

## 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



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錠中日局ベラプロストナトリウム 20 $\mu$ g
一般名	和名：ベラプロストナトリウム（JAN） 洋名：Beraprost sodium（JAN） beraprost（INN）
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：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス： <a href="https://www.kaken.co.jp/">https://www.kaken.co.jp/</a>

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－

## 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/ivakuSearch/>）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、随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「XII. 参考資料」、 「XIII. 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・表現には薬機法の広告規則や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、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ない。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を活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。

(2020年4月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	10. 容器・包装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(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	7
(1) 承認条件	2	(2) 包装	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
6. RMP の概要	2	(4) 容器の材質	8
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	8
1. 販売名	3	12. その他	8
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	9
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	9
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	9
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(3) ステム	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	10
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	10
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2) 臨床薬理試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 用量反応探索試験	10
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験	10
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	11
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	11
(2) 溶解性	4	(7) その他	12
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	13
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	13
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	16
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移	16
1. 剤形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	16
(1) 剤形の区別	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	16
(2) 製剤の外観及び性状	6	(3) 中毒域	17
(3) 識別コード	6	(4) 食事・併用薬の影響	17
(4) 製剤の物性	6	2. 薬物速度論的パラメータ	17
(5) その他	6	(1) 解析方法	17
2. 製剤の組成	6	(2) 吸収速度定数	18
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(3) 消失速度定数	18
(2) 電解質等の濃度	6	(4) クリアランス	18
(3) 熱量	6	(5) 分布容積	18
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) その他	18
4. 力価	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		

4. 吸 収	18	(2) 非臨床試験に基づく情報	31
5. 分 布	18	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	32
(1) 血液－脳関門通過性	18	1. 薬理試験	32
(2) 血液－胎盤関門通過性	18	(1) 薬効薬理試験	32
(3) 乳汁への移行性	18	(2) 安全性薬理試験	32
(4) 髄液への移行性	19	(3) その他の薬理試験	32
(5) その他の組織への移行性	19	2. 毒性試験	33
(6) 血漿蛋白結合率	19	(1) 単回投与毒性試験	33
6. 代 謝	19	(2) 反復投与毒性試験	33
(1) 代謝部位及び代謝経路	19	(3) 遺伝毒性試験	34
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の 分子種、寄与率	19	(4) がん原生試験	34
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20	(5) 生殖発生毒性試験	34
(4) 代謝物の活性の有無及び 活性比、存在比率	20	(6) 局所刺激性試験	34
7. 排 泄	20	(7) その他の特殊毒性	35
(1) 排泄部位及び経路	20	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	36
(2) 排泄率	20	1. 規制区分	36
(3) 排泄速度	20	2. 有効期間	36
8. トランスポーターに関する情報	21	3. 包装状態での貯法	36
9. 透析等による除去率	21	4. 取扱い上の注意点	36
10. 特定の背景を有する患者	21	5. 患者向け資材	36
11. その他	21	6. 同一成分・同効薬	36
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	22	7. 国際誕生年月日	36
1. 警告内容とその理由	22	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	36
2. 禁忌内容とその理由	22	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	37
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22	11. 再審査期間	37
5. 重要な基本的注意とその理由	22	12. 投薬期間制限に関する情報	37
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23	13. 各種コード	37
(1) 合併症・既往歴等のある患者	23	14. 保険給付上の注意	37
(2) 腎機能障害患者	23	<b>XI. 文 献</b>	38
(3) 肝機能障害患者	23	1. 引用文献	38
(4) 生殖能を有するもの	23	2. その他の参考文献	39
(5) 妊婦	23	<b>XII. 参考資料</b>	40
(6) 授乳婦	23	1. 主な外国での発売状況	40
(7) 小児等	23	2. 海外における臨床支援情報	41
(8) 高齢者	23	<b>XIII. 備 考</b>	42
7. 相互作用	24	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	42
(1) 併用禁忌とその理由	24	(1) 粉碎	42
(2) 併用注意とその理由	24	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	42
8. 副作用	24	2. その他の関連資料	42
(1) 重大な副作用と初期症状	24	(1) 患者向け説明用資材	42
(2) その他の副作用	25	(2) GS1 コード	42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31		
10. 過量投与	31		
11. 適用上の注意	31		
12. その他の注意	31		
(1) 臨床使用に基づく情報	31		

## 略語表

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BPS	Beraprost Sodium	ベラプロストナトリウム
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
PG	Prostagrandin	プロスタグランジン
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
t <sub>1/2</sub>	Elimination half life	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

プロサイリン<sup>®</sup>錠 20 は、科研製薬株式会社及び東レ株式会社による基礎的・臨床的共同研究をもとに開発された化学的に安定な経口プロスタグランジン (PG) I<sub>2</sub> (プロスタサイクリン) 誘導体制剤である。本剤は抗血小板作用及び末梢血管拡張作用・末梢血流増加作用に優れ、臨床的には慢性動脈閉塞症に伴う虚血性潰瘍、疼痛及び冷感に対し改善効果を示すことが確認され、1992 年 1 月に承認を得た。

さらに、原発性肺高血圧症に対し、肺血管拡張作用、肺血管中膜の筋性肥大抑制作用、抗血栓作用により、症状の進展・増悪を抑制することが示され、1999 年 9 月効能追加された。

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、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 項各号 (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 改正日本薬局方に収載された。

## 2. 製品の治療学的特性

- 1) 血小板凝集能及び粘着能抑制作用を示す (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)。
- 2) 末梢循環障害において血管拡張による血流改善作用を示す (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)。
- 3) 血管平滑筋の増殖抑制作用を示す (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)。
- 4) 慢性動脈閉塞症に対する臨床試験において、虚血性潰瘍の改善度、最終全般改善度とも、高い改善率が認められた (「V. 治療に関する項目」参照)。
- 5) 肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させ、肺循環を改善する (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)。
- 6) 原発性肺高血圧症に対する臨床試験において、心行動態を改善した (「V. 治療に関する項目」参照)。
- 7) 重大な副作用として出血傾向、ショック、湿疹、意識消失等が報告されている (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)。

## 3. 製品の製剤学的特性

世界初の経口剤として開発された、化学的に安定な新規の PGI<sub>2</sub> 誘導体である。

## 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料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	-
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	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	-

(2022 年 4 月時点)

## 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〉

1999年9月効能・効果追加承認取得時、以下の条件が付されたが、特定使用成績調査（全例調査）の実施により253症例のデータを集積し承認条件を満たしたことから、2012年12月承認条件が解除となった。

「原発性肺高血圧症については、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。」

### (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

プロサイリン<sup>®</sup>錠 20

#### (2) 洋名

PROCYLIN<sup>®</sup> Tablets 20

#### (3) 名称の由来

プロスタサイクリン (プロスタグランジン I<sub>2</sub>) 誘導体

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ベラプロストナトリウム (JAN)

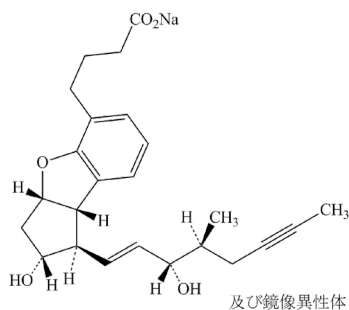
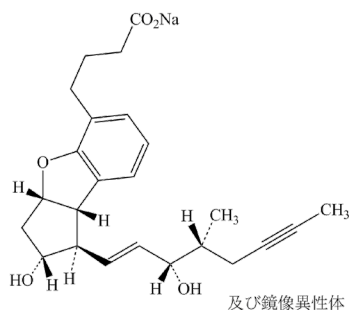
#### (2) 洋名 (命名法)

Beraprost Sodium (JAN)、beraprost (INN)

#### (3) ステム

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：C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NaO<sub>5</sub>

分子量：420.47

### 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-hydroxyl-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-hydroxyl-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

略号：BPS

治験成分記号：TRK-100

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

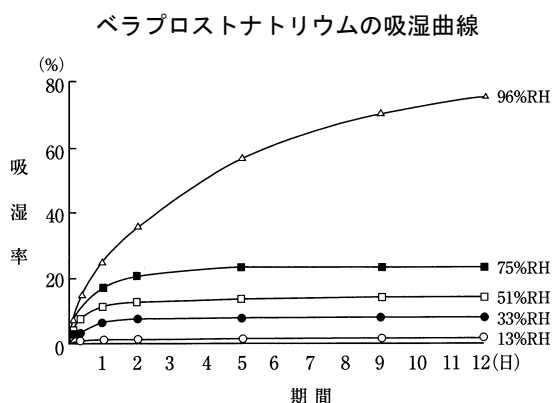
##### (2) 溶解性

溶 媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	1mL未満	極めて溶けやすい
水、エタノール (99.5)	1mL以上10mL未満	溶けやすい

