

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	素錠（徐放錠）
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60 μ 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：2007年10月19日 薬価基準収載年月日：2007年12月14日 販売開始年月日：2007年12月19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	
文献請求先及び問合せ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 フリーダイヤル：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： https://www.kaken.co.jp/

本IFは2023年1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（<https://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て、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	5. 混入する可能性のある夾雑物	8
1. 開発の経緯	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	8
2. 製品の治療学的特性	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
3. 製品の製剤学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	9. 溶出性	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	10. 容器・包装	8
(1) 承認条件	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	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(2) 包装	8
6. RMP の概要	2	(3) 予備容量	8
II. 名称に関する項目	3	(4) 容器の材質	9
1. 販売名	3	11. 別途提供される資材類	9
(1) 和名	3	12. その他	9
(2) 洋名	3	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(1) 和名（命名法）	3	3. 用法及び用量	10
(2) 洋名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	10
(3) ステム（stem）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
3. 構造式又は示性式	3	4. 用法及び用量に関連する注意	12
4. 分子式及び分子量	3	5. 臨床成績	12
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(1) 臨床データパッケージ	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(2) 臨床薬理試験	12
III. 有効成分に関する項目	5	(3) 用量反応探索試験	13
1. 物理化学的性質	5	(4) 検証的試験	14
(1) 外観・性状	5	(5) 患者・病態別試験	14
(2) 溶解性	5	(6) 治療的使用	14
(3) 吸湿性	5	(7) その他	15
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	VI. 薬効薬理に関する項目	16
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
(6) 分配係数	5	2. 薬理作用	16
(7) その他の主な示性値	6	(1) 作用部位・作用機序	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(3) 作用発現時間・持続時間	20
IV. 製剤に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	21
1. 剤形	7	1. 血中濃度の推移	21
(1) 剤形の区別	7	(1) 治療上有効な血中濃度	21
(2) 製剤の外観及び性状	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	21
(3) 識別コード	7	(3) 中毒域	22
(4) 製剤の物性	7	(4) 食事・併用薬の影響	23
(5) その他	7	2. 薬物速度論的パラメータ	23
2. 製剤の組成	7	(1) 解析方法	23
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	7	(2) 吸収速度定数	23
(2) 電解質等の濃度	7	(3) 消失速度定数	23
(3) 熱量	7	(4) クリアランス	24
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(5) 分布容積	24
4. 力価	8		

(6) その他	24	(1) 臨床使用に基づく情報	37
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	24	(2) 非臨床試験に基づく情報	38
(1) 解析方法	24	IX. 非臨床試験に関する項目	39
(2) パラメータ変動要因	24	1. 薬理試験	39
4. 吸収	24	(1) 薬効薬理試験	39
5. 分布	24	(2) 安全性薬理試験	39
(1) 血液-脳関門通過性	24	(3) その他の薬理試験	40
(2) 血液-胎盤関門通過性	24	2. 毒性試験	40
(3) 乳汁への移行性	24	(1) 単回投与毒性試験	40
(4) 髄液への移行性	25	(2) 反復投与毒性試験	40
(5) その他の組織への移行性	25	(3) 遺伝毒性試験	41
(6) 血漿蛋白結合率	25	(4) がん原性試験	41
6. 代謝	25	(5) 生殖発生毒性試験	41
(1) 代謝部位及び代謝経路	25	(6) 局所刺激性試験	41
(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	25	(7) その他の特殊毒性	41
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26	X. 管理的事項に関する項目	42
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	26	1. 規制区分	42
7. 排泄	26	2. 有効期間	42
8. トランスポーターに関する情報	26	3. 包装状態での貯法	42
9. 透析等による除去率	26	4. 取扱い上の注意	42
10. 特定の背景を有する患者	26	5. 患者向け資材	42
11. その他	26	6. 同一成分・同効薬	42
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	27	7. 国際誕生年月日	42
1. 警告内容とその理由	27	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	42
2. 禁忌内容とその理由	27	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	42
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27	11. 再審査期間	43
5. 重要な基本的注意とその理由	27	12. 投薬期間制限に関する情報	43
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28	13. 各種コード	43
(1) 合併症・既往歴等のある患者	28	14. 保険給付上の注意	43
(2) 腎機能障害患者	28	XI. 文献	44
(3) 肝機能障害患者	28	1. 引用文献	44
(4) 生殖能を有する者	28	2. その他の参考文献	45
(5) 妊婦	28	XII. 参考資料	46
(6) 授乳婦	29	1. 主な外国での発売状況	46
(7) 小児等	29	2. 海外における臨床支援情報	46
(8) 高齢者	29	XIII. 備考	47
7. 相互作用	29	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	47
(1) 併用禁忌とその理由	29	(1) 粉碎	47
(2) 併用注意とその理由	29	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通 過性	47
8. 副作用	30	2. その他の関連資料	47
(1) 重大な副作用と初期症状	30	(1) 提供用資材	47
(2) その他の副作用	30	(2) GS1 コード	47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37		
10. 過量投与	37		
11. 適用上の注意	37		
12. その他の注意	37		

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。

ベラプロストナトリウムは、これらの欠点を改良した世界初の経口投与可能な PGI₂ 誘導体で、その製剤であるベラプロストナトリウム通常錠は、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」、さらに 1999 年 9 月に「原発性肺高血圧症」の効能・効果について承認を取得した。

ベラプロストナトリウム通常錠の服用利便性と治療効果を向上させるため、血中濃度の持続化及び C_{max} の抑制を達成し、服用回数の低減及び 1 日服用量の増加による治療効果の向上を期待したベラプロストナトリウム徐放錠「ベラサス LA 錠 60 μg」を開発し、2007 年 10 月に「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果について承認を取得した。2012 年に再審査申請を行い、2015 年 4 月に薬機法第 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。

なお、有効成分であるベラプロストナトリウムは、第十六改正日本薬局方に収載された。

2. 製品の治療学的特性

- 1) WHO 機能分類クラス I から使用できる肺動脈性肺高血圧症の経口治療薬である。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- 2) 世界初の経口プロスタサイクリン (PGI₂) 誘導体徐放性製剤であり、1 日 2 回投与で有効性が認められている。(「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」及び「V. 5. (3) 用法反応探索試験」の項参照)
- 3) 以下の 3 つの作用を有する肺動脈性肺高血圧症治療薬である。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
 - 肺動脈血管拡張作用 (*in vitro*)
 - 血小板凝集抑制作用 (*in vitro, ex vivo*)
 - 肺動脈血管平滑筋細胞の増殖抑制作用 (*in vitro*)
- 4) 運動耐容能 (6 分間歩行距離) 及び肺血行動態 (平均肺動脈圧) を改善する。(「V. 5. (3) 用法反応探索試験」の項参照)
- 5) 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、心筋梗塞があらわれることがある。その他の副作用として、主なもの (10%以上) は、頭痛、ふらつき、不眠、嘔気、下痢、腹痛、胃不快感、嘔吐、顔面潮紅、ほてり、動悸、倦怠感、浮腫、疼痛である。(「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
医薬品リスク管理計画（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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(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

ベラサス® LA 錠 60 μ g

(2) 洋名

BERASUS LA Tablets 60 μ g

(3) 名称の由来

ベラ：主成分の **beraprost**

サス：Sustained · release (徐放性)

LA：Long Active (効果の持続)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベラプロストナトリウム (JAN)

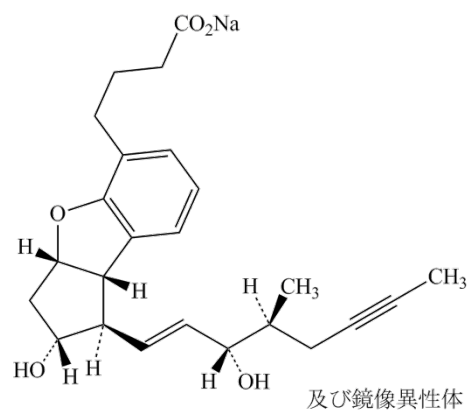
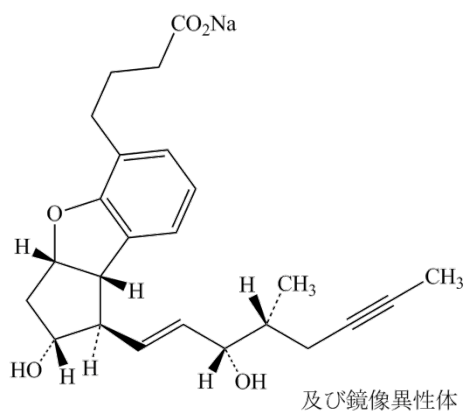
(2) 洋名 (命名法)

Beraprost Sodium (JAN)、beraprost (INN)

(3) ステム (stem)

-prost (プロスタグランジン類)

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

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

治験成分記号：TRK-100 STP

CAS 登録番号：88475-69-8 (beraprost sodium)

88430-50-6 (beraprost)

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

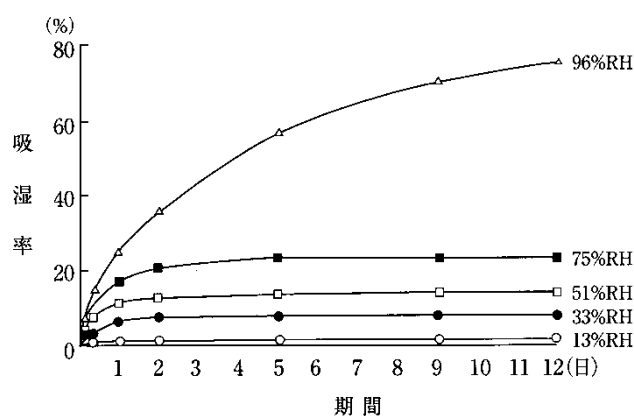
溶 媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	0.8	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	1.0	溶けやすい
水	0.7	溶けやすい
ジエチルエーテル	>10000	ほとんど溶けない

(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。

ベラプロストナトリウムの吸湿曲線



(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。

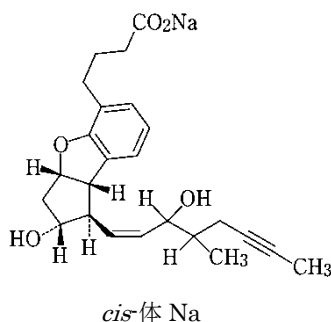
2. 有効成分の各種条件下における安定性

室温・室内光・密閉条件下では 36 ヶ月後でも変化がなく、安定である。

苛酷試験において、50℃までの温度条件下及び室内散乱光に対しては安定であったが、湿度 75%RH 及び 84%RH 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。水溶液中においては熱に対しては安定であったが、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 ヶ月	褐色ガラス瓶	変化なし
苛酷試験	40℃	密閉	遮光	6 ヶ月	無色透明ガラス瓶	変化なし
	50℃	密閉	遮光	3 ヶ月		変化なし
	30℃	75%RH	遮光	3 ヶ月		3 日後外観は白色粉末からペースト状になり、3 ヶ月後には微黄色となった。分解物は認められなかった。
	30℃	84%RH	遮光	3 ヶ月		
	室温	密閉	室内光	3 ヶ月	透明ガラス管	変化なし
	外気温	密閉	太陽光	100 時間		わずかな分解物の生成
水溶液中	50℃	密閉	遮光	4 週	透明ガラス製アンプル	変化なし
	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℃	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。

