38(9) : 1401-1406
- 4) 池田 康夫 他 : 現代医療. 1992 ; 24(特) : 141-146
- 5) 木村 忠広 他 : 脈管学. 1992 ; 32(4) : 327-331
- 6) 勝村 達喜 他 : 血管. 1989 ; 12(4) : 195-199
- 7) 阪口 周吉 他 : 診療と新薬. 1989 ; 26(9) : 1498-1515
- 8) 国枝 武義 他 : 臨牀と研究. 1997 ; 74(10) : 2611-2629
- 9) 阪口 周吉 他 : 臨牀と研究. 1990 ; 67(2) : 575-584
- 10) 田辺 達三 他 : 現代医療. 1992 ; 24(特) : 159
- 11) 西尾 伸太郎 他 : 日本薬理学雑誌. 1989 ; 94(6) : 351-361
- 12) Nishio, S. et al. : Japan. J. Pharmacol. 1988 ; 47(1) : 1-10
- 13) Umetsu, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1989 ; 39(1) : 68-73 (PMID: 2541730)
- 14) Kajikawa, N. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1989 ; 39(4) : 495-499 (PMID: 2665758)
- 15) Umetsu, T. et al. : Japan. J. Pharmacol. 1987 ; 43(1) : 81-90 (PMID: 3553683)
- 16) 安納 重康 他 : 血栓と循環. 2001 ; 9(3) : 298-302
- 17) Akiba, T. et al. : Br. J. Pharmacol. 1986 ; 89(4) : 703-711 (PMID: 3101928)
- 18) 車谷 元 他 : 血栓と循環. 1999 ; 7(2) : 185-196
- 19) Murai, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1989 ; 39(8) : 856-859 (PMID: 2510741)
- 20) 平野 哲也 他 : 日本血栓止血学会誌. 1990 ; 1(2) : 94-105
- 21) Nishio, S. et al. : Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 1989 ; 64(3) : 381-393 (PMID: 2675230)
- 22) 結城 秀樹 他 : 血栓と循環. 2001 ; 9(3) : 293-297
- 23) 社内資料 : 健康成人男子における第Ⅰ相臨床試験－1日2回反復投与試験－
- 24) 社内資料 : 健康成人男子における第Ⅰ相臨床試験－単回投与試験 : 食事の影響－
- 25) 弓削 卓郎 他 : 薬物動態. 1989 ; 4(6) : 727-742
- 26) 社内資料 : Beraprost Sodium (BPS) の血清蛋白結合率および血球移行率
- 27) 弓削 卓郎 他 : 薬物動態. 1989 ; 4(6) : 743-753
- 28) Fukazawa, T. et al. : 薬学雑誌. 2008 ; 128(10) : 1459-1465
- 29) 社内資料 : Beraprost Sodium 代謝物の抗血小板作用及び血管拡張作用
- 30) 社内資料 : 腎機能正常者及び腎機能障害患者における薬物動態
- 31) 社内資料 : 健康成人男子における第Ⅰ相臨床試験－1日2回反復投与試験－ (ケアロードLA錠60 μ g : 2007年10月19日承認、CTD2.7.6)
- 32) 加藤 育雄 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3595
- 33) 中村 公章 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3613-3631
- 34) 松原 徹典 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3633-3639
- 35) 松原 徹典 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3641-3658
- 36) Murata, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1989 ; 39(8) : 860-866 (PMID: 2510742)
- 37) Murata, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1989 ; 39(8) : 867-876 (PMID: 2510743)
- 38) Sakai, A. et al. : Life Sciences. 1990 ; 47(8) : 711-719 (PMID: 2119471)
- 39) Nishio, S. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1989 ; 39(10) : 1229-1234 (PMID: 2514691)

X I . 文献

- 40) Kainoh, M. et al. : Biochem. Pharmacol. 1990 ; 39(3) : 477-483 (PMID: 2154985)
- 41) 伊藤 亮 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3383-3392
- 42) 保坂 一彦 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3456
- 43) 斎藤 勝弘 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3412
- 44) 中村 俊之 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3527
- 45) 市野 正美 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3561
- 46) 吉田 純一 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3679-3685
- 47) 落合 忍仁 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3706
- 48) 細川 常通 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3687-3705
- 49) 倉田 靖 他 : 日本毒科学会誌. 1989 ; (Sup. I) : 1-39
- 50) 中村 満利子 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3659-3669
- 51) 永田平 良一 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3670-3678

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【4. 効能又は効果】

- 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

【6. 用法及び用量】

〈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120 μ g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60 μ g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增量する。增量する場合には、投与回数を1日3～4回とし、最高用量を1日180 μ gとする。

国名	販売名/会社名	発売年月	剤形/含量	効能又は効果	用法及び用量
韓国	Berasil Jeil Pharmaceutical Co., Ltd.	1997年10月	錠剤 1錠中 20 μ g	慢性動脈閉塞症 (バージャー氏病、 閉塞性動脈硬化症、 糖尿病性末梢血管病 症等)に伴う潰瘍、疼 痛、冷えの改善	通常、成人には、ベラプロストナト リウムとして1日120 μ g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60 μ g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 がら漸次增量する。增量する場合に は、投与回数を1日3～4回とし、最 高用量を1日180 μ gとする。
タイ	Dorner Astellas Pharma (Thailand) Co., Ltd.	2001年8月	錠剤 1錠中 20 μ g	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120 μ g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60 μ g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 がら漸次增量する。增量する場合に は、投与回数を1日3～4回とし、最 高用量を1日180 μ gとする。

X II. 参考資料

国名	販売名/会社名	発売年月	剤形/含量	効能又は効果	用法及び用量
中国	Dorner 深圳万楽薬業有限公司	2004年11月	錠剤 1錠中 20 μ g	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、間歇性跛行、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40 μ gを1日3回、食後に経口投与する。
インドネシア	Dorner PT. Astellas Pharma Indonesia	2006年12月	錠剤 1錠中 20 μ g	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120 μ g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60 μ g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增量する。增量する場合には、投与回数を1日3~4回とし、最高用量を1日180 μ gとする。

(2022年4月現在)

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

該当資料なし

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