##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

25℃、相対湿度 13%、33%、51%、75%、96%の一定湿度に保った容器中に 12 日間保存し、吸湿率を測定した結果、本品の吸湿性は極めて大きかった。



##### (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℃)

pH	3.0	5.0	7.0	9.0
1-オクタノール/水系	460	250	15	0.41
クロロホルム/水系	76	26	0.48	0.01

##### (7) その他の主な示性値

pH：本品の水溶液 (1→10) 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。

## 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 ヶ月後でも変化がなく、規格内であった。

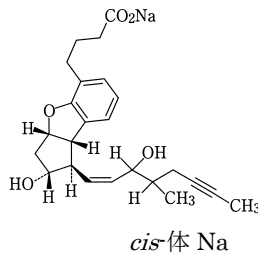
苛酷試験において、湿度 75%及び 84%の両条件下で吸湿性が認められ、太陽光の条件下では分解が認められた。

水溶液中において、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。

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温、室内光	42 ヶ月	褐色ガラス瓶 (密閉)	規格内
苛酷試験	40℃、遮光	6 ヶ月	無色透明ガラス瓶 (密閉)	規格内
	50℃、遮光	3 ヶ月		規格内
	30℃、75%RH、遮光	3 ヶ月	無色透明ガラス瓶 (開放)	3 日後外観は白色粉末からペースト状になり、3 箇月後には微黄色となった。
	30℃、84%RH、遮光	3 ヶ月		
	室温、室内光	3 ヶ月	透明ガラス管 (密閉)	規格内
	外気温、太陽光	100 時間		わずかな分解物の生成
水溶液中	50℃、遮光	4 週	透明ガラス製アンプル (密閉)	規格内
	室温、紫外線	60 分	石英試験管 (密閉)	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℃、遮光	6 時間	無色透明ガラス瓶 (密閉)	含量は経時的に低下し、6 時間後の残存率は 94%であった。

試験項目：性状、確認試験、分解物確認試験、定量 等

\*強制分解による生成物



光酸化分解物

光酸化分解物については、単一成分でなく、構造決定されていない。

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

## 確認試験法

日本薬局方「ベラプロストナトリウム」の確認試験法による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) ナトリウム塩の定性反応 (1)

## 定量法

日本薬局方「ベラプロストナトリウム」の定量法による。

- ・ 電位差滴定法


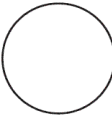

## IV. 製剤に関する項目

### 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	白色～淡黄白色		
形状	表	裏	側面
			
大きさ・重量	直径	厚さ	重量
	6.2mm	2.8mm	83mg

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤表面

表示内容：KC32

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

### 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 $\mu$ 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

原薬由来の不純物として *cis* 体 Na、allyl 体 Na、 $\beta$ -OH 体 Na の他、構造未決定の光酸化分解物が混入する可能性がある。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	40 ヶ月	PTP	規格内
苛酷試験	40°C	3 ヶ月	褐色ガラス瓶	規格内
	50°C			
	30°C、75%RH 30°C、84%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶	両条件とも乾燥減量に 2~3%の増加がみられた
	室内光 (300~500Lx) 太陽光			
	室温	6 ヶ月	シャーレ (開放)	乾燥減量に 1.9~2.0%の増加がみられた
加速試験	40°C、75%RH	6 ヶ月	シャーレ (開放)	乾燥減量に 3.0~3.5%の増加がみられた
相対比較試験	40°C、75%RH	4 ヶ月	PTP 硬質ポリエチレン瓶	規格内

試験項目：性状、確認試験、乾燥減量、定量 等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する（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

## 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

該当しない

## (2) 包装

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1000錠（10錠×100）、  
1050錠（21錠×50）

バラ：500錠

## (3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[PTP 包装製品]

P T P : ポリ塩化ビニル、アルミニウム

個 装 箱 : 紙

[バラ包装製品]

瓶 : ポリエチレン

キャップ : 金属

個 装 箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

特になし

## 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. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈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)

原発性肺高血圧症の効能追加申請にあたっては、特に「効能・効果に関連する注意」の項を設けて、①本剤は肺高血圧症の中でも、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「原発性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用する」旨、および②既承認のプロスタグランジン I<sub>2</sub>注射剤と経口剤であるプロサイリンの相互の位置付けを明らかにして、医師が治療薬を選択するに当たっての診断の一助となる記載を行った。

### 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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180 $\mu$ gとする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」を参照すること。

### 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、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。

##### (解説)

「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」の項を設け、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。

## 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) 単回投与試験

健常成人 32 名に対してベラプロストナトリウム 25~200  $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup> を単回投与した結果、自覚症状として顔面紅潮、のぼせ感、頭重感、頭痛、眠気などが認められ、1 回 100  $\mu\text{g}$  以上の投与群ではより高頻度に観察されたが、これらの症状のほとんどは投与 2~3 時間後に消退した。理学的検査および血液・尿検査の検討では、Ca 再加凝固時間およびプロトロンビン時間の軽度の延長を認めたが、他に特別な異常変動は認められなかった<sup>1)</sup>。

加藤隆一 他：臨床薬理. 1989；20(3)：515-527

#### 2) 反復投与試験

健常成人 12 名に対してベラプロストナトリウム 1 日 75 および 150  $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup> を 10 日間投与した結果も、単回投与と同様の自覚症状を示したが、理学的検査および血液・尿検査では顕著な変化は観察されなかった<sup>2)</sup>。

加藤隆一 他：臨床薬理. 1989；20(3)：529-539

注) 本剤の承認された用法・用量は下記のとおりである。

〈慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〉

通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして 1 日 120  $\mu\text{g}$  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  $\mu\text{g}$  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 180  $\mu\text{g}$  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〉

無作為化並行用量反応試験

四肢に虚血性潰瘍を有する慢性動脈閉塞症 80 例を対象にベラプロストナトリウム 60  $\mu\text{g}$ /日及び 120  $\mu\text{g}$ /日を 6 週間経口投与した結果、最終全般改善度は中等度以上が 60  $\mu\text{g}$  群で 52.8%、120  $\mu\text{g}$  群で 65.7%、有用度は有用以上が 60  $\mu\text{g}$  群で 44.4%、120  $\mu\text{g}$  群で 74.3% となり、本剤の慢性動脈閉塞症に対する至適投与量は 1 日量 120  $\mu\text{g}$  が妥当であると判断された。

60  $\mu\text{g}$  群では副作用及び臨床検査値異常変動は認められなかった。120  $\mu\text{g}$  群では、4 例（11.1%）に副作用が認められ、主な症状はベラプロストナトリウムが有する血管拡張作用に起因すると考えられた顔のほてりであった。臨床検査値の異常変動は 3 例（8.6%）に  $\gamma$ -GTP 上昇、トリグリセライド上昇が認められたが、重篤なものはなかった<sup>3)</sup>。

阪口周吉 他：診療と新薬. 1989；26(9)：1498-1515

〈原発性肺高血圧症〉

該当資料なし

### (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〉

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

慢性動脈閉塞症 175 例を対象に、ベラプロストナトリウム（BPS）120  $\mu\text{g}$ /日及びチクロ



ピジン塩酸塩 (TIC) 500mg/日 (対照薬) を 6 週間投与し、二重盲検比較試験を実施した。最終全般改善度は中等度改善以上が BPS 群で 67.6%、TIC 群で 54.4%、有用度は有用以上が BPS 群で 67.6%、TIC 群で 56.8% となり、両群間に有意差は認められなかった。副作用は、BPS 群で 5 例 (6.5%)、TIC 群で 2 例 (2.3%) に認められたが、両薬剤群の発現率に有意差は認められず、BPS 群で投与中止例はなかった。また、臨床検査値の異常変動は、BPS 群では 7 例 (9.5%)、TIC 群 19 例 (23.2%) に認められたが、BPS 群で重篤なものはなく、投与中止に至った症例もなかった<sup>4)</sup>。

阪口周吉 他：臨牀と研究. 1990 ; 67(2) : 575-584

### 〈原発性肺高血圧症〉

#### 国内第Ⅱ相試験

肺高血圧症に対する多施設オープン試験において、原発性肺高血圧症 21 例における全肺血管抵抗等の心行動態指標及び自他覚所見等を総合した最終全般改善度は、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<sup>5)</sup>。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、 $\gamma$ -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。

国枝武義 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 (10) : 2611-2629

#### 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、ベラプロストナトリウム 120  $\mu$ g/日を 36 間以上の連続投与をしたところ、潰瘍の大きさ、間歇性跛行、安静時疼痛及び四肢冷感のそれぞれに対し、経時的な効果の上昇が認められた。また、副作用は 7 例に認められ、その内容は顔面紅潮、頭痛、下痢、嘔気・嘔吐等であり、長期投与に起因すると考えられるような新たな種類の副作用の発現は認められなかった<sup>6)</sup>。

田辺達三 他：現代医療. 1992 ; 24(特) : 159-169

### 〈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・特別調査・市販後臨床試験

###### 使用成績調査

##### 〈慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〉

1992 年 1 月 21 日から 1998 年 1 月 20 日までに全国より 4,097 例収集した。安全性解析対象例 3,978 例のうち副作用は 128 例 (3.22%) に認められた (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)。

有効性は、最終全般改善度の「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」「判定不能」の 6 段階で判定し、「中等度改善」以上を「有効」症例として集計を行った結果、慢性動脈閉塞症のうち閉塞性動脈硬化症 (解析対象 3,258 例) で「有効」が 57.46%、閉塞性血栓血管炎 (解析対象 388 例) で「有効」が 56.96% であった<sup>注)</sup>。