*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


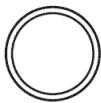
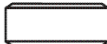
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（徐放性素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

剤型	素錠（徐放錠）		
色	白色～黄みの白色		
形状	表	裏	側面
			
直径	7.0mm		
厚さ	2.9mm		
質量	120mg		

(3) 識別コード

KC51（錠剤表面）

(4) 製剤の物性

硬度：40-65N

(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 60 μ g
添加剤	ポリエチレンオキシド5000K、マクロゴール6000、L-グルタミン酸、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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。

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は苛酷条件下で光の影響をやや受けるが、PTPシート/アルミラミネート袋（PTP/AL）を施した包装品は、市場流通期間として3年間は安定である。

試験	温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果概要	
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	暗所	PTP/AL包装	36ヵ月	変化なし	
加速試験	40±2℃	75±5%RH	暗所	PTP/AL包装	6ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50±2℃	—	暗所	PTP/AL包装	4週間	類縁物質増加
		60±2℃	—	暗所	PTP/AL包装	4週間	類縁物質増加
	湿度	25±2℃	60±5%RH	遮光	シャーレ（開放）	27日	変化なし
	光	25±2℃	60±5%RH	※	PTP/AL包装	62万Lx・hr（13日） 120万Lx・hr（27日） 120万Lx・hr+200W/m ² ・hr（29日）	変化なし
					PTPシート		変化なし
					シャーレ（開放）	62万Lx・hr（13日） 120万Lx・hr（27日）	うすい黄色への変色 類縁物質増加

※白色蛍光灯ランプ2000Lxにて120万Lx・hrを照射。その後近紫外蛍光灯ランプ200W/m²・hrを照射。

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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法（ただしシンカーを用いる）により試験を行うとき、溶出規格に適合する

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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー：アルミニウム、ポリエチレン

個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

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

- 5.1 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。
- 5.2 肺高血圧症の WHO 機能分類クラスIV^{注)}の患者における有効性・安全性は確立していない。また、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状の改善がみられない場合は、注射剤や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- 注) WHO 機能分類は NYHA (New York Heart Association) 心機能分類を肺高血圧症に準用したものである。

(解説)

- 5.1 承認時までに実施した臨床試験においては、原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象にしており、その他の肺動脈性肺高血圧症における有効性、安全性は確認されていないことから設定した。
- 5.2 承認時までに実施した臨床試験において、WHO による肺高血圧症の機能分類のうち、機能分類クラスIVに分類される患者は臨床試験の対象外とし、それらの患者に対する有効性、安全性が確認されていないことから設定した。
- また、重症度の高い患者等は原疾患がより進行している状態にあり、本剤による治療効果が得られにくい場合が考えられる。したがって、循環動態あるいは臨床症状の改善がみられない場合は、注射剤(エポプロステノール)や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

WHO による肺高血圧症の機能分類^{注)}

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

注) Rich S, editor. Primary Pulmonary Hypertension : Executive Summary from the World Symposium· Primary Pulmonary Hypertension 1998.

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 2 回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始し、症状(副作用)を十分観察しながら漸次増量する。

なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 360 μ g までとし、2 回に分けて朝夕食後に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は食後投与の方がより安定した血中濃度推移が期待できるため、1日2回朝夕食後に経口投与する。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

肺動脈性高血圧症の血管拡張療法では、疾患が進行性で重篤であることから、通常患者ごとに忍容できる最大用量の薬剤が投与されている。原発性肺高血圧症に対するベラプロストナトリウム速放錠の治療においても症状（副作用）を十分観察しながら漸次増量し、患者ごとに忍容できる最大用量を投与することが基本となっている。

第II相試験では、第I相試験において本剤の1回用量180 μ g、1日用量360 μ gまで忍容性が確認されたため、これらの用量を最大用量に設定した。（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）また、食事の影響試験において、食後投与では一相性の安定した血中濃度推移を示す例が多かったのに対し、空腹時投与では二相性あるいは低値持続を示す例が散見されたため、食後投与とした。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

本剤の肺高血圧症に対する作用メカニズムである、血小板凝集抑制作用、肺血管拡張作用ならびに肺血管平滑筋細胞増殖抑制作用は、*in vitro*において、いずれも本剤120~180 μ g投与時に予想される血漿中濃度範囲で濃度依存的に認められた。このうち、肺高血圧症の発症および増悪に深く関わる血小板凝集抑制作用を指標とした場合、臨床薬理試験において、本剤120 μ g食後単回投与による血小板凝集抑制作用は、投与12時間後まで持続していたことから、1日2回投与とした。（「VI. 2. (2) 2) 抗血小板作用」の項参照）また、有意ではなかったものの1回用量60 μ gで血小板凝集抑制作用がみられたため、治療初期の1日用量は安全性を考慮して120 μ gとした。

以上より、第II相試験での用法・用量は、1日用量を1週目は120 μ g、2週目は240 μ g、3週目以降は360 μ gの漸増とし、投与期間を原発性肺高血圧症および膠原病に伴う肺高血圧症に対するベラプロストナトリウム速放錠での臨床試験と同様12週間として、1日2回朝夕食後投与とした。なお、増量期（21日目まで）に有害事象などにより本剤の投与を継続できないと判断された場合は、1段階減量した用量を維持用量として12週間投与することとした。その結果、原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症では運動耐容能、平均肺動脈圧および全肺血管抵抗の改善が認められ、最終1日用量別の6分間歩行距離に関する部分集団解析では、本剤120 μ g/日投与群で15.0 \pm 21.2m、240 μ g/日群で23.1 \pm 74.8 m、360 μ g/日群で39.9 \pm 64.1mであり、本剤最大用量である360 μ g/日群において最も延長がみられた。

また、本剤の投与により頭痛、潮紅、ほてりといった血管拡張薬によくみられる有害事象が高率に発現したが、ほとんどが軽度であり、原疾患の悪化以外の有害事象に対して、適宜休薬、減量等により対応することで、継続した投与が可能であると考えられた。（「V. 5. (5) 用量反応探索試験」の項参照）

以上の成績から、用法及び用量に関連する注意として、「肺動脈性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。」と明記し注意喚起した上で、用法及び用量を「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2回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始し、症状（副作用）を十分観察しながら漸次増量する。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日360 μ gまでとし、2回に分けて朝夕食後に経口投与する。」に設定した。

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

肺動脈性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。

(解説)

肺動脈性肺高血圧症（PAH）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、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。

なお、臨床試験¹⁾では、120 μ g/日から投与を開始し、1週間毎に240 μ g/日、360 μ g/日と増量し、その後360 μ g/日を維持用量として投与した。医師が投与を継続できないと判断した場合は、1段階減量した用量を維持用量とした。

その結果、解析対象46例のうち、45例において120 μ g/日から240 μ g/日へ増量したが、そのうち2例については副作用のため120 μ g/日に減量し、投与を継続した。また、増量できなかった1例については、副作用のため投与を中止した。

さらに、240 μ g/日に増量した43例のうち、42例において360 μ g/日に増量し、そのうち29例については最大用量の360 μ g/日で投与を継続できたが、13例については副作用のため240 μ g/日に減量した。また、1例については、240 μ g/日投与時に副作用が発現したため、360 μ g/日に増量できず240 μ g/日で投与を継続した。

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

健康成人男子24例を対象に、本剤120 μ g（空腹時、食後）又は180 μ g（空腹時、食後）をそれぞれ単回投与した結果、副作用の発現頻度は180 μ g投与（空腹時2例、食後3例）の方が120 μ g投与（空腹時0例、食後1例）に比べて高かった。なお、临床上問題となる副作用は認められなかった²⁾。

2) 反復投与試験

健康成人男子12例を対象に、本剤1回120 μ gを1日2回、及びベラプロストナトリウム通常錠1回40 μ gを1日3回食後に7日間クロスオーバー法にて反復投与した結果、本剤投与開始後の血漿中BPS-314d濃度は投与2日目に定常状態に達し、蓄積性は認められなかった³⁾。

また、健康成人男子12名を対象に、本剤1回120 μ gを1日3回食後に5日間反復投与した結果、本剤投与開始後の血漿中BPS-314d濃度は投与2日目に定常状態に達し、蓄積性は認められなかった⁴⁾。

なお、いずれの試験においても臨床的に問題となる副作用は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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2回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始し、症状（副作用）を十分観察しながら漸次増量する。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日360 μ gまでとし、2回に分けて朝夕食後に経口投与する。

(3) 用量反応探索試験

国内第II相試験（試験 100PHS01）¹⁾

目的：原発性肺高血圧症（PPH）および膠原病に伴う肺高血圧症（CPH）患者を対象として、本剤 120、240、360 $\mu\text{g}/\text{日}$ （最大用量）を 85 日間経口投与したときの有効性および安全性について検討する。