注) 本調査は、「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」(1993 年 6 月 28 日薬安第 54 号) 又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」(1997 年 3 月 27 日薬安第 34 号) により実施された調査ではない。

## V. 治療に関する項目

	有効率 (%) (有効例/解析対象症例)
閉塞性動脈硬化症	57.46% (1,872/3,258)
閉塞性血栓血管炎	56.96% (221/388)

### 〈原発性肺高血圧症〉

「Ⅳ. 5. (6) 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」の項参照。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

#### 〈原発性肺高血圧症〉

承認条件：原発性肺高血圧症については、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。

1999年9月から2009年3月までに全国より253例収集した。安全性解析対象例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」参照)。有効性は、最終全般改善度の「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」「判定不能」の6段階で判定し、「中等度改善」以上を「有効」症例として集計を行った結果、有効率(解析対象205例)は16.6%であった。

### (7) その他

該当資料無し

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理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 (PGE<sub>1</sub>)

リマプロストアルファデクス (PGE<sub>1</sub> 誘導体)

エボプロステノール (PGI<sub>2</sub>)

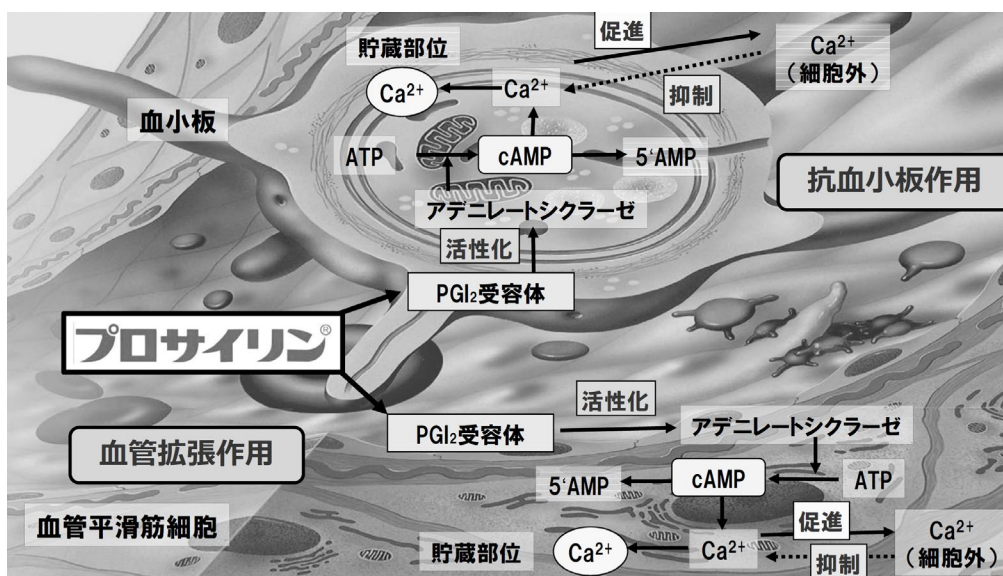
トレプロスチニル (PGI<sub>2</sub> 誘導体)

注意：関連のある化合物の効能・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

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、Ca<sup>2+</sup>流入抑制及びトロンボキサン A<sub>2</sub> 生成抑制等により抗血小板作用、血管拡張作用等を示す<sup>7-11)</sup>。



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗血小板作用

###### ① 血小板凝集及び血小板粘着能抑制作用

末梢循環障害患者及び健康成人への経口投与により、血小板凝集能及び血小板粘着能を抑制した<sup>12,13)</sup>。

###### ② 血小板凝集塊解離作用

凝集誘発物質によるヒト血小板凝集を抑制し、ヒト血小板凝集塊解離作用を有する (*in vitro*)<sup>7,14)</sup>。

##### 2) 血管拡張・血流増加作用

###### ① 皮膚血流増加作用

健康成人への経口投与において皮膚血流量の増加が認められた<sup>15)</sup>。

また、末梢循環障害患者への経口投与により、足背皮下における安静時組織酸素分圧の上昇と駆血回復時間の短縮<sup>16)</sup>並びにレーザードップラー法による皮膚血流量の増加が認められた<sup>15)</sup>。

#### ② 摘出血管弛緩作用

$K^+$ 、 $PGF_{2\alpha}$  により収縮させたイヌの大腿動脈、腸間膜動脈等、各種摘出動脈及びセロトニン、フェニレフリンにより収縮させたイヌの摘出肺動脈に対し、弛緩作用を示し<sup>17,18)</sup>、イヌの各種臓器血管の血流を増加させた<sup>8)</sup> (*in vitro*)。

#### イヌ摘出血管拡張作用 (*in vitro*)

摘出動脈	EC <sub>50</sub> ( $\times 10^{-8}M$ )	
	K <sup>+</sup> 収縮 (n)	PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub> 収縮 (n)
中脳	11.9 $\pm$ 5.4 (7)	13.7 $\pm$ 4.3 (7)
脳底	4.7 $\pm$ 1.0 (8)	9.1 $\pm$ 1.3 (7)
冠	3.2 $\pm$ 0.8 (7)	5.5 $\pm$ 1.1 (8)
腸間膜	2.0 $\pm$ 0.6 (10)	1.5 $\pm$ 0.4 (10)
腎	2.9 $\pm$ 0.5 (8)	2.5 $\pm$ 0.8 (7)
大腿	4.0 $\pm$ 0.5 (10)	4.7 $\pm$ 1.0 (9)

(mean $\pm$ S.D)

EC<sub>50</sub> : パパベリン  $1 \times 10^{-4}M$  による弛緩を 100%としたときの 50%弛緩濃度。

#### イヌ摘出血管拡張作用 (*in vitro*)

摘出動脈	セロトニン収縮		フェニレフリン収縮	
	EC <sub>50</sub> ( $\times 10^{-8}M$ ) (n)	最大弛緩率 (%)	EC <sub>50</sub> ( $\times 10^{-8}M$ ) (n)	最大弛緩率 (%)
冠	3.42(9)	71 $\pm$ 6**	—	—
腎	3.39(8)	77 $\pm$ 4*	3.31(7)	71 $\pm$ 10
大腿	2.66(7)	68 $\pm$ 5**	5.28(7)	58 $\pm$ 7**
肺	1.21(21)	91 $\pm$ 2	3.88(11)	86 $\pm$ 3

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  肺動脈との比較 (Dunnett 法)

EC<sub>50</sub> : 各血管の最大弛緩率を 100%としたとき、50%弛緩させるベラプロストナトリウム濃度

#### 3) 血管平滑筋増殖抑制作用

血小板由来増殖因子刺激によるヒト肺動脈血管平滑筋細胞の増殖を抑制した<sup>18)</sup> (*in vitro*)。

#### 4) 病態モデルに対する作用

##### ① 慢性動脈閉塞症モデル

ラウリン酸誘発ラット後肢循環障害、エルゴタミン-エピネフリン誘発ラット尾循環障害及び電気刺激誘発ウサギ動脈血栓において、虚性病変の進展あるいは血栓形成を抑制した<sup>19)</sup>。

##### ② 血栓症モデル

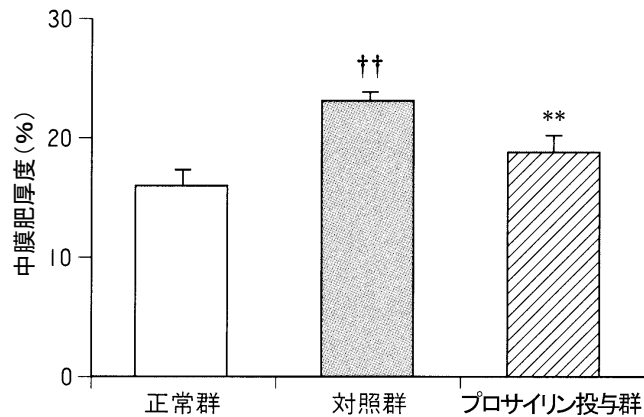
ラット動脈血栓症及びラット静脈血栓症等に対し、血栓形成の抑制効果を認めた<sup>9)</sup>。

##### ③ 皮膚潰瘍モデル

ラット酢酸皮膚潰瘍モデルに対し、治癒促進効果を示した<sup>20)</sup>。

## ④肺高血圧モデル

モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデルにおいて、経口投与で右室収縮期圧の上昇及び肺血管中膜の筋性肥大を抑制した<sup>18,21)</sup>。



モノクロタリン誘発肺高血圧ラットの肺血管  
中膜筋性肥大に対するベラプロストナトリウムの効果

平均値±標準誤差

††:  $p < 0.01$  正常群との比較 (t検定)

\*\* :  $p < 0.01$  対照群との比較 (t検定)

また、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、静脈内投与で肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させた<sup>18)</sup>。

さらに、塞栓誘発ラット肺高血圧モデルにおいて右室収縮期圧上昇を抑制した<sup>18)</sup>。

## (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) 単回投与時

健康成人男子（20～26歳、49～71kg）のべ17名に朝食30分後にベラプロストナトリウム 100 $\mu$ g<sup>注</sup>（8名）及び200 $\mu$ g<sup>注</sup>（9名）を服用させたときの血漿中未変化体濃度は、100及び200 $\mu$ g投与群でそれぞれ投与後約1.42及び約1.07時間で最高値に達し、その値はそれぞれ0.44及び0.88ng/mLであり、 $T_{1/2}$ は1.11及び0.89時間であった<sup>1)</sup>。

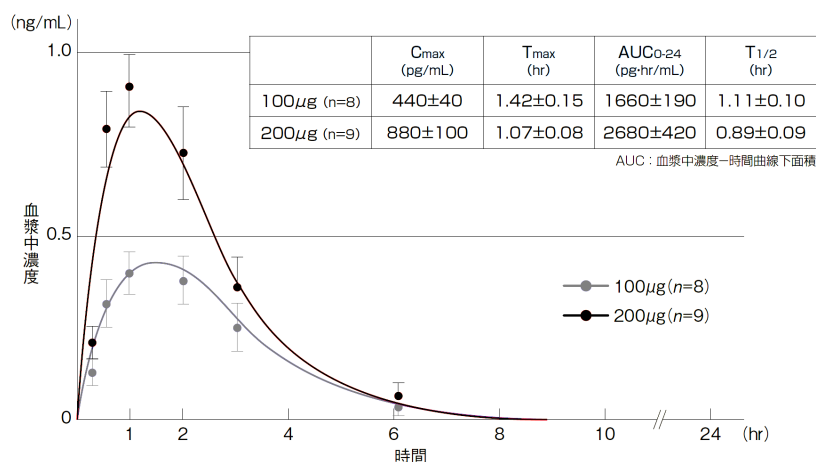
注) 本剤の承認された用法・用量は下記のとおりである。

〈慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〉

通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日120 $\mu$ 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 $\mu$ 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180 $\mu$ gとする。



ベラプロストナトリウム 100 及び 200 $\mu$ g 服用時の  
血漿中未変化体濃度推移

各点は 8 又は 9 例の平均値±標準誤差。

濃度曲線は 1-コンパートメントモデルでシンプレックス法を用いて推定した。

また、健康成人にベラプロストナトリウム 40  $\mu$ g を食後経口単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>22)</sup>。

薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=12)

ベラプロスト ナトリウム投与量	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-6</sub> (pg · hr/mL)
40 $\mu$ g	228.4±94.6	1.3±0.6	462±144

なお、健康成人に「ベラサスLA錠60  $\mu$ g」又は「ケアロードLA錠60  $\mu$ g」(120  $\mu$ g又は180  $\mu$ g) を食後経口単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>23)</sup>。

「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」、 「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」投与量	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-48</sub> (pg · hr/mL)	MRT <sub>0-48</sub> (h)
120 $\mu$ g (n=12)	178.5±74.3	3.2±1.0	1076±322	8.38±2.69
180 $\mu$ g (n=12)	264.5±112.9	3.9±1.1	1989±847	10.70±1.60

平均値±SD

## 2) 反復投与时

健康成人男子 6 名にベラプロストナトリウム 150  $\mu$ g/日<sup>注)</sup> (1 日 3 回、1 回 50  $\mu$ g) を 10 日間、朝 (9 時)、昼 (13 時)、夕 (18 時) の食後 30 分 (第 1、2、9 日目の朝は絶食下) に服用させたとき、初日及び最終日の 9 時投与後の T<sub>max</sub> は 30 分～1 時間、C<sub>max</sub> は 0.3～0.5ng/mL であった。初日から最終日にわたる各 9 時投与後 1 時間における血漿中未変化体濃度の有意な上昇は認められず、反復投与による蓄積性は認められなかった<sup>2)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は下記のとおりである。

〈慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〉

通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして 1 日 120  $\mu$ 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  $\mu$ 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 180  $\mu$ g 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

ベラプロストナトリウム 50  $\mu$ 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名な相違は認めなかったものの、空腹時投与では食後投与に比べ C<sub>max</sub> は少し高くなり、T<sub>max</sub> は少し早まった<sup>2)</sup>。

### 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

## (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

該当資料なし

## 4. 吸 収

該当資料なし

&lt;参考&gt;

*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  $^3\text{H}$ -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  $\text{AUC}_{0-24}$  の比較からも、吸収は良好であると判断された<sup>24)</sup>。

## 5. 分 布

## (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

## (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

&lt;参考&gt;

Wistar 系妊娠ラット（妊娠末期）に  $^3\text{H}$ -ベラプロストナトリウム 0.25mg/kg を単回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<sup>24)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

&lt;参考&gt;

Wistar 系授乳期ラット（出産 2 週目）に  $^3\text{H}$ -ベラプロストナトリウム 0.2mg/kg を単回経口投与したとき、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<sup>24)</sup>。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

Wistar 系雄性ラットに <sup>3</sup>H-ベラプロストナトリウム 1mg/kg を単回経口投与したとき、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。また、ACI/N 系雄性ラット(有色)に <sup>3</sup>H-ベラプロストナトリウム 0.25mg/kg を単回経口投与したとき、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<sup>24)</sup>。

(6) 血漿蛋白結合率

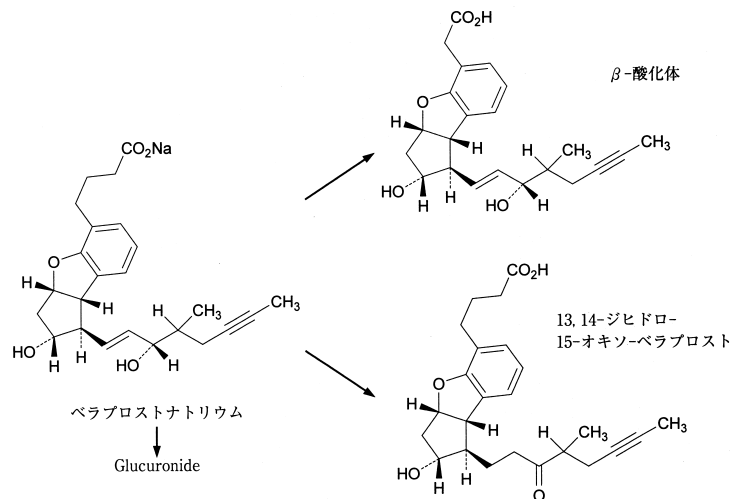
健康成人男女より調製したプール血清に、<sup>3</sup>H-ベラプロストナトリウムを *in vitro* で添加したときの血清蛋白結合率は約 90% であった。また、4% ヒト血清アルブミン (HSA) に <sup>3</sup>H-ベラプロストナトリウムを *in vitro* で添加したときの蛋白結合率は約 82% であった<sup>25)</sup>。

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<sup>26)</sup>。

[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て代謝された<sup>1)</sup>。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 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、他の CYP 分子種 (1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 4A11) では代謝されなかった (*in vitro*)。

また、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、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った<sup>27)</sup> (*in vitro*)。

## (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<sup>28)</sup>。

## 7. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

主として尿中および糞中に排泄されると考えられる<sup>1)</sup>。

## (2) 排泄率

健康成人12人にベラプロストナトリウム50μg<sup>注)</sup>を経口単回投与したときの24時間までの尿中未変化体排泄量は、平均2.8μg、また、代謝物β-酸化体排泄量は平均5.4μgであった。未変化体及びβ-酸化体はグルク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占める割合はそれぞれ14%、70%であった<sup>1)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は下記のとおりである。

〈慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〉

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。

健康成人(n=12)にベラプロストナトリウム50μgを服用させたときの  
投与後24時間までの未変化体及びβ-酸化体の尿中排泄量

	排泄量(μg)					平均値±標準誤差
	1	2	3	4	5	
未変化体	2.55	4.39	3.00	2.42	1.86	2.84±0.43
β-酸化体	5.33	6.95	5.71	3.90	5.07	5.39±0.49

抱合体を含めた排泄量

また、健康成人男子に<sup>3</sup>H-ベラプロストナトリウム(40μg/body)を単回投与したとき、投与後48時間までに投与量に対して尿中に35.1%、糞中に36.5%が排泄された。投与後120時間までの尿糞中排泄率は、投与量に対して約85%(尿:36.2%、糞:49.0%)であった(外国人でのデータ)<sup>1)</sup>。

## 〈参考〉

Wistar系雄性ラットに<sup>3</sup>H-ベラプロストナトリウム1mg/kgを単回経口投与したとき、投与後96時間までに、雄では投与放射エネルギーに対し尿中に12.4%、糞中に84.4%、合計96.8%が排泄された。また、雌では投与放射エネルギーに対し尿中に47.1%、糞中に51.4%、合計98.5%が排泄された<sup>24)</sup>。

## (3) 排泄速度

該当資料なし

## 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

## 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  $\mu$ 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 AUC<sub>0-24</sub>が増加する傾向が認められた。

	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (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±SD