試験デザイン	多施設共同、任意漸増法によるオープンラベル試験																																																																																																																				
対象	原発性肺高血圧症、膠原病に伴う肺高血圧症患者																																																																																																																				
主な登録基準	右心カテーテルで測定した肺動脈平均圧が 25mmHg 以上の患者																																																																																																																				
主な除外基準	<p>1) 以下の肺高血圧症患者 先天性心疾患に伴う肺高血圧症患者、門脈圧亢進による肺高血圧症患者、呼吸器疾患による肺高血圧症患者、慢性血栓性塞栓による肺高血圧症候、住血虫症等による肺高血圧症患者)</p> <p>2) 肺高血圧症の機能分類で ClassIVに分類される患者</p>																																																																																																																				
試験方法	本剤投与開始日を 0 日とし、本剤 60 μg 錠を 1 日 2 回朝夕食後に 120 $\mu\text{g}/\text{日}$ から投与を開始し、1 週間毎に 240 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、360 $\mu\text{g}/\text{日}$ と増量後 360 $\mu\text{g}/\text{日}$ を維持用量とし 85 日まで投与した ^{注)} 。																																																																																																																				
主要評価項目	<p>有効性： 投与開始前（0 週）の 6 分間歩行距離に対する投与 12 週時（または中止時）の 6 分間歩行距離の差</p> <p>安全性： 右心カテーテル検査、心エコー、体重、血圧・心拍数、心電図（12 誘導）、動脈血液ガス、臨床検査、自覚症状、他覚所見について調査・検査の結果から有害事象の有無を判定した。</p>																																																																																																																				
副次的評価項目	投与開始前（0 週）の 6 分間歩行距離に対する投与 12 週時（または中止時）の 6 分間歩行距離の変化率および改善度、右心カテーテル検査、内分泌学的検査（ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド）、心エコー、心電図（12 誘導）、動脈血液ガス、肺高血圧症の症状（問診）、肺高血圧症の身体所見																																																																																																																				
結果	<p>有効性： 0 週に対する 12 週又は投与中止時の 6 分間歩行距離、平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数の差は以下のとおりであった。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">解析対象</th> <th rowspan="3">基本統計量</th> <th colspan="3">6 分間歩行距離 (m)</th> <th rowspan="3">0 週に対する 12 週 又は中止時の差</th> </tr> <tr> <th colspan="2">測定時期</th> <th rowspan="2">0 週に対する 12 週 又は中止時の差</th> </tr> <tr> <th>0 週</th> <th>12 週又は中止時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">全症例 (n=44)</td> <td>平均値±SD</td> <td>402.1±124.6</td> <td>435.6±121.0</td> <td>33.4±66.0</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>[364.2, 440.0]</td> <td>[398.8, 472.4]</td> <td>[13.4, 53.5]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PPH (n=25)</td> <td>平均値±SD</td> <td>428.2±119.3</td> <td>442.6±123.4</td> <td>14.4±49.8</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>[378.9, 477.4]</td> <td>[391.6, 493.5]</td> <td>[-6.2, 35.0]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CPH (n=19)</td> <td>平均値±SD</td> <td>367.9±126.3</td> <td>426.4±120.5</td> <td>58.5±77.0</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>[307.0, 428.8]</td> <td>[368.3, 484.5]</td> <td>[21.4, 95.6]</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">解析対象</th> <th rowspan="3">基本統計量</th> <th colspan="5">平均肺動脈圧 (mmHg)</th> </tr> <tr> <th colspan="3">測定時期</th> <th colspan="2">0 週に対する差</th> </tr> <tr> <th>投与開始前</th> <th>投与終了後</th> <th>投与終了後 又は中止時</th> <th>投与終了後</th> <th>投与終了後 又は中止時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">全症例</td> <td>例数</td> <td>44</td> <td>36</td> <td>39</td> <td>36</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>46.8±14.2</td> <td>43.0±14.1</td> <td>44.0±14.3</td> <td>-3.3±5.4</td> <td>-2.8±5.5</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>[42.5, 51.1]</td> <td>[38.2, 47.8]</td> <td>[39.3, 48.6]</td> <td>[-5.1, -1.5]</td> <td>[-4.6, -1.0]</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">PPH</td> <td>例数</td> <td>25</td> <td>22</td> <td>24</td> <td>22</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>52.6±14.4</td> <td>48.7±13.3</td> <td>49.5±13.5</td> <td>-2.5±6.1</td> <td>-2.2±6.0</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>[46.6, 58.5]</td> <td>[42.8, 54.6]</td> <td>[43.8, 55.3]</td> <td>[-5.2, 0.2]</td> <td>[-4.7, 0.4]</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">CPH</td> <td>例数</td> <td>19</td> <td>14</td> <td>15</td> <td>14</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>39.2±9.7</td> <td>33.9±10.4</td> <td>35.1±10.9</td> <td>-4.6±4.0</td> <td>-3.9±4.7</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>[34.5, 43.9]</td> <td>[27.9, 39.9]</td> <td>[29.0, 41.1]</td> <td>[-6.9, -2.2]</td> <td>[-6.5, -1.2]</td> </tr> </tbody> </table>					解析対象	基本統計量	6 分間歩行距離 (m)			0 週に対する 12 週 又は中止時の差	測定時期		0 週に対する 12 週 又は中止時の差	0 週	12 週又は中止時	全症例 (n=44)	平均値±SD	402.1±124.6	435.6±121.0	33.4±66.0	95%信頼区間	[364.2, 440.0]	[398.8, 472.4]	[13.4, 53.5]	PPH (n=25)	平均値±SD	428.2±119.3	442.6±123.4	14.4±49.8	95%信頼区間	[378.9, 477.4]	[391.6, 493.5]	[-6.2, 35.0]	CPH (n=19)	平均値±SD	367.9±126.3	426.4±120.5	58.5±77.0	95%信頼区間	[307.0, 428.8]	[368.3, 484.5]	[21.4, 95.6]	解析対象	基本統計量	平均肺動脈圧 (mmHg)					測定時期			0 週に対する差		投与開始前	投与終了後	投与終了後 又は中止時	投与終了後	投与終了後 又は中止時	全症例	例数	44	36	39	36	39	平均値±SD	46.8±14.2	43.0±14.1	44.0±14.3	-3.3±5.4	-2.8±5.5	95%信頼区間	[42.5, 51.1]	[38.2, 47.8]	[39.3, 48.6]	[-5.1, -1.5]	[-4.6, -1.0]	PPH	例数	25	22	24	22	24	平均値±SD	52.6±14.4	48.7±13.3	49.5±13.5	-2.5±6.1	-2.2±6.0	95%信頼区間	[46.6, 58.5]	[42.8, 54.6]	[43.8, 55.3]	[-5.2, 0.2]	[-4.7, 0.4]	CPH	例数	19	14	15	14	15	平均値±SD	39.2±9.7	33.9±10.4	35.1±10.9	-4.6±4.0	-3.9±4.7	95%信頼区間	[34.5, 43.9]	[27.9, 39.9]	[29.0, 41.1]	[-6.9, -2.2]	[-6.5, -1.2]
解析対象	基本統計量	6 分間歩行距離 (m)			0 週に対する 12 週 又は中止時の差																																																																																																																
		測定時期		0 週に対する 12 週 又は中止時の差																																																																																																																	
		0 週	12 週又は中止時																																																																																																																		
全症例 (n=44)	平均値±SD	402.1±124.6	435.6±121.0	33.4±66.0																																																																																																																	
	95%信頼区間	[364.2, 440.0]	[398.8, 472.4]	[13.4, 53.5]																																																																																																																	
PPH (n=25)	平均値±SD	428.2±119.3	442.6±123.4	14.4±49.8																																																																																																																	
	95%信頼区間	[378.9, 477.4]	[391.6, 493.5]	[-6.2, 35.0]																																																																																																																	
CPH (n=19)	平均値±SD	367.9±126.3	426.4±120.5	58.5±77.0																																																																																																																	
	95%信頼区間	[307.0, 428.8]	[368.3, 484.5]	[21.4, 95.6]																																																																																																																	
解析対象	基本統計量	平均肺動脈圧 (mmHg)																																																																																																																			
		測定時期			0 週に対する差																																																																																																																
		投与開始前	投与終了後	投与終了後 又は中止時	投与終了後	投与終了後 又は中止時																																																																																																															
全症例	例数	44	36	39	36	39																																																																																																															
	平均値±SD	46.8±14.2	43.0±14.1	44.0±14.3	-3.3±5.4	-2.8±5.5																																																																																																															
	95%信頼区間	[42.5, 51.1]	[38.2, 47.8]	[39.3, 48.6]	[-5.1, -1.5]	[-4.6, -1.0]																																																																																																															
PPH	例数	25	22	24	22	24																																																																																																															
	平均値±SD	52.6±14.4	48.7±13.3	49.5±13.5	-2.5±6.1	-2.2±6.0																																																																																																															
	95%信頼区間	[46.6, 58.5]	[42.8, 54.6]	[43.8, 55.3]	[-5.2, 0.2]	[-4.7, 0.4]																																																																																																															
CPH	例数	19	14	15	14	15																																																																																																															
	平均値±SD	39.2±9.7	33.9±10.4	35.1±10.9	-4.6±4.0	-3.9±4.7																																																																																																															
	95%信頼区間	[34.5, 43.9]	[27.9, 39.9]	[29.0, 41.1]	[-6.9, -2.2]	[-6.5, -1.2]																																																																																																															

解析対象	基本統計量	肺血管抵抗係数 (mmHg/L・min・m ²)				
		測定時期			0週に対する差	
		投与開始前	投与終了後	投与終了後 又は中止時	投与終了後	投与終了後 又は中止時
全症例	例数 平均値±SD 95%信頼区間	41 15.0±7.6 [12.6, 17.4]	34 12.4±6.5 [10.1, 14.6]	37 13.3±7.6 [10.8, 15.8]	33 -1.4±3.6 [-2.6, -0.1]	36 -1.2±3.9 [-2.5, 0.1]
PPH	例数 平均値±SD 95%信頼区間	23 17.7±7.6 [14.4, 20.9]	20 15.0±6.6 [11.9, 18.1]	22 16.0±7.9 [12.5, 19.5]	20 -1.0±3.0 [-2.4, 0.4]	22 -1.2±3.1 [-2.5, 0.2]
CPH	例数 平均値±SD 95%信頼区間	18 11.6±6.3 [8.5, 14.7]	14 8.5±4.1 [6.2, 10.9]	15 9.3±4.9 [6.6, 12.0]	13 -2.0±4.4 [-4.6, 0.7]	14 -1.2±5.0 [-4.1, 1.7]

安全性：
 安全性解析対象症例 46 例の全例に有害事象が発現したが、その程度はほとんどが軽度であった。副作用発現頻度は、97.8% (45/46 例) であった。主な副作用は、頭痛 73.9% (34/46 例)、顔面潮紅 67.4% (31/46 例)、ほてり 56.5% (26/46 例)、嘔気、倦怠感各 28.3% (13/46 例)、下痢 21.7% (10/46 例)、動悸、腹痛各 17.4% (8/46 例) 等であった。
 臨床検査値の推移には、大きな変動はみられなかった。最も発現率の高かった臨床検査値の異常変動は「白血球数減少」および「白血球数増加」(6.5%、3/46 例) であった。バイタルサインの推移については、有害事象として「血圧低下」(6.5%、3/46 例)、「体温上昇」(2.2%、1/46 例) が報告された。
 重篤な有害事象の 5 件 (5 例) のすべて、及び高度な有害事象 3 件 (例) 中 2 件 (2 例) が「原疾患の悪化」であり、本剤投与中止例 5 例中 4 例の中止理由も「原疾患の悪化」によるものであった。また、本剤の投与中、休薬、減量あるいは増量非実施に至った有害事象が 17 例で 44 件報告されたが、軽度の「頭痛」および「悪心」による中止例 1 例を除き、休薬、減量といった処置対応により投与継続が可能であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして 1 日 120 μg を 2 回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始し、症状 (副作用) を十分観察しながら漸次増量する。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 360 μg までとし、2 回に分けて朝夕食後に経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

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

該当資料なし

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

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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 (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)

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

作用部位：血小板、血管平滑筋

作用機序：プロスタサイクリンと同様に、本剤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生成抑制等により血管拡張作用、抗血小板作用等を示す⁵⁾⁻¹¹⁾。また、細胞内の cAMP を上昇させることによって、血管平滑筋細胞増殖を抑制する¹²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血小板凝集抑制作用

①ヒト及び各種動物から採取した血液から多血小板血漿を採取し、血小板凝集計にて各種凝集惹起剤に対する凝集抑制作用を検討したところ、血小板の ADP 凝集を強く抑制したが、その効力には種差が認められた⁷⁾ (*in vitro*)。また、コラーゲン凝集に対しても 3~300nmol/L において抑制作用を示した⁸⁾ (*in vitro*)。

ヒト及び各種動物における血小板凝集抑制作用 (*in vitro*)

種	ADP 濃度 (μmol/L)	IC ₅₀ (nmol/L) ^{a)}	PGI ₂ 比 ^{b)}
ヒト	2.5	3.31±0.36	0.53
ラット	10	25.4±1.2	0.19
ウサギ	10	196.4±16.4	0.084
モルモット	1	17.9±0.69	0.157
ネコ	5	4.97±1.97	0.79
イヌ	10	6.14±1.28	0.14

a) データは平均値±標準誤差で示した。

b) プロスタグランジン I₂ (PGI₂) の効力を 1 としたときのベラプロストナトリウムの効力を示した。

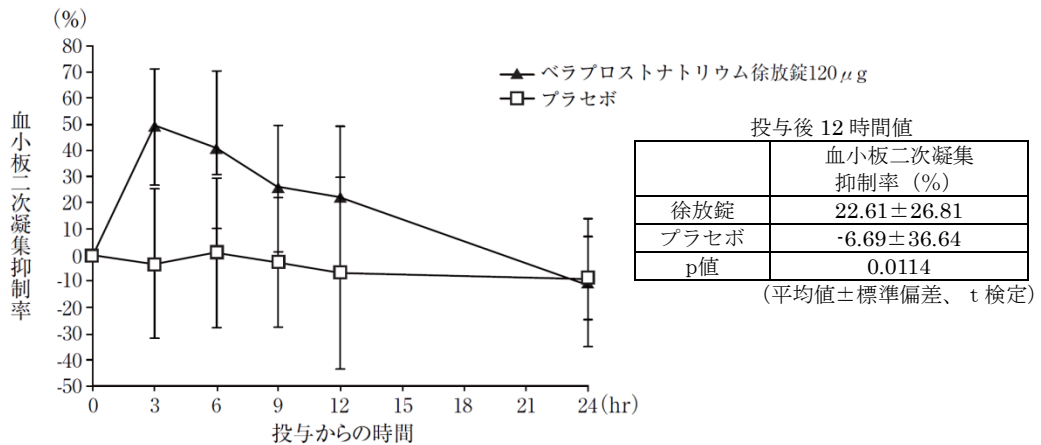
各種凝集惹起剤に対する血小板凝集抑制作用 (ラット血小板、*in vitro*)

凝集惹起剤	凝集惹起剤濃度	IC ₅₀ (nmol/L) (95%信頼区間)	PGI ₂ 比
ADP	3 μmol/L	27.9 (24.5~31.7)	0.15
コラーゲン	12.5 μg/mL	27.0 (18.9~37.4)	0.35

データは 5~6 回の実験の平均値 (95%信頼区間) で示した。

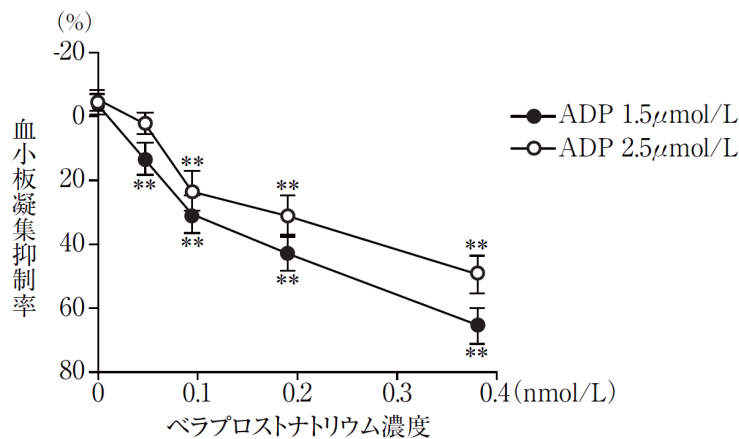
②健康成人男子を対象として、本剤 120 μg あるいはプラセボを食後に単回経口投与したときの血小板凝集抑制作用を単盲検クロスオーバー法で比較したところ、本剤 120 μg の食後投与によって、血小板凝集抑制作用は少なくとも 12 時間持続した¹³⁾ (*ex vivo*)。

ヒト投与時の血小板二次凝集抑制率の推移 (ex vivo)



データは投与前の血小板凝集抑制率を0としたときの割合を平均値 ± 標準偏差で示した(n=16)。

- ③ヒト全血中に本薬を添加した後に多血小板血漿を調製し、その後凝集惹起剤の ADP を添加する方法により、ヒトの生体内環境を反映させた条件下での凝集に対する抑制作用を検討したところ、ADP1.5 μmol/L 刺激時には 0.048nmol/L、ADP2.5 μmol/L 刺激時には 0.095nmol/L 以上の濃度で凝集を抑制した¹⁴⁾ (*in vitro*)。

ヒト血小板凝集抑制作用 (*in vitro*)

データは無処置の凝集に対する抑制率を、平均値 ± 標準誤差で示した(n=9)。

** : p<0.005 vs. Veraprost sodium 0nmol/L (Shirley-Williams検定)

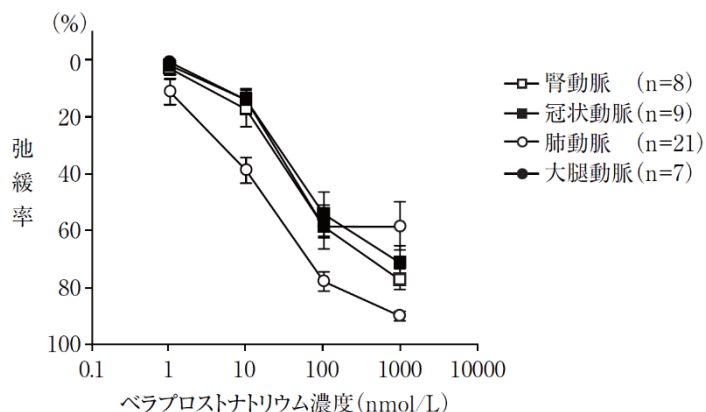
- ④ラットに 0.1~1mg/kg を経口投与したときの血小板凝集抑制作用は、5 時間以上持続した⁷⁾。

- ⑤ADP (2.5 μmol/L) で凝集させたヒト血小板を 2.4nmol/L 以上で解離した¹⁵⁾ (*in vitro*)。

2) 血管拡張作用・血流増加作用

- ①セロトニンによって収縮させたイヌ摘出動脈 (内皮剥離標本) に対する弛緩作用をマグナス法で検討したところ、肺動脈を 1nmol/L から濃度依存的に弛緩する傾向を示し、肺動脈の EC₅₀ 値が最も小さかった。また最大弛緩率も肺動脈が最も大きかった⁵⁾ (*in vitro*)。

イヌ摘出動脈のセロトニン収縮に対する弛緩作用 (*in vitro*)



イヌ摘出動脈のセロトニン収縮に対する弛緩作用 (*in vitro*)

血管の由来	例数	EC ₅₀ (×10 ⁻⁸ mol/L) 注) (-log EC ₅₀ ±標準誤差)	最大弛緩率 (%)
冠	9	3.42 (7.47±0.11*)	71±6**
腎	8	3.39 (7.47±0.14*)	77±4*
大腿	7	2.66 (7.58±0.04)	68±5**
肺	21	1.21 (7.92±0.11)	91±2

* : p<0.05, ** : p<0.01 vs. 肺動脈 (Dunnett 検定)。

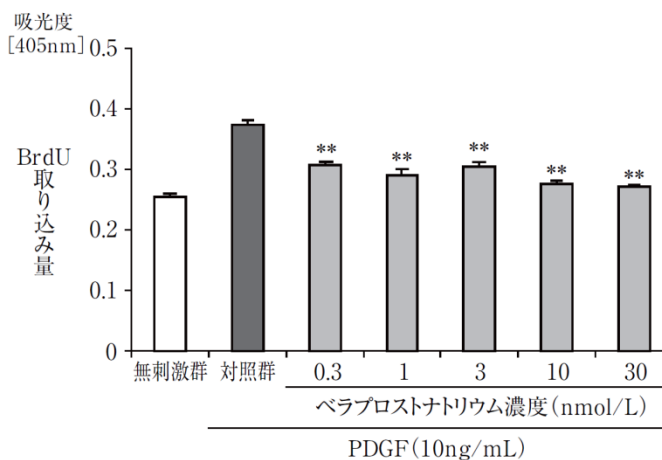
注) 各血管の最大弛緩率を 100%としたとき、50%弛緩させるベラプロストナトリウムの濃度を示した。

②K⁺、PGF_{2α}により収縮させたイヌの大腿動脈、腸管膜動脈等、各種摘出動脈に対する弛緩作用をマグヌス法で検討したところ、10⁻⁹mol/L から弛緩させた⁶⁾ (*in vitro*)。

3) 血管平滑筋細胞増殖抑制作用

血小板由来増殖因子 (PDGF、10ng/mL) の刺激によるヒト肺動脈血管平滑筋細胞の増殖に対する効果を、5-bromo-2'-deoxy-uridine (BrdU) の取り込みによって評価したところ、0.3nmol/L から抑制した⁵⁾ (*in vitro*)。

ヒト血管平滑筋細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)



データは平均値±標準誤差で示した(n=3~4)。

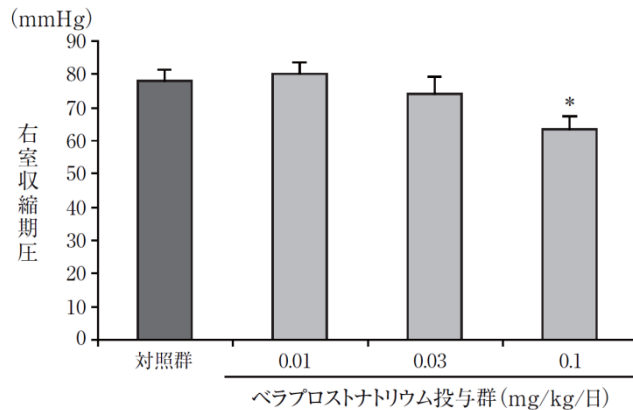
** : p<0.01 vs. 対照群 (Dunnett検定)