## 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. 止血に重要な役割を果たす血小板の機能を低下させることを目的とした抗血小板剤を出血している患者に投与した場合、出血が増大する危険性があることに配慮し設定した。
- 2.2. 安全性が確立していないため設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」、「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」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 「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」、「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」から本剤へ切り替える場合には、「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」、「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」の最終投与時から 12 時間以上が経過した後、本剤をベラプロストナトリウムとして原則 1 日 60 $\mu$ g 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、「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」、「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」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)

- 8.2. 「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」、「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」（ベラプロストナトリウム徐放錠）と本剤では用法・用量、1 錠あたりのベラプロストナトリウム含量及び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。
- 8.3. ベラプロストナトリウム徐放錠は「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果を有しており、一方、本剤は「原発性肺高血圧症」の効能・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、120 $\mu$ g 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、ベラプロストナトリウム通常錠を 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、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。

## 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。

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。

### (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)

9.2.1 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（AUC<sub>0-24</sub> 値）が増加する傾向が認められたことから設定した。

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有するもの

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦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]

### (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。

### (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。

## 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 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	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。
プロスタグランジン I <sub>2</sub> 製剤 エポプロステノール ベラプロスト <sup>注)</sup> 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「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」、「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」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。

○プロスタグランジン I<sub>2</sub> 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 I<sub>2</sub> 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、ベラプロストナトリウム徐放錠 (「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」、「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」) が「肺動脈性肺高血圧症」の患者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 I<sub>2</sub> 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。

## 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 狭心症 (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、白血球増多	好酸球増多、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、口渇、胃不快感	上腹部痛、胃潰瘍、胃障害、胸やけ
肝臓		ALT上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、AST上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、ALP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、冷汗、疼痛、関節痛、息苦しさ、耳鳴、発汗	浮腫、胸部不快感、胸痛、発熱、熱感、顎痛、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  
〈慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善〉

	承認時* 迄の調査	使用成績調査 及び長期追跡 調査 <sup>注)</sup>	合計		承認時* 迄の調査	使用成績調査 及び長期追跡 調査 <sup>注)</sup>	合計
①調査施設数	73	790	863	口角炎		1 (0.01)	1 (0.01)
②調査症例数	512	7,003	7,515	下痢	11 (2.15)	18 (0.26)	29 (0.39)
③副作用等の発現症例数	118	252	370	口渇	1 (0.20)	1 (0.01)	2 (0.03)
④副作用等の発現件数	193	332	525	歯肉出血		1 (0.01)	1 (0.01)
⑤副作用等の発現症例率 (③÷②×100)	23.05%	3.60%	4.92%	胃膨満	1 (0.20)		1 (0.01)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			胸やけ		2 (0.03)	2 (0.03)
皮膚・皮膚付属器障害	[9例](1.76)	[17例](0.24)	[26例](0.35)	食欲不振	5 (0.98)	4 (0.06)	9 (0.12)
湿疹	2 (0.39)	1 (0.01)	3 (0.04)	腹痛	5 (0.98)	3 (0.04)	8 (0.11)
蕁麻疹		1 (0.01)	1 (0.01)	胃不快感		4 (0.06)	4 (0.05)
蕁麻疹様発疹		1 (0.01)	1 (0.01)	胃痛		1 (0.01)	1 (0.01)
かゆみ		1 (0.01)	1 (0.01)	心窩部不快感		1 (0.01)	1 (0.01)
そう痒感	1 (0.20)	2 (0.03)	3 (0.04)	心窩部痛		1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚そう痒症		1 (0.01)	1 (0.01)	便秘		2 (0.03)	2 (0.03)
寝汗		1 (0.01)	1 (0.01)	鼓腸		1 (0.01)	1 (0.01)
発汗	1 (0.20)	1 (0.01)	2 (0.03)	腹鳴	1 (0.20)		1 (0.01)
冷汗	2 (0.39)		2 (0.03)	下血		1 (0.01)	1 (0.01)
発疹	2 (0.39)	9 (0.13)	11 (0.15)	排便回数増加		2 (0.03)	2 (0.03)
皮疹		2 (0.03)	2 (0.03)	胃腸障害	5 (0.98)		5 (0.07)
葉疹	1 (0.20)		1 (0.01)	肝臓・胆管系障害	[13例](2.54)	[10例](0.14)	[23例](0.31)
ふけ	1 (0.20)		1 (0.01)	肝機能障害		3 (0.04)	3 (0.04)
筋・骨格系障害	[1例](0.20)		[1例](0.01)	肝機能障害の増悪		1 (0.01)	1 (0.01)
関節痛	1 (0.20)		1 (0.01)	血清GOT上昇	6 (1.17)	4 (0.06)	10 (0.13)
中枢・末梢神経系障害	[21例](4.10)	[88例](1.26)	[109例](1.45)	血清GPT上昇	8 (1.56)	3 (0.04)	11 (0.15)
肩こり		1 (0.01)	1 (0.01)	血清ビリルビン上昇	1 (0.20)		1 (0.01)
酩酊感		1 (0.01)	1 (0.01)	トランスアミンゼ値上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
もうろう状態		3 (0.04)	3 (0.04)	γ-GTP上昇	6 (1.17)	2 (0.03)	8 (0.11)
四肢熱感		2 (0.03)	2 (0.03)	代謝・栄養障害	[21例](4.10)	[9例](0.13)	[30例](0.40)
ふるえ		1 (0.01)	1 (0.01)	Al-P上昇	2 (0.39)		2 (0.03)
頭痛	19 (3.71)	62 (0.89)	81 (1.08)	LDH上昇	2 (0.39)		2 (0.03)
頭重感	2 (0.39)	9 (0.13)	11 (0.15)	血清LDH上昇		2 (0.03)	2 (0.03)
しびれ感		2 (0.03)	2 (0.03)	血清カリウム上昇	1 (0.20)		1 (0.01)
めまい		8 (0.11)	8 (0.11)	血清コレステロール上昇		3 (0.04)	3 (0.04)
立ちくらみ		2 (0.03)	2 (0.03)	血中コレステロール減少	1 (0.20)		1 (0.01)
ふらつき感		3 (0.04)	3 (0.04)	トリグリセライド低下	2 (0.39)	1 (0.01)	3 (0.04)
ふらふら感		2 (0.03)	2 (0.03)	HDL上昇	1 (0.20)		1 (0.01)
視覚障害	[1例](0.20)	[3例](0.04)	[4例](0.05)	トリグリセライド上昇	13 (2.54)	3 (0.04)	16 (0.21)
霧視感	1 (0.20)		1 (0.01)	HDLコレステロール低下	3 (0.59)	1 (0.01)	4 (0.05)
眼底出血		1 (0.01)	1 (0.01)	内分泌障害		[1例](0.01)	[1例](0.01)
硝子体出血		1 (0.01)	1 (0.01)	女性型乳房		1 (0.01)	1 (0.01)
眼球出血		1 (0.01)	1 (0.01)	心・血管障害(一般)		[2例](0.03)	[2例](0.03)
聴覚・前庭障害		[1例](0.01)	[1例](0.01)	意識喪失		1 (0.01)	1 (0.01)
耳鳴		1 (0.01)	1 (0.01)	血圧低下		1 (0.01)	1 (0.01)
精神障害	[3例](0.59)		[3例](0.04)	心拍数・心リズム障害	[4例](0.78)	[13例](0.19)	[17例](0.23)
眠気	3 (0.59)		3 (0.04)	動悸	4 (0.78)	12 (0.17)	16 (0.21)
消化管障害	[27例](5.27)	[55例](0.79)	[82例](1.09)	頻脈		1 (0.01)	1 (0.01)
胃潰瘍		1 (0.01)	1 (0.01)	血管(心臓外)障害		[9例](0.13)	[9例](0.12)
消化管出血		3 (0.04)	3 (0.04)	潮紅(フラッシュ <sup>注)</sup> )		4 (0.06)	4 (0.05)
嘔気	7 (1.37)	9 (0.13)	16 (0.21)	顔面発赤		1 (0.01)	1 (0.01)
悪心	1 (0.20)	2 (0.03)	3 (0.04)	全身発赤		1 (0.01)	1 (0.01)
吐き気		1 (0.01)	1 (0.01)	発赤		1 (0.01)	1 (0.01)
嘔吐	2 (0.39)	4 (0.06)	6 (0.08)	毛細血管拡張症		1 (0.01)	1 (0.01)
				下肢冷感		1 (0.01)	1 (0.01)

注) プロサイリン錠 20 及び同一成分薬で共同開発品のドルナー錠 20 $\mu$ g の副作用を集計  
(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