4) 病態モデルに対する作用

①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症モデルにおいて、右室収縮期圧の上昇を用量依存的に抑制し、0.1mg/kg/day 経口投与群では有意であった。一方、全身血圧には影響を与えなかった⁵⁾。

右室収縮期圧に対する作用（モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデル）

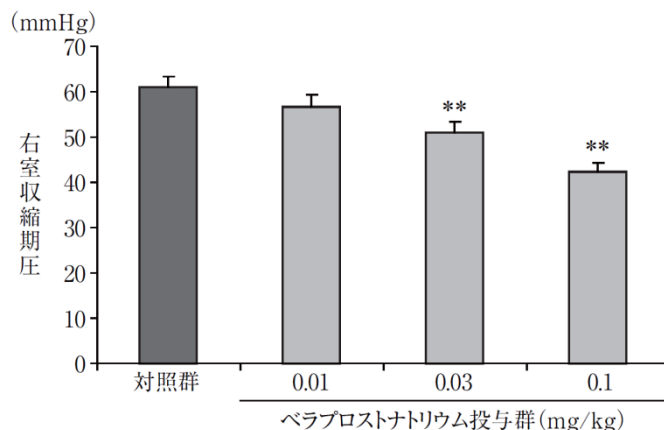


データは平均値±標準誤差で示した(対照群:n=17、ベラプロストナトリウム0.01mg/kg/日投与群:n=16、0.03mg/kg/日投与群:n=17、0.1mg/kg/日投与群:n=16)。

*: p<0.05 vs. 対照群(Dunnett検定)

- ii) モノクロタリン誘発ラット肺高血圧症モデルにおいて、6 μ g/mL、3週間飲水投与(354±17 μ g/kg/日)で、肺動脈圧の上昇を抑制した¹⁶⁾。
- iii) モノクロタリン誘発ラット肺高血圧症モデルにおいて、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抑制した¹⁶⁾。
- iv) コラーゲンを静脈内に投与して肺塞栓を惹起した塞栓誘発ラット肺高血圧症モデルにおいて、十二指腸内投与により、0.03mg/kgから右室収縮期圧の抑制作用が認められた⁵⁾。

右室収縮期圧に対する作用（肺塞栓誘発ラット肺高血圧症モデル）

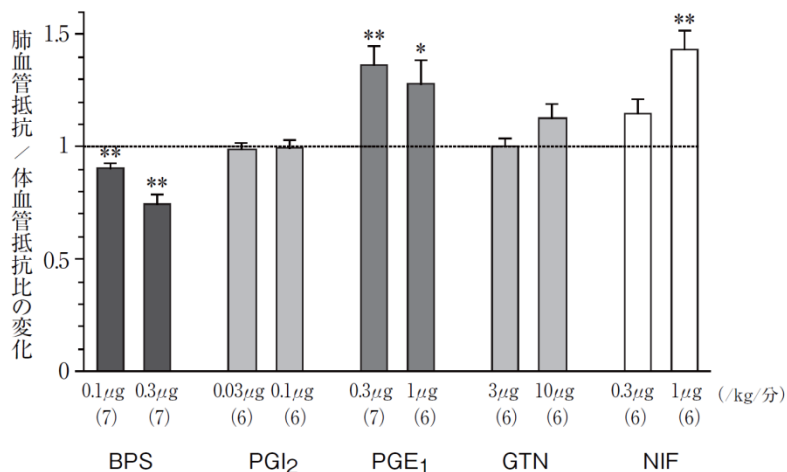


データは平均値±標準誤差で示した(n=15)。

** : p<0.01 vs. 対照群(Dunnett検定)

- 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、静脈内持続投与 (0.1, 0.3 μ g/kg/分) により肺動脈圧及び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。比較対象として用いた同等の血圧低下をきたす用量のプロスタグランジン I₂ (PGI₂, 0.03, 0.1 μ g/kg/分)、プロスタグランジン E₁ (PGE₁, 0.3, 1 μ g/kg/分)、ニトログリセリン (GTN, 3, 10 μ g/kg/分) 又はニフェジピン (NIF, 0.3, 1 μ g/kg/分) ではこのような作用は認められなかった⁵⁾。

肺血管抵抗に対する作用
(トロンボキサンアゴニスト誘発イヌ肺高血圧症モデル)



データは平均値±標準誤差で示した。
 用量の下の()内の数値は例数を示した。
 *: p<0.05, **: p<0.01 vs. 各血管拡張薬投与前値(対応のあるt検定)
 BPS: ペラプロストナトリウム

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⁸⁾。

(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

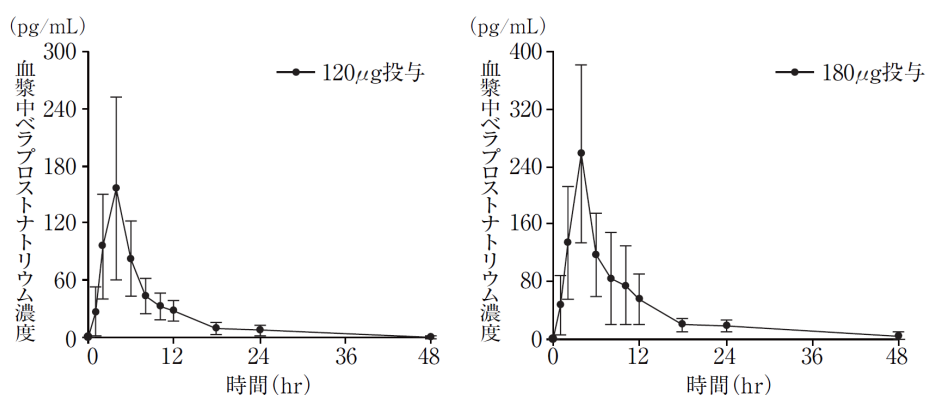
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男子に、本剤 120 μ g 又は 180 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は、以下のとおりであった²⁾。

ベラプロストナトリウム徐放錠単回投与時の血漿中濃度



ベラプロストナトリウム徐放錠単回投与時の薬物動態パラメータ

(n=12)

徐放錠投与量 (BPS として)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-48} (pg · hr/mL)	MRT_{0-48} (hr)
120 μ g	178.5 ± 74.3	3.2 ± 1.0	1076 ± 322	8.38 ± 2.69
180 μ g	264.5 ± 112.9	3.9 ± 1.1	1989 ± 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 ± 標準偏差

健康成人男子にベラプロストナトリウム通常錠 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は、以下のとおりであった³⁾。

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

(n=12)

通常錠投与量 (BPS として)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-6} (pg · hr/mL)
40 μ 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 ± 標準偏差

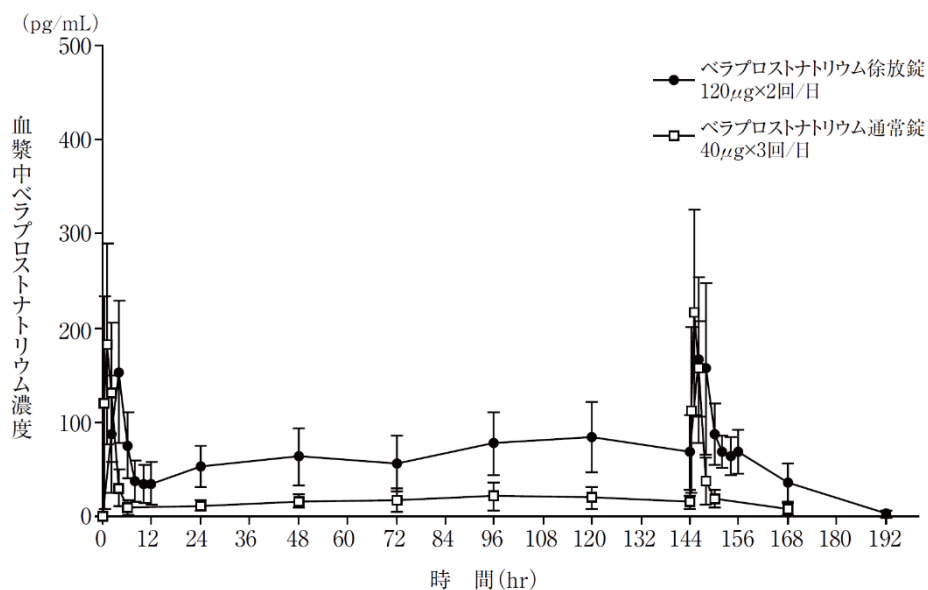
2) 反復投与³⁾

健康成人男子を対象として、本剤 1 回 120 μ g、1 日 2 回 7 日間食後反復投与時の薬物動態と、本薬通常錠 1 回 40 μ g、1 日 3 回 7 日間食後反復投与時の薬物動態をクロスオーバー法で比較した。

その結果、本剤 1 回 120 μ g、1 日 2 回 7 日間食後反復投与時の血漿中濃度は、投与 3 日目には定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。

本剤と本薬通常錠での薬物動態を比較したところ、本剤投与群の 7 日目の C_{max} は本薬通常錠群に比べて有意に低く、 C_{max} と C_{min} の差は有意に小さく、AUC は本薬通常錠に比べ 2 倍程度大きかった。本剤の本薬通常錠に対する相対的生物学的利用率は、初回投与時で 59.1%、投与 7 日目で 75.9%であった。

7 日間食後反復投与時の血漿中濃度



7 日間食後反復投与時の薬物動態パラメータ

		(n=12)					
	投与製剤	C_{max} (pg/mL)	C_{min} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max}/C_{min}	$C_{max}-C_{min}$ (pg/mL)
1 日 目	BPS 徐放錠 (120 μ g \times 2 回/日)	170.4 \pm 63.1	34.9 \pm 23.1	810 \pm 295	4.2 \pm 2.6	7.2 \pm 4.9	135.6 \pm 63.1
	BPS 通常錠 (40 μ g \times 3 回/日)	228.4 \pm 94.6	9.0 \pm 7.5	462 \pm 144	1.3 \pm 0.6	15.8 \pm 10.2	219.4 \pm 98.4
7 日 目	BPS 徐放錠 (120 μ g \times 2 回/日)	214.7 \pm 89.1	68.4 \pm 39.6	1225 \pm 344	3.0 \pm 1.0	3.7 \pm 1.9	146.4 \pm 82.0
	BPS 通常錠 (40 μ g \times 3 回/日)	242.2 \pm 81.4	14.9 \pm 6.7	550 \pm 148	1.2 \pm 0.5	18.6 \pm 7.3	227.3 \pm 79.0

BPS: ベラプロストナトリウム

平均値 \pm 標準偏差

C_{min} は、1 日目については 2 回目投与前、7 日目については 7 日目投与前の値を示す。

AUC_{0-t} は、本剤投与時については AUC_{0-12hr} 、本薬通常錠投与時については AUC_{0-6hr} を示す。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

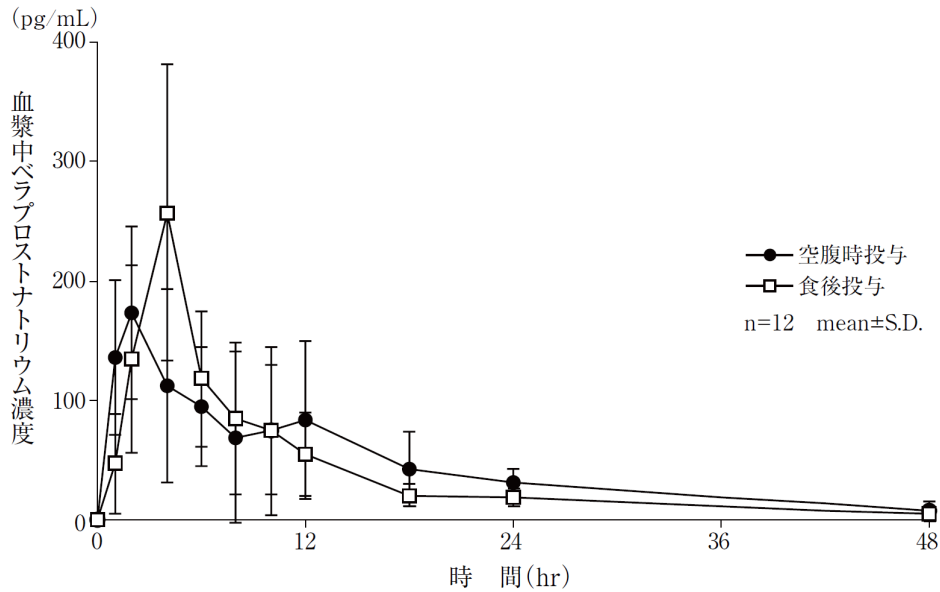
食事の影響²⁾

健康成人男子を対象として、単回投与クロスオーバー法で 180 μ g 投与時の本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

血漿中ベラプロストナトリウム濃度から計算した食後投与及び空腹時投与の C_{max} 及び AUC_{0-48hr} について FDA のガイダンス案に従い検討した結果、いずれも同等性を示さず、食事の影響があると判断された。

空腹時投与に対し食後投与では、 AUC_{0-48hr} は 0.9 倍、MRT は 0.8 倍であった。また、 C_{max} は、食後投与時では空腹時投与の 1.5 倍と有意に高かった。

ベラプロストナトリウム徐放錠 180 μ g を空腹時投与
及び食後投与したときの血漿中濃度



ベラプロストナトリウム徐放錠 180 μ g 投与時の血漿薬物動態パラメータに対する食事の影響

(n=12)

投与量 (BPS として)	食事	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	解析時間 (hr)	AUC (pg·hr/mL)	MRT (hr)	VRT (hr ²)
180 μ g	あり	264.5 \pm 112.9	3.9 \pm 1.1	0~24 0~48	1715 \pm 791 1989 \pm 847	7.5 \pm 0.6 10.7 \pm 1.6	28.7 \pm 4.5 96.1 \pm 51.7
	なし	177.4 \pm 69.2	2.3 \pm 1.4	0~24 0~48	1781 \pm 1034 2242 \pm 1078	9.1 \pm 1.2 13.4 \pm 2.8	42.4 \pm 8.1 114.3 \pm 55.1

BPS : ベラプロストナトリウム VRT : 平均滞留時間の分散

平均値 \pm 標準偏差

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

(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>

in situ 下、Wistar 系雄性ラットの胃、十二指腸及び空腸の 3 ヲ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 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ の比較からも、吸収は良好であると判断された¹⁷⁾。

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

<参考>

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¹⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

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¹⁷⁾。

(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 ^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¹⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

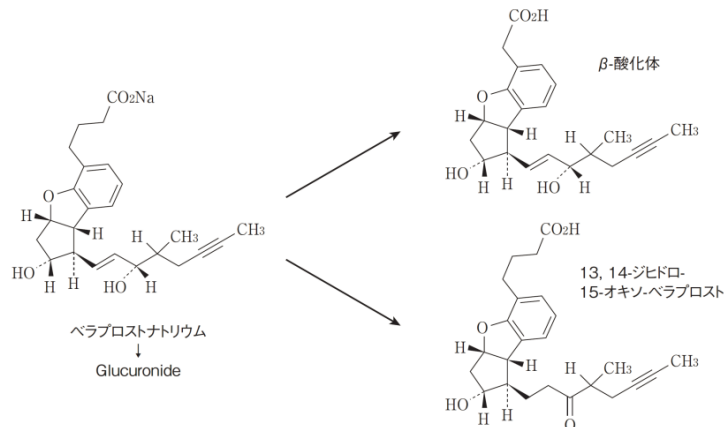
健康成人男女より調製したプール血清に、 ^3H -ベラプロストナトリウムを *in vitro* で添加したときの血清蛋白結合率は約 90% であった。また、4% ヒト血清アルブミン (HSA) に ^3H -ベラプロストナトリウムを *in vitro* で添加したときの蛋白結合率は 80~82% であった¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。

[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る²⁰⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ベラプロストナトリウムの代謝に関与するチトクローム P450 (CYP) 分子種を同定するために、昆虫細胞に発現させた CYP 分子種 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 4A11) を用いて検討した。ベラプロストナトリウムは CYP2C8 で添加量の約 3% とわずかに代謝されたが、その他の分子種 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 4A11) では代謝されなかった。CYP の各分子種 (CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) に対する阻害作用を *in vitro* で、肝ミクロソームと 7 種の CYP に対する 8 種の指標基質 (CYP3A4 に対しては 2 種の基質) を用いて検討した結果、いずれの分子種に対しても阻害を示さなかった。CYP の分子種の誘導を *in vitro* で、ヒト新鮮分離幹細胞を用いて検討した結果、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²¹⁾。

(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²²⁾。

7. 排泄

主として尿中および糞中に排泄されると考えられる²⁰⁾。健康成人に本剤 120 μ g 又は 180 μ g を食後経口単回投与したとき、48時間後までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ 0.87%、0.93%であった²⁾。

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、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者を対象にベラプロストナトリウム 120 μ g を空腹時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り、腎機能正常者と比較し、腎機能障害患者で C_{max} 及び AUC_{0-48} が増加する傾向が認められた。（「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

ベラプロストナトリウム徐放錠単回投与時の薬物動態パラメータ

(n=6)

	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-48} (pg·h/mL)
腎機能正常者 ($eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$)	84.917 ± 22.933	3.3 ± 3.4	14.73 ± 9.45	977.802 ± 226.339
軽度腎機能障害患者 ($60 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$)	119.800 ± 36.428	3.8 ± 3.3	8.02 ± 4.50	1252.389 ± 427.457
中等度腎機能障害患者 ($30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)	190.583 ± 137.329	4.2 ± 1.6	13.76 ± 5.45	1862.457 ± 964.327
重度腎機能障害患者 ($15 \leq eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)	240.167 ± 110.512	3.7 ± 0.5	18.82 ± 17.1 5	1766.488 ± 806.401

eGFR：推算糸球体濾過量

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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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

- 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。
- 8.2 本剤の有効成分は「プロサイリン錠 20」、「ドルナー錠 20 μ 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 本剤から「プロサイリン錠 20」、「ドルナー錠 20 μ g」へ切り替える場合には、本剤最終投与時から 12 時間以上が経過した後に、「プロサイリン錠 20」、「ドルナー錠 20 μ g」をベラプロストナトリウムとして原則 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すること。また、本剤と同用量の「プロサイリン錠 20」、「ドルナー錠 20 μ g」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 本剤と「プロサイリン錠 20」、「ドルナー錠 20 μ g」（ベラプロストナトリウム通常錠）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 本剤は「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果を有しており、一方、「プロサイリン錠 20」、「ドルナー錠 20 μ g」（ベラプロストナトリウム通常錠）は共に「原発性肺高血圧症」の効能・効果を有しているため、本剤からベラプロストナトリウム通常錠への切り替えが行われる場合もあると予想される。

本剤の作用は、本剤 120 μ 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、本剤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³⁾、本剤と同用量のベラプロストナトリウム通常錠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。

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

最高血漿中濃度 (Cmax) 及び曝露量 (AUC) が増加するおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

9.2 本剤の臨床薬物動態試験において、腎機能障害患者では腎機能正常者と比較し、本剤の最高血漿中濃度 (Cmax) 及び曝露量 (AUC₀₋₄₈) が増加する傾向が認められたため、腎機能障害患者に対する注意喚起を行う必要があることから、設定した。(「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

(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]

(解説)

9.5 妊婦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。(「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照)

(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。

(解説)

9.6 動物実験（ラット）において乳汁への移行が報告されていることから設定した。

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¹⁷⁾。

(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)

9.8 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。

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 ₂ 製剤 エボプロステノール 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「プロサイリン錠 20」、「ドルナー錠 20 μg」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（エボプロステノール、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 20 μ g」、「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。

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（頻度不明）、失神（10%未満）、意識消失（10%未満）

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

	10%以上	10%未満	頻度不明
出血傾向		出血傾向、皮下出血、鼻出血	
血液		白血球減少、白血球増多、血小板減少	貧血、好酸球増多
過敏症		そう痒	発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑
精神・神経系	頭痛（73.9%）、ふらつき、不眠	眠気、めまい、立ちくらみ、浮遊感、もうろう状態、しびれ感	振戦
消化器系	嘔気（28.3%）、下痢（21.7%）、腹痛、胃不快感、嘔吐	上腹部痛、食欲不振	胃潰瘍、胃障害、口渇、胸やけ
肝臓		ALT 上昇	黄疸、AST上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇、Al-P上昇
腎臓		血尿	頻尿、BUN上昇
循環器系	顔面潮紅（67.4%）、ほてり（56.5%）、動悸	潮紅、血圧低下、頻脈	のぼせ
その他	倦怠感（28.3%）、浮腫、疼痛	胸部不快感、関節痛、筋痛、顎痛、発熱、胸痛、耳鳴、熱感、冷汗、息苦しさ、頸部痛、発汗、脱力感	脱毛、咳嗽、背部痛、トリグリセライド上昇、気分不良

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

原発性肺高血圧症患者及び膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象とした臨床試験における副作用発現状況は、以下のとおりである。