	承認時* 迄の調査	使用成績調査 及び長期追跡 調査 <sup>注)</sup>	合計
<b>呼吸器系障害</b>	[1例](0.20)	[2例](0.03)	[3例](0.04)
息切れ		1 (0.01)	1 (0.01)
息苦しい	1 (0.20)	1 (0.01)	2 (0.03)
<b>赤血球障害</b>	[3例](0.59)	[4例](0.06)	[7例](0.09)
赤血球増加症	1 (0.20)		1 (0.01)
貧血		3 (0.04)	3 (0.04)
ヘマトクリット値減少	2 (0.39)		2 (0.03)
ヘモグロビン減少	2 (0.39)		2 (0.03)
赤血球減少症	2 (0.39)		2 (0.03)
ヘマトクリット値増加	1 (0.20)	1 (0.01)	2 (0.03)
<b>白血球・網内系障害</b>	[1例](0.20)	[4例](0.06)	[5例](0.07)
好酸球増多症		3 (0.04)	3 (0.04)
白血球増多症	1 (0.20)	1 (0.01)	2 (0.03)
<b>血小板・出血凝血障害</b>	[1例](0.20)	[6例](0.09)	[7例](0.09)
血小板増加	1 (0.20)		1 (0.01)
血小板増多症		1 (0.01)	1 (0.01)
紫斑病		1 (0.01)	1 (0.01)
脳出血		1 (0.01)	1 (0.01)
皮下出血斑		4 (0.06)	4 (0.05)
<b>泌尿器系障害</b>	[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)		1 (0.01)
BUN上昇	4 (0.78)	2 (0.03)	6 (0.08)
<b>女性生殖(器)障害</b>	[1例](0.20)		[1例](0.01)
経血量過多	1 (0.20)		1 (0.01)

	承認時* 迄の調査	使用成績調査 及び長期追跡 調査 <sup>注)</sup>	合計
<b>一般的全身障害</b>	[46例](8.98)	[75例](1.07)	[121例](1.61)
顔面浮腫		1 (0.01)	1 (0.01)
胸部圧迫感		3 (0.04)	3 (0.04)
疼痛		1 (0.01)	1 (0.01)
ヒリヒリ感		1 (0.01)	1 (0.01)
発熱		2 (0.03)	2 (0.03)
微熱		1 (0.01)	1 (0.01)
倦怠感	2 (0.39)		2 (0.03)
気分不良		1 (0.01)	1 (0.01)
全身倦怠感		1 (0.01)	1 (0.01)
ほてり	16 (3.13)	6 (0.09)	22 (0.29)
下腿ほてり感		2 (0.03)	2 (0.03)
顔のほてり		12 (0.17)	12 (0.16)
顔面潮紅	26 (5.08)	34 (0.49)	60 (0.80)
顔面熱感		2 (0.03)	2 (0.03)
四肢灼熱感		1 (0.01)	1 (0.01)
のぼせ感	6 (1.17)	4 (0.06)	10 (0.13)
下肢浮腫		2 (0.03)	2 (0.03)
下腿浮腫		1 (0.01)	1 (0.01)
熱感		4 (0.06)	4 (0.05)
出血性炎症性浮腫		1 (0.01)	1 (0.01)

(再審査結果時)

\*承認時までの調査症例には、効能・効果外のレイノー病、レイノー症候群などの動脈血流性循環障害患者231例を含む。

## 〈原発性肺高血圧症〉

	原発性肺高血圧症		
	承認時迄 の調査	使用成績調査 及び長期追跡調査	合計
調査施設数	22	96	112
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(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症		1 (0.41)	1 (0.35)
急性胃腸炎 (胃腸炎)		1 (0.41)	1 (0.35)
血液およびリンパ系障害		2 (0.82)	2 (0.70)
貧血 (貧血)		2 (0.82)	2 (0.70)
代謝および栄養障害	2 (5.00)	3 (1.23)	5 (1.76)
食欲不振 (食欲不振)	2 (5.00)		2 (0.70)
痛風 (痛風)		1 (0.41)	1 (0.35)
高尿酸血症 (高尿酸血症)		2 (0.82)	2 (0.70)
高脂血症 (高脂血症)		1 (0.41)	1 (0.35)
神経系障害	10 (25.00)	20 (8.20)	30 (10.56)
頭部ふらつき感 (浮動性めまい)	1 (2.50)	3 (1.23)	4 (1.41)
頭蓋内出血 (頭蓋内出血)		1 (0.41)	1 (0.35)
頭重 (頭部不快感)	1 (2.50)		1 (0.35)
頭痛 (頭痛)	9 (22.50)	14 (5.74)	23 (8.10)
頭重感 ( " )		2 (0.82)	2 (0.70)
手指のしびれ感 (感覚鈍麻)		1 (0.41)	1 (0.35)
四肢のしびれ感 ( " )		1 (0.41)	1 (0.35)
失神発作 (失神)		1 (0.41)	1 (0.35)
失神 ( " )		1 (0.41)	1 (0.35)
眼障害		3 (1.23)	3 (1.06)
複視 (複視)		1 (0.41)	1 (0.35)
眼痛 (眼痛)		1 (0.41)	1 (0.35)
眼充血 (眼充血)		1 (0.41)	1 (0.35)
眼球結膜充血 (結膜充血)		1 (0.41)	1 (0.35)
耳および迷路障害	1 (2.50)	1 (0.41)	2 (0.70)
耳鳴 (耳鳴)	1 (2.50)		1 (0.35)
回転性めまい (回転性めまい)		1 (0.41)	1 (0.35)
心臓障害	1 (2.50)	5 (2.05)	6 (2.11)
心不全増悪 (心不全)		1 (0.41)	1 (0.35)
動悸 (動悸)	1 (2.50)	3 (1.23)	4 (1.41)
頻脈 (頻脈)		1 (0.41)	1 (0.35)
血管障害	7 (17.50)	14 (5.74)	21 (7.39)
動静脈瘻 (動静脈瘻)		1 (0.41)	1 (0.35)
顔面潮紅 (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 (低血圧)		1 (0.41)	1 (0.35)
四肢冷感 (末梢冷感)		1 (0.41)	1 (0.35)
ほてり感 (ほてり)		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、胸郭および縦隔障害		7 (2.87)	7 (2.46)
鼻出血 (鼻出血)		3 (1.23)	3 (1.06)
喀血 (喀血)		4 (1.64)	4 (1.41)
血痰 ( " )		1 (0.41)	1 (0.35)
胃腸障害	5 (12.50)	9 (3.69)	14 (4.93)
胃不快感 (腹部不快感)		3 (1.23)	3 (1.06)
腹痛 (腹痛)	1 (2.50)		1 (0.35)
心窩部痛 (上腹部痛)	1 (2.50)		1 (0.35)
右季肋部痛 ( " )		1 (0.41)	1 (0.35)
下痢 (下痢)	2 (5.00)	2 (0.82)	4 (1.41)
軟便 ( " )	1 (2.50)		1 (0.35)
胸やけ (消化不良)		1 (0.41)	1 (0.35)

腸炎 (腸炎)		1	(0.41)	1	(0.35)	
吐き気 (悪心)	1	(2.50)		1	(0.35)	
悪心 ( " )			1	(0.41)	1	(0.35)
嘔気 ( " )	2	(5.00)	2	(0.82)	4	(1.41)
肝胆道系障害			7	(2.87)	7	(2.46)
胆石 (胆石症)			1	(0.41)	1	(0.35)
肝機能異常 (肝機能異常)			1	(0.41)	1	(0.35)
肝機能障害 ( " )			4	(1.64)	4	(1.41)
肝障害 (肝障害)			1	(0.41)	1	(0.35)
皮膚および皮下組織障害	2	(5.00)	2	(0.82)	4	(1.41)
寝汗 (寝汗)			1	(0.41)	1	(0.35)
そう痒 (そう痒症)	1	(2.50)	1	(0.41)	2	(0.70)
発疹 (発疹)	1	(2.50)			1	(0.35)
全身性皮疹 (全身性皮疹)	1	(2.50)			1	(0.35)
筋骨格系および結合組織障害			4	(1.64)	4	(1.41)
右膝痛 (関節痛)			1	(0.41)	1	(0.35)
関節痛 ( " )			1	(0.41)	1	(0.35)
顎関節痛 ( " )			1	(0.41)	1	(0.35)
四肢痛 (四肢痛)			1	(0.41)	1	(0.35)
顎痛 (顎痛)			1	(0.41)	1	(0.35)
先天性、家族性および遺伝性障害			1	(0.41)	1	(0.35)
肺動静脈瘻 (肺動静脈瘻)			1	(0.41)	1	(0.35)
全身障害および投与局所様態			7	(2.87)	7	(2.46)
胸痛 (胸痛)			2	(0.82)	2	(0.70)
熱感 (熱感)			1	(0.41)	1	(0.35)
全身倦怠 (倦怠感)			1	(0.41)	1	(0.35)
倦怠感 ( " )			3	(1.23)	3	(1.06)
発熱 (発熱)			1	(0.41)	1	(0.35)
突然死 (突然死)			1	(0.41)	1	(0.35)
臨床検査	11	(27.50)	8	(3.28)	19	(6.69)
GPT 増加 (アミン・アミノトランスフェラーゼ 増加)	1	(2.50)	3	(1.23)	4	(1.41)
GOT 増加 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 増加)	1	(2.50)	4	(1.64)	5	(1.76)
直接ビリルビン増加 (抱合ビリルビン増加)	3	(7.50)			3	(1.06)
総ビリルビン増加 (血中ビリルビン増加)	4	(10.00)			4	(1.41)
クロール減少 (血中クロール減少)	1	(2.50)			1	(0.35)
クロール値増加 (血中クロール増加)	1	(2.50)			1	(0.35)
総コレステロール増加 (血中コレステロール増加)	1	(2.50)			1	(0.35)
クレアチン増加 (血中クレアチン増加)	1	(2.50)			1	(0.35)
LDH 増加 (血中乳酸脱水素酵素増加)	5	(12.50)			5	(1.76)
トリグリセリド 増加 (血中トリグリセリド 増加)	2	(5.00)			2	(0.70)
トリグリセリド 高値 ( " )	1	(2.50)			1	(0.35)
BUN 増加 (血中尿素増加)	2	(5.00)	1	(0.41)	3	(1.06)
尿酸増加 (血中尿酸増加)	1	(2.50)			1	(0.35)
GGTP 増加 (γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加)	2	(5.00)			2	(0.70)
ヘマトクリット値低下 (ヘマトクリット減少)	1	(2.50)			1	(0.35)
ヘモグロビン減少 (ヘモグロビン減少)	1	(2.50)			1	(0.35)
血小板減少 (血小板数減少)			2	(0.82)	2	(0.70)
総蛋白減少 (総蛋白減少)	2	(5.00)			2	(0.70)
プロトロンビン時間延長 (プロトロンビン時間延長)			1	(0.41)	1	(0.35)
赤血球数減少 (赤血球数減少)	1	(2.50)			1	(0.35)
白血球減少 (白血球数減少)			1	(0.41)	1	(0.35)
ALP 増加 (血中アルカリホスファターゼ 増加)	1	(2.50)	1	(0.41)	2	(0.70)