副作用一覧

調査の種類 項目	承認時迄 の調査	承認前から製造 販売後まで継続 して実施した臨 床試験	製造販売後 臨床試験	特定使用 成績調査 ^{注)}	合計
調査症例数	46	22	11	969	1026**
副作用等の発現症例数	45	15	6	149	200**
副作用等の発現件数	278	55	11	227	552***
副作用等の発現症例率	97.83%	68.18%	54.55%	15.38%	19.49%
副作用等の種類*	副作用等の種類別発現症例数及び件数 (%) **				
感染症および寄生虫症	1例 (2.17)	2例 (9.09)	0例	3例 (0.31)	6例 (0.58)
蜂巣炎	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
感染	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
肺炎	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
サイトメガロウイルス性 肺炎	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
非定型マイコバクテリア 感染	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
口腔ヘルペス	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
良性、悪性および詳細不明 の新生物(嚢胞およびポリ ープを含む)	0例	0例	0例	1例 (0.10)	1例 (0.10)
肝の悪性新生物	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
血液およびリンパ系障害	0例	0例	0例	7例 (0.72)	7例 (0.68)
貧血	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
好酸球増加症	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	3 (0.31)	3 (0.29)
血小板減少症	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
代謝および栄養障害	2例 (4.35)	0例	1例 (9.09)	4例 (0.41)	7例 (0.68)
糖尿病	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
低カリウム血症	0	0	1 (9.09)	1 (0.10)	2 (0.19)
食欲減退	2 (4.35)	0	0	2 (0.21)	4 (0.39)
精神障害	5例 (10.87)	3例 (13.64)	0例	2例 (0.21)	7例 (0.68)***
不眠症	5 (10.87)	3 (13.64)	0	0	6 (0.58)***
睡眠障害	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
抑うつ症状	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)

注) ベラサス LA錠 60 μ g 及び同一成分薬で共同開発品のケアロード LA錠 60 μ g の副作用を集計したものである。

副作用一覧(つづき)

調査の種類	承認時迄の調査	承認前から製造販売後まで継続して実施した臨床試験	製造販売後臨床試験	特定使用成績調査 ^{注)}	合計
副作用等の種類*	副作用等の種類別発現症例数及び件数 (%) **				
神経系障害	34例 (73.91)	9例 (40.91)	2例 (18.18)	52例 (5.37)	90例 (8.77)**
脳出血	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
肝性昏睡	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
浮動性めまい	8 (17.39)	1 (4.55)	0	3 (0.31)	12 (1.17)
体位性めまい	2 (4.35)	0	0	0	2 (0.19)
味覚異常	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
頭部不快感	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
頭痛	37 (80.43)	8 (36.36)	2 (18.18)	44 (4.54)	83 (8.09)**
感覚鈍麻	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
意識消失	1 (2.17)	0	0	1 (0.10)	2 (0.19)
錯感覚	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
傾眠	4 (8.70)	0	0	0	4 (0.39)
失神	1 (2.17)	0	0	1 (0.10)	2 (0.19)
振戦	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
眼障害	3例 (6.52)	0例	0例	1例 (0.10)	4例 (0.39)
結膜出血	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
眼痛	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
眼充血	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
光視症	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
耳および迷路障害	2例 (4.35)	0例	0例	1例 (0.10)	3例 (0.29)
耳鳴	2 (4.35)	0	0	0	2 (0.19)
突発難聴	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
心臓障害	9例 (19.57)	4例 (18.18)	2例 (18.18)	12例 (1.24)	26例 (2.53)**
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
完全房室ブロック	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
心不全	0	1 (4.55)	0	2 (0.21)	3 (0.29)
うっ血性心不全	0	0	1 (9.09)	0	1 (0.10)
心肺停止	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
心原性ショック	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
動悸	8 (17.39)	2 (9.09)	1 (9.09)	4 (0.41)	14 (1.36)**
右室不全	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
洞性頻脈	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
頻脈	1 (2.17)	1 (4.55)	0	0	2 (0.19)
血管障害	39例 (84.78)	8例 (36.36)	0例	15例 (1.55)	57例 (5.55)**
潮紅	33 (71.74)	6 (27.27)	0	4 (0.41)	39 (3.80)**
低血圧	0	0	0	3 (0.31)	3 (0.29)
末梢冷感	2 (4.35)	0	0	0	2 (0.19)
ほてり	28 (60.87)	4 (18.18)	0	9 (0.93)	38 (3.70)**

注) ベラサス LA錠 60 μ g 及び同一成分薬で共同開発品のケアロード LA錠 60 μ g の副作用を集計したものである。

副作用一覧(つづき)

調査の種類 副作用等の種類*	承認時迄 の調査	承認前から製造販 売後まで継続して 実施した臨床試験	製造販売後 臨床試験	特定使用 成績調査 ^{注)}	合計
	副作用等の種類別発現症例数及び件数 (%) **				
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	4例 (8.70)	3例 (13.64)	0例	15例 (1.55)	22例 (2.14)
咳嗽	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
鼻出血	1 (2.17)	2 (9.09)	0	2 (0.21)	5 (0.49)
咯血	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
間質性肺疾患	0	0	0	6 (0.62)	6 (0.58)
鼻閉	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
気胸	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
肺胞出血	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
肺線維症	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
肺高血圧症	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
呼吸停止	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
呼吸窮迫	1 (2.17)	0	0	1 (0.10)	2 (0.19)
呼吸不全	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
アレルギー性鼻炎	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
口腔咽頭不快感	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
胃腸障害	24例 (52.17)	6例 (27.27)	3例 (27.27)	24例 (2.48)	56例 (5.45)**
腹部不快感	6 (13.04)	2 (9.09)	0	1 (0.10)	8 (0.78)**
腹部膨満	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
腹痛	8 (17.39)	1 (4.55)	0	0	8 (0.78)**
上腹部痛	3 (6.52)	1 (4.55)	1 (9.09)	0	4 (0.39)**
便秘	0	2 (9.09)	0	1 (0.10)	3 (0.29)
下痢	10 (21.74)	4 (18.18)	1 (9.09)	11 (1.14)	24 (2.34)**
消化不良	0	0	1 (9.09)	0	1 (0.10)
胃腸出血	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
歯肉出血	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
イレウス	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
メレナ	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
悪心	13 (28.26)	0	0	7 (0.72)	20 (1.95)
舌障害	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
嘔吐	5 (10.87)	1 (4.55)	0	4 (0.41)	10 (0.97)
下部消化管出血	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
心窩部不快感	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
直腸しぶり	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
腸出血	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
消化管運動障害	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
肝胆道系障害	0例	0例	0例	10例 (1.03)	10例 (0.97)
肝硬変	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
肝臓うっ血	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
肝機能異常	0	0	0	7 (0.72)	7 (0.68)
肝障害	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)

注) ベラサス LA錠 60 μ g及び同一成分薬で共同開発品のケアロード LA錠 60 μ gの副作用を集計したものである。

副作用一覧(つづき)

調査の種類 副作用等の種類*	承認時迄 の調査	承認前から製造販 売後まで継続して 実施した臨床試験	製造販売後 臨床試験	特定使用 成績調査 ^{注)}	合計
副作用等の種類別発現症例数及び件数 (%) **					
皮膚および皮下組織障害	8例 (17.39)	3例 (13.64)	0例	5例 (0.52)	16例 (1.56)
脱毛症	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
冷汗	2 (4.35)	0	0	0	2 (0.19)
薬疹	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
紅斑	2 (4.35)	0	0	0	2 (0.19)
皮下出血	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
多汗症	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
爪の障害	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
そう痒症	2 (4.35)	0	0	1 (0.10)	3 (0.29)
紫斑	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
発疹	0	1 (4.55)	0	1 (0.10)	2 (0.19)
顔面腫脹	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
筋骨格系および結合組 織障害	12例 (26.09)	2例 (9.09)	1例 (9.09)	4例 (0.41)	18例 (1.75)**
関節痛	3 (6.52)	0	0	0	3 (0.29)
関節炎	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
筋力低下	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
筋骨格痛	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
筋肉痛	3 (6.52)	0	0	1 (0.10)	4 (0.39)
頸部痛	1 (2.17)	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)**
四肢痛	2 (4.35)	0	1 (9.09)	1 (0.10)	4 (0.39)
顎痛	3 (6.52)	0	0	1 (0.10)	4 (0.39)
筋骨格硬直	1 (2.17)	1 (4.55)	0	0	2 (0.19)
腎および尿路障害	1例 (2.17)	0例	0例	3例 (0.31)	4例 (0.39)
排尿異常	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
ネフローゼ症候群	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
腎障害	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
腎機能障害	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
生殖系および乳房障害	3例 (6.52)	0例	0例	2例 (0.21)	5例 (0.49)
月経過多	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
月経遅延	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
不規則月経	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
性器出血	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)

注) ベラサス LA錠 60 μ g及び同一成分薬で共同開発品のケアロード LA錠 60 μ gの副作用を集計したものである。

副作用一覧(つづき)

調査の種類 副作用等の種類*	承認時迄 の調査	承認前から製造販 売後まで継続して 実施した臨床試験	製造販売後 臨床試験	特定使用 成績調査 ^{注)}	合計
副作用等の種類別発現症例数及び件数 (%) **					
一般・全身障害および 投与部位の状態	23例 (50.00)	2例 (9.09)	2例 (18.18)	22例 (2.27)	49例 (4.78)
胸部不快感	4 (8.70)	1 (4.55)	0	1 (0.10)	6 (0.58)
胸痛	2 (4.35)	0	0	1 (0.10)	3 (0.29)
悪寒	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
死亡	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
顔面浮腫	3 (6.52)	0	0	2 (0.21)	5 (0.49)
顔面痛	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
異常感	3 (6.52)	0	0	4 (0.41)	7 (0.68)
冷感	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
熱感	2 (4.35)	0	0	1 (0.10)	3 (0.29)
倦怠感	13 (28.26)	1 (4.55)	1 (9.09)	4 (0.41)	19 (1.85)
浮腫	2 (4.35)	0	0	1 (0.10)	3 (0.29)
発熱	2 (4.35)	0	0	1 (0.10)	3 (0.29)
突然死	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
口渇	0	0	1 (9.09)	1 (0.10)	2 (0.19)
運動耐性低下	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)

注) ベラサス LA 錠 60 μ g 及び同一成分薬で共同開発品のケアロード LA 錠 60 μ g の副作用を集計したものである。

副作用一覧(つづき)