MedDRA/J version(12.0)

- ※1 原発性肺高血圧症の調査期間：1999年9月22日～2009年9月21日  
 ※2 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)を示す。  
 ※3 基本語または慣用語は副作用等の発現件数(副作用等の発現件数率)を示す。

## ★基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

〈慢性動脈閉塞症〉(プロサイリン錠 20 の使用成績調査における集計)(抜粋)

要 因		症例数	副作用発現	
			症例数	症例率 (%)
使用理由	閉塞性動脈硬化症	3,390	104	3.07
	閉塞性血栓血管炎	399	13	3.26
	その他	189	11	5.82
性 別	男	2,600	84	3.23
	女	1,377	44	3.20
	未記載	1	0	0.00
年 齢 (歳)	～29	38	1	2.63
	30～39	76	2	2.63
	40～49	280	8	2.86
	50～59	564	33	5.85
	60～69	1,199	36	3.00
	70～	1,821	48	2.64
1日平均投与量(μg)	～≤60	1,100	19	1.73
	60<～≤80	97	6	6.19
	80<～≤120	2,780	103	3.71
	120<～	1	0	0.00
併用薬	あ り	3,130	93	2.97
	な し	848	35	4.13
合併症	あ り	2,791	100	3.58
	な し	1,187	28	2.36
腎障害	あ り	108	7	6.48
	な し	3,870	121	3.13
肝障害	あ り	128	4	3.13
	な し	3,850	124	3.22
重症度	軽 症	1,584	39	2.46
	中等症	2,047	74	3.62
	重 症	336	15	4.46
	不明・未記載	11	0	0.00

## 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)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

## 15. その他の注意

## 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  $\mu$ 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。

## (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

#### (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

正常マウスへの経口投与により、一般行動観察において 0.3mg/kg 以上で自発運動の低下を示した。正常体温に対する作用は、マウスでは 0.3mg/kg 以上で低下を示した<sup>29)</sup>。

##### 2) 摘出平滑筋及び自律神経に対する作用

ウサギ、ラットあるいはモルモットの摘出標本において、気管、心房、回腸、子宮に対する作用は PGI<sub>2</sub> あるいは PGE<sub>1</sub> と類似の作用であったが、PGI<sub>2</sub> あるいは PGE<sub>1</sub> より弱いものであった<sup>30)</sup>。

##### 3) 呼吸器・循環器に対する作用

経口投与により無麻酔動物の収縮期血圧をイヌでは 0.1mg/kg で低下させたが、ラット及びウサギでは 0.3mg/kg まで変化させなかった。心拍数はラット、ウサギ、イヌとも 0.1mg/kg 以上の経口投与で増加した<sup>30)</sup>。

##### 4) 消化器に対する作用

ラット胃酸分泌を 0.3mg/kg 以上の十二指腸内投与で、マウス小腸輸送能を 0.3mg/kg 以上の経口投与で抑制した<sup>30)</sup>。

##### 5) 血液に対する作用

正常マウスへの経口投与による出血時間の延長は、0.3mg/kg まで認められなかった<sup>36)</sup>。

##### 6) その他の作用

0.3mg/kg 以上の経口投与により抗利尿作用を示した<sup>30)</sup>。ヒト培養血管内皮細胞保護効果を示した<sup>31)</sup>。赤血球のフィルター通過能を *in vitro* 及び *ex vivo* で改善し、ラット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<sup>32)</sup>。また、ラット酢酸皮膚潰瘍に対し治癒促進効果を示した<sup>20)</sup>。さらに、*in vitro* の試験でも白血球遊走抑制及び活性酸素産生抑制作用を示した<sup>33)</sup>。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

## (1) 単回投与毒性試験

各動物種、各投与経路に共通して自発運動の抑制、鎮静、脱力、失調性歩行、皮膚紅潮、流涙、下痢等がみられ、イヌの死亡例では呼吸不整、強直性痙攣、振戦等もみられた。病理検査ではマウス、ラットの死亡例に共通して肺のうっ血、胃出血及び小腸カタルが、イヌでは各臓器のうっ血又は出血性病変が観察された<sup>34,35)</sup>。

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

動物	性別	経口	静脈内	皮下
マウス (ddy)	雄	48.3	54.5	54.7
	雌	37.0	20.7	26.7
ラット (Wistar)	雄	15.4	17.7	12.7
	雌	11.6	12.8	7.4
イヌ (Beagle)	雄	5,10,20 で 死亡なし	20~40	—
	雌		20~40	—

また、主代謝物 ( $\beta$ -酸化体) の毒性はベラプロストナトリウムより弱く、毒性症状及び病理所見は、ベラプロストナトリウムの急性毒性試験とほぼ同質のものであった<sup>36)</sup>。

主代謝物 ( $\beta$ -酸化体) の経口投与による急性毒性

動物	投与量 (mg/kg)	雄	雌
ラット (Wistar)	320	4/5	5/5
	80	0/5	1/5
	20	0/5	0/5

(死亡数/例数)

## (2) 反復投与毒性試験

## 1) 亜急性毒性

- ①ラットに 0.04、0.2、1、5mg/kg/day を 3 ヶ月間経口投与した結果、0.2mg/kg 以上で一般症状の変化、1mg/kg 以上で体重増加抑制、臨床検査値及び臓器重量の変動が認められたが、1 ヶ月の回復試験では前記諸変化は認められなかった。従って、ラットにおける 3 ヶ月間亜急性毒性試験の無影響量は、0.04mg/kg/day と推察された<sup>37)</sup>。
- ②イヌに 0.025、0.25、2.5mg/kg/day を 3 ヶ月間経口投与した結果、0.25mg/kg 以上で一般症状の変化、臨床検査値及び臓器重量の変動が認められたが、1 ヶ月の回復試験では前記諸変化は認められなかった。従って、イヌに 3 ヶ月間経口投与したときの無影響量は、0.025mg/kg/day と推察された<sup>38)</sup>。
- ③主代謝物 ( $\beta$ -酸化体) をラットに 0.8、8、80mg/kg/day を 4 週間経口投与したとき、 $\beta$ -酸化体によると考えられる変化は 8mg/kg 以上の投与群にみられたが、発現した毒性所見はプロサイリンの亜急性毒性試験結果と同質で、 $\beta$ -酸化体に特異的な変化は認められなかった<sup>38)</sup>。

## 2) 慢性毒性

- ①ラットに 0.01、0.1、1mg/kg/day を 12 ヶ月間経口投与した結果、0.1mg/kg 以上で体重増加抑制、1mg/kg で臨床検査値及び臓器重量の変動、病理所見に影響を及ぼした。従って、ラットに 12 ヶ月間経口投与したときの無影響量は、0.01mg/kg/day と推察された<sup>39)</sup>。
- ②イヌに 0.025、0.25、2.5mg/kg/day を 12 ヶ月間経口投与した結果、0.25mg/kg 以上で一般症状の変化、2.5mg/kg では瀕死期殺 1 例、臨床検査値及び臓器重量の変動、病理所見に影響を及ぼした。従って、イヌに 12 ヶ月間経口投与したときの無影響量は、0.025mg/kg/day と推察された<sup>40)</sup>。

## (3) 遺伝毒性試験

## 1) 変異原性

細菌を用いた復帰変異試験及び培養細胞を用いた染色体異常試験によって検討した結果、いずれの試験系においても変異原性は認められなかった<sup>41)</sup>。

## (4) がん原生試験

## 1) 癌原性

マウス (1、3、10ppm 飲料水混入、78 週間) 及びラット (0.2、0.7、2ppm 飲料水混入、24 ヶ月間) の癌原性試験を実施した結果、プロサイリン投与に起因する非腫瘍性病変及び腫瘍性病変は認められなかった。従って、マウス及びラットに対する癌原性はないものと推察された<sup>42,43)</sup>。

## 2) 発癌プロモーション試験

*N*-methyl-*N*-nitrosourea をイニシエーターとし、*N*-propyl-*N*-nitrosourea を陽性対照として、F344 系ラットにプロサイリンを 29 週間、0.2~6ppm の濃度で飲料水混入し、発癌修飾作用の有無とその程度を比較検討した結果、ラット多臓器発癌に対して、発癌促進作用を示さなかった<sup>44)</sup>。

## (5) 生殖発生毒性試験

## 1) ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに 0.08、0.4、2mg/kg/day を経口投与した妊娠前及び妊娠初期投与試験において、交尾率、授精率及び受胎率等の繁殖成績、胎児の外表、内臓及び骨格異常等の催奇形作用は認められなかった。無影響量は一般毒性学的指標に対して雄で 0.08mg/kg/day、雌で 0.4mg/kg/day、親動物の生殖能に対して雌雄とも 2.0mg/kg/day、胎児の発生については 0.4mg/kg/day と推察された<sup>45)</sup>。

## 2) ラット胎児の器官形成期投与試験

ラットに 0.08、0.4、2mg/kg/day を経口投与した器官形成期投与試験において、胎児致死作用や催奇形作用並びに保育児への影響はみられなかった。無影響量は母動物では 0.4mg/kg/day、胎児及び産児では 2.0mg/kg/day と推察された<sup>46)</sup>。

## 3) ウサギ胎児の器官形成期投与試験

ウサギに 0.04、0.2、1mg/kg/day を経口投与した器官形成期投与試験において、胎児致死作用や催奇形作用はみられなかった。無影響量は母動物では 0.2mg/kg/day、胎児では 1.0mg/kg/day と推察された<sup>47)</sup>。

## 4) ラットの周産期及び授乳期投与試験

ラットに 0.08、0.4、2mg/kg/day を経口投与した周産期及び授乳期投与試験において、2mg/kg 群で母動物の血圧 (体温) 低下に基づくと思われる保育不全母体がみられ、産児の発育低下が認められたが、0.08mg/kg 以下の投与群では次世代への影響はみられなかった。無影響量は母動物で 0.4mg/kg/day、産児で 0.08mg/kg/day と推察された<sup>48)</sup>。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし



**(7) その他の特殊毒性****1) 身体依存性**

ラットを用いた身体依存性試験において、モルヒネ及びバルビタール型の身体依存形成能は認められなかった<sup>49)</sup>。

**2) 抗原性**

モルモットを用いた足蹠浮腫反応試験、PCA 試験、全身アナフィラキシー試験、ラット血清を用いた PCA 試験において、抗原性を示唆する所見は何ら認められなかった<sup>50)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：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）  
有効成分：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. 取扱い上の注意点

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり  
その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

一物二名称：ドルナー錠 20 $\mu$ g

同一成分薬

通常錠：ドルナー錠 20 $\mu$ g 等

徐放錠：ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g、ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g

同 効 薬：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス、リマプロストアルファデクス、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、サルポグレラート塩酸塩、イコサペント酸エチル、エポ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、タダラフィル 等

### 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
プロサイリン錠 20 $\mu$ g	1992年1月21日	20400AMZ00048000	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

○承認時（1992年1月21日承認）

【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

【用法・用量】通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日120 $\mu$ gを3回に分けて食後に経口投与する。

○追加された効能・効果および用法・用量（1999年9月22日承認）

【効能・効果】原発性肺高血圧症

【用法・用量】通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日60 $\mu$ 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180 $\mu$ gとする。

## 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

再審査結果通知年月日：1999年3月3日

再審査結果：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

再審査結果通知年月日：2012年12月19日

再審査結果：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。

## 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

原発性肺高血圧症

10年 1999年9月22日～2009年9月21日（希少疾病用医薬品）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 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
プロサイリン錠 20 $\mu$ g	3399005F1030	3399005F1030	108183101	613390024

## 14. 保険給付上の注意

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、医療費の公費負担制度が適用される。

# XI. 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) 阪口周吉 他：診療と新薬. 1989 ; 26(9) : 1498-1515
- 4) 阪口周吉 他：臨牀と研究. 1990 ; 67(2) : 575-584
- 5) 国枝武義 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 (10) : 2611-2629
- 6) 田辺達三 他：現代医療. 1992 ; 24(特) : 159-169
- 7) Nishio.S. et al. : Japan. J. Pharmacol. 1988 ; 47(1) : 1-10(PMID : 2842529)
- 8) 西尾伸太郎 他：日本薬理学雑誌. 1989 ; 94(6) : 351-361
- 9) Umetsu.T. et al. : Japan. J. Pharmacol. 1987 ; 43(1) : 81-90 (PMID : 3553683)
- 10) Umetsu.T. et al. : Arzneim. - Forsch. /Drug Res. 1989 ; 39(1) : 68-73 (PMID : 2541730)
- 11) Kajikawa.N. et al. : Arzneim. - Forsch./Drug Res. 1989 ; 39(4) : 495-499 (PMID : 2665758)
- 12) 勝村達喜 他：新薬と臨牀. 1989 ; 38(9) : 1401-1406
- 13) 池田康夫 他：現代医療. 1992 ; 24(特) : 141-146
- 14) Sim.A. K. et al. : Arzneim. - Forsch. /Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1816-1818 (PMID : 3913423)
- 15) 木村忠広 他：脈管学. 1992 ; 32(4) : 327-331
- 16) 勝村達喜 他：血管. 1989 ; 12(4) : 195-199
- 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) Nishio.S. et al. : Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 1989 ; 64(3) : 381-393 (PMID : 2675230)
- 21) 結城秀樹 他：血栓と循環. 2001 ; 9(3) : 293-297
- 22) 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－
- 23) 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－
- 24) 弓削卓郎 他：薬物動態. 1989 ; 4(6) : 727
- 25) 社内資料：Beraprost Sodium (BPS) の血清蛋白結合率および血球移行率
- 26) 弓削卓郎 他：薬物動態. 1989 ; 4(6) : 743
- 27) Fukazawa.T. et al. : 薬学雑誌. 2008 ; 128(10) : 1459-1465
- 28) 社内資料：Beraprost Sodium代謝物及び光酸化分解物の薬理作用
- 29) Murata.T. et al. : Arzneim. - Forsch./Drug Res. 1989 ; 39(II) : 860-866 (PMID : 2510742)
- 30) Murata.T. et al. : Arzneim. - Forsch./Drug Res. 1989 ; 39(II) : 867-876 (PMID : 2510743)
- 31) Sakai.A. et al. : Life Sciences. 1990 ; 47(8) : 711-719(PMID : 2119471)
- 32) 平野哲也 他：日本血栓止血学会誌. 1990 ; 1(2) : 94-105
- 33) Kainoh.M. et al. : Biochem. Pharmacol. 1990 ; 39(3) : 477-484(PMID : 2154985)
- 34) 伊藤亮 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3383-3392
- 35) 保坂一彦 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3456-3491
- 36) 青山行雄 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3403-3409

- 37) 齊藤勝弘 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3412-3454
- 38) 青山行雄 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3493-3525
- 39) 中村俊之 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3527-3560
- 40) 市野正美 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3561-3594
- 41) 吉田純一 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3679-3685
- 42) 細川常通 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3687-3705
- 43) 落合忍仁 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3706-3726
- 44) 倉田靖 他：日本毒学会誌. 1989 ; 14(sup. I) : 1-39
- 45) 加藤育雄 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3595-3611
- 46) 中村公章 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3613-3631
- 47) 松原徹典 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3633-3639
- 48) 松原徹典 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3641-3658
- 49) 中村満利子 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(9) : 3659-3669
- 50) 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

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 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

#### 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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180 $\mu$ gとする。

2022年4月現在、本剤と同一成分を含有する製剤は、韓国、タイ、中国、インドネシアにて製造・販売されている。

国名	販売名/会社名	販売年月	剤形/含量	効能・効果	用法・用量
韓国	Berasil 韓国アステラス製薬（株）	1997年10月	錠剤 1錠中20 $\mu$ 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等）に伴う潰瘍、疼痛、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 $\mu$ 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 $\mu$ 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180 $\mu$ gとする。
タイ	Dorner Astellas Pharma (Thailand) Co., Ltd.	2001年8月	錠剤 1錠中20 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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180 $\mu$ gとする。
中国	Dorner 深圳万樂薬業有限公司	2004年11月	錠剤 1錠中20 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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180 $\mu$ gとする。

## 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII. 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

該当資料なし

#### (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

#### (1) 患者向け説明用資材

該当資料なし

#### (2) GS1 コード

販売名	包装	GS1 コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
プロサイリン錠 20	100 錠 PTP	(01)14987042 293023	(01)04987042 293514
	500 錠 PTP	(01)14987042 293054	
	1000 錠 PTP	(01)14987042 293085	(01)04987042 293521
	1050 錠 PTP	(01)14987042 293146	
	500 錠バラ	(01)14987042 293115	