調査の種類 副作用等の種類*	承認時迄 の調査	承認前から製造販 売後まで継続して 実施した臨床試験	製造販売後 臨床試験	特定使用 成績調査 ^{注)}	合計
	副作用等の種類別発現症例数及び件数 (%) **				
臨床検査	16例 (34.78)	4例 (18.18)	0例	14例 (1.44)	31例 (3.02) ^{***}
アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	1 (2.17)	0	0	3 (0.31)	4 (0.39)
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	0	0	0	4 (0.41)	4 (0.39)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	3 (0.31)	3 (0.29)
血圧低下	3 (6.52)	1 (4.55)	0	2 (0.21)	6 (0.58)
血中尿素増加	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
体温上昇	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	0	0	0	3 (0.31)	3 (0.29)
尿中血陽性	1 (2.17)	1 (4.55)	0	0	1 (0.10) ^{***}
I NR 増加	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
炭酸ガス分圧低下	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
血小板数減少	1 (2.17)	0	0	2 (0.21)	3 (0.29)
P O ₂ 低下	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
プロトロンビン時間延長	2 (4.35)	0	0	0	2 (0.19)
肺動脈圧上昇	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
体重増加	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
白血球数異常	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
白血球数減少	3 (6.52)	1 (4.55)	0	1 (0.10)	4 (0.39) ^{***}
白血球数増加	3 (6.52)	0	0	0	3 (0.29)
血小板数増加	1 (2.17)	1 (4.55)	0	0	1 (0.10) ^{***}
脳性ナトリウム利尿	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
ペプチド増加	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
血中アルカリホスファ ターゼ増加	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
便潜血	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)

注) ベラサス LA 錠 60 μg 及び同一成分薬で共同開発品のケアロード LA 錠 60 μg の副作用を集計したものである。

※: 「承認前から製造販売後まで継続して実施した臨床試験」の調査症例数 22 例(副作用等の発現症例数: 15 例)は、「承認時までの調査」の調査症例数 46 例(副作用等の発現症例数: 45 例)と重複するため、合計には含めない。

※※: 「承認時までの調査」と「承認前から製造販売後まで継続して実施した臨床試験」で重複あり。

* : MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集日本語版 Ver14.0 基本語

添付文書に記載している副作用で、複数の MedDRA PT を合算している副作用は以下のとおり

(添付文書/MedDRA PT) :

消化管出血/胃腸出血、メレナ、下部消化管出血
 肺出血/咯血、肺胞出血
 心筋梗塞/急性心筋梗塞、心筋梗塞
 皮下出血/皮下出血、紫斑
 白血球増多/白血球数異常、白血球数増加
 血小板減少/血小板減少症、血小板数減少
 貧血/貧血、鉄欠乏性貧血
 発疹/薬疹、発疹
 頭痛/頭部不快感、頭痛
 不眠/不眠症、睡眠障害
 胃不快感/腹部不快感、心窩部不快感
 ALT(GPT)上昇/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能異常、肝障害
 AST(GOT)上昇/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能異常、肝障害
 γ-GTP 上昇/γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能異常
 LDH 上昇/血中乳酸脱水素酵素増加、肝機能異常
 Al-P 上昇/血中アルカリフォスファターゼ増加、肝機能異常
 血圧低下/低血圧、血圧低下
 潮紅/潮紅、紅斑
 頻脈/洞性頻脈、頻脈
 浮腫/顔面腫脹、顔面浮腫、浮腫
 疼痛/錯感覚、筋骨格痛、四肢痛、顔面痛
 息苦しさ/呼吸困難、呼吸窮迫
 発熱/発熱、体温上昇

** : 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)、基本語は副作用等の発現件数(副作用等の発現件数率)を示す。

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

14.1.1 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。

14.1.2 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)

14.1.1 本剤はベラプロストナトリウム徐放性製剤であるため、本剤を割ったり、砕いたり、すりつぶしたり、かんで服用することにより、本剤の徐放性が失われ有効成分の放出速度が速くなり、過量投与となるおそれがあることから設定した。

14.1.2 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

設定されていない

(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

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) 中枢神経系に対する作用²³⁾

- ①0.3mg/kg 以上（マウス・経口投与）で皮膚の紅潮、更に増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（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っ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²⁴⁾

- 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）で妊娠子宮の収縮は認められなかった。

3) 呼吸・循環に対する作用²⁴⁾

- 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。
- ③0.1 μg/kg 以上（麻酔ラット・静脈内投与）、0.3 μg/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²⁴⁾

- 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。

5) 体性神経及び骨格筋に対する作用²³⁾

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) 体性神経及び骨格筋に対する作用²⁴⁾

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²⁴⁾。
- 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²⁵⁾。
- 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²⁶⁾。
- 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²⁶⁾。
- 5) 0.1~0.3 μ g/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²⁷⁾。
- 6) 0.1 μ g/kg/分以上 (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²⁷⁾。
- 7) 酢酸皮膚潰瘍モデル (ラット・経口投与) において、0.2mg/kg、15日間連続投与で炎症の改善効果を示した²⁸⁾。
- 8) 10nmol/L (ラット・*in vitro*) 以上で 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²⁹⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)					
		経口		静脈内		皮下	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス (ddY) ³⁰⁾		48.3	37.0	54.5	20.7	54.7	26.7
ラット (Wistar) ³⁰⁾		15.4	11.6	17.7	12.8	12.7	7.4
イヌ (Beagle) ³¹⁾		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 ヶ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³²⁾。
- 2) イヌにおける 3 ヶ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³¹⁾。
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³¹⁾。
- 3) ラットにおける 12 ヶ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³³⁾。
- 4) イヌにおける 12 ヶ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 ヶ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³⁴⁾。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験 (*in vitro*³⁵⁾, *in vivo*) の試験において何ら異常は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験 (ラット³⁶⁾、マウス³⁷⁾) 及び発癌プロモーション試験 (ラット)³⁸⁾ のいずれの試験においても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変化は認められなかった³⁹⁾。
- 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⁴⁰⁾。胚・胎児致死作用及び催奇形性作用は認められなかった^{40), 41)}。
- 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⁴¹⁾。
- 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⁴²⁾。

(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)⁴³⁾、抗原性試験 (ラット、モルモット)⁴⁴⁾ のいずれの試験においても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：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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて遮光し、気密容器に保存すること。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり
患者向医薬品ガイド：あり
その他の患者向け資材
ベラススをはじめて服用される方へ
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

徐放錠：ケアロード LA 錠 60 μ g（一物二名称）

通常錠：プロサイリン錠 20、ドルナー錠 20 μ g 他

同 効 薬：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、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、イロprost、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

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
2007年10月19日	21900AMX01754000	2007年12月14日	2007年12月19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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2015年6月25日

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 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

11. 再審査期間

4年：2007年10月19日～2011年10月18日

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

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
2190027G1030	2190027G1030	118228601	620005894

14. 保険給付上の注意

肺動脈性肺高血圧症は、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) Kunieda, T.et al. : Int.Heart J.2009 ; 50 (4) : 513-529 (PMID : 19609055)
- 2) 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－ (2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.7.6)
- 3) 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－ (2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.7.6)
- 4) 社内資料：健康成人男子における第 I 相臨床試験－1 日 3 回反復投与試験－ (2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.7.6)
- 5) 車谷元 他：血栓と循環.1999 ; 7 (2) : 185-196
- 6) Akiba, T.et al. : Br.J.Pharmacol.1986 ; 89 (4) : 703-711 (PMID : 3101928)
- 7) Nishio, S.et al. : Japan.J.Pharmacol.1988 ; 47 (1) : 1-10 (PMID : 2842529)
- 8) Umetsu, T.et al. : Japan.J.Pharmacol.1987 ; 43 (1) : 81-90 (PMID : 3553683)
- 9) 西尾伸太郎 他：日本薬理学雑誌.1989 ; 94 (6) : 351-361 (PMID : 2514128)
- 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) 大森英爾 他：血栓と循環.1994 ; 2 (1) : 73-82
- 13) 社内資料：健康成人男子における臨床薬理試験－血小板凝集抑制作用：プラセボとの比較－ (2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.7.6)
- 14) 社内資料：ヒト血小板凝集抑制作用の検討 (2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.2)
- 15) Sim, AK.et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res.1985 ; 35 (12) : 1816-1818 (PMID : 3913423)
- 16) 結城秀樹 他：血栓と循環.2001 ; 9 (3) : 293-297
- 17) 弓削卓郎 他：薬物動態.1989 ; 4 (6) : 727
- 18) 社内資料：Beraprost Sodium (BPS) の血清蛋白結合率および血球移行率
- 19) 弓削卓郎 他：薬物動態.1989 ; 4 (6) : 743
- 20) 加藤隆一 他：臨床薬理. 1989 ; 20 (3) : 515-527
- 21) Fukazawa,T. et al. : 薬学雑誌.2008 ; 128 (10) : 1459-1465 (PMID : 18827466)
- 22) 社内資料：代謝物の抗血小板作用及び血管拡張作用
- 23) Murata, T.et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res.1989 ; 39 (8) : 860-866 (PMID : 2510742)
- 24) Murata, T.et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res.1989 ; 39 (8) : 867-876 (PMID : 2510743)
- 25) Sakai, A.et al. : Life Sciences.1990 ; 47 (8) : 711-9 (PMID : 2119471)
- 26) 平野哲也 他：日本血栓止血学会誌.1990 ; 1 (2) : 94-105
- 27) Nishio, S.et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res.1989 ; 39 (10) : 1229-1234 (PMID : 2514691)
- 28) Nishio, S.et al. : Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.1989 ; 64 (3) : 381-393 (PMID : 2675230)
- 29) Kainoh, M.et al. : Biochem. Pharmacol.1990 ; 39 (3) : 477-484 (PMID : 2154985)
- 30) 伊藤亮 他：基礎と臨床.1989 ; 23 (9) : 3383-3392
- 31) 保坂一彦 他：基礎と臨床.1989 ; 23 (9) : 3456-3391
- 32) 斎藤勝弘 他：基礎と臨床.1989 ; 23 (9) : 3412-3454
- 33) 中村俊之 他：基礎と臨床.1989 ; 23 (9) : 3527-3460
- 34) 市野正美 他：基礎と臨床.1989 ; 23 (9) : 3561-3594
- 35) 吉田純一 他：基礎と臨床.1989 ; 23 (9) : 3679-3685
- 36) 落合忍仁 他：基礎と臨床.1989 ; 23 (9) : 3706-3726
- 37) 細川常通 他：基礎と臨床.1989 ; 23 (9) : 3687-3705
- 38) 倉田靖 他：日本毒科学会誌.1989 ; 14 (Sup. I) : 1
- 39) 加藤育雄 他：基礎と臨床.1989 ; 23 (9) : 3595-3611
- 40) 中村公章 他：基礎と臨床.1989 ; 23 (9) : 3613-3631
- 41) 松原徹典 他：基礎と臨床.1989 ; 23 (9) : 3633-3639

- 42) 松原徹典 他：基礎と臨床.1989；23（9）：3641-3658
- 43) 中村満利子 他：基礎と臨床.1989；23（9）：3659-3669
- 44) 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

海外では発売されていない（2023年1月時点）。

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

「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(1) 提供用資材

ベラサスをはじめて服用される方へ

(科研製薬株式会社 医療用医薬品等情報サイト参照：

<https://www.kaken.co.jp/medical/shidousen/product.html#berasus>)

(2) GS1 コード

包装	GS1 コード	
	販売包装単位	調剤包装単位
100錠 PTP	(01)14987042 291012	(01)04987042 291510

