

日本標準商品分類番号
87219

経口プロスタサイクリン (PGI₂) 誘導体徐放性製剤

ベラサス® LA錠 60 μ g

BERASUS® LA

ベラプロストナトリウム徐放錠




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)
貯法
遮光、室温保存
使用期限
外箱に表示
注意
【取扱い上の注意】の項参照

	ベラサスLA錠60 μ g
承認番号	21900AMX01754000
薬価収載	2007年12月
販売開始	2007年12月
※※再審査結果	2015年6月
国際誕生	1992年1月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 出血している患者(血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、咯血、眼底出血等)
[出血を増大するおそれがある。]
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

有効成分	1錠中に日本薬局方ベラプロストナトリウム60 μ gを含有する			
添加物	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			
性状	白色～黄みの白色の素錠である			
	外形		サイズ	識別コード
	表面	裏面	重量	
				KC51
			直径 7.0mm 厚さ 2.9mm 重量 120mg	

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

*WHO機能分類はNYHA(New York Heart Association)心機能分類を肺高血圧症に準用したものである。[末尾の「参考」の項参照]

【用法・用量】

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]
- (2) 月経期間中の患者
[出血傾向を助長するおそれがある。]
- (3) 出血傾向並びにその素因のある患者
[出血傾向を助長するおそれがある。]

※※(4) 腎機能障害のある患者

[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。] (「薬物動態」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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。[「薬物動態」の項参照]

※(3) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	相互に作用を増強することがある。
プロスタグランジン ₂ 製剤 エボprostノール ベラプロスト ^{注1)} エンドセリン受容体拮抗剤 ボセンタン	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1) 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 μ g」等との併用に注意すること。

※※4. 副作用

原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象とした臨床試験において総症例46例中、45例(97.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、その主なものは頭痛34例(73.9%)、顔面潮紅31例(67.4%)、ほてり26例(56.5%)、嘔気、倦怠感各13例(28.3%)、下痢10例(21.7%)、動悸、腹痛各8例(17.4%)等であった。(承認時)承認前から製造販売後まで継続して実施した臨床試験、使用成績調査及び製造販売後臨床試験において総症例1,002例中、170例(17.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、その主なものは頭痛54例(5.4%)、下痢15例(1.5%)、AST(GOT)上昇、ほてり各13例(1.3%)、ALT(GPT)上昇12例(1.2%)、顔面潮紅10例(1.0%)等であった。このうち、小児(15歳未満)については17例中、1例(5.9%)に脱毛の副作用が認められた。(再審査終了時)

※※(1) 重大な副作用

- 1) 出血傾向[脳出血(1%未満)、消化管出血(1%未満)、肺出血(1%未満)、眼底出血(頻度不明^{注2)}]: 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) ショック(1%未満)、失神(1%未満)、意識消失(1%未満)：ショック、失神、意識消失を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 間質性肺炎(1%未満)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害(1%未満)：黄疸や著しいAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 狭心症(頻度不明^{注2)})：狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 心筋梗塞(1%未満)：心筋梗塞があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
出血傾向 ^{注4)}			出血傾向、皮下出血、鼻出血	
血液 ^{注4)}			白血球減少、白血球増多、血小板減少、貧血、好酸球増多	
過敏症 ^{注4)}			そう痒、発疹、蕁麻疹	湿疹 ^{注2)} 、紅斑 ^{注2)}
精神・神経系	頭痛		ふらつき、不眠、眠気、めまい、立ちくらみ、もうろう状態、浮遊感、しびれ感、振戦	
消化器系		嘔気、下痢	腹痛、胃不快感、嘔吐、上腹部痛、食欲不振、口渇、胸やけ	胃潰瘍 ^{注2)} 、胃障害 ^{注2)}
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇、ALP上昇	黄疸 ^{注2)}
腎臓			血尿、BUN上昇	頻尿 ^{注2)}
循環器系		顔面潮紅、ほてり、動悸	血圧低下、潮紅、頻脈	のぼせ ^{注2)}
その他		倦怠感	浮腫、疼痛、胸部不快感、胸痛、息苦しさ、関節痛、筋痛、頸痛、頸部痛、耳鳴、発熱、熱感、発汗、冷汗、脱力感、脱毛、咳嗽、気分不良	背部痛 ^{注3)} 、トリグリセライド上昇 ^{注3)}

注2) 本剤投与では認められていないが、同一有効成分を含有する「プロサイリン錠20」、「ドルナー錠20μg」の投与で認められた副作用のため頻度不明。

注3) 自発報告により認められている副作用のため頻度不明。

注4) 異常が認められた場合には投与を中止すること。

なお頻度は、承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

5. 高齢者への投与

高齢者には用量に留意して投与すること。

[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

※※7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

(1) 服用時：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。

[割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。]

(2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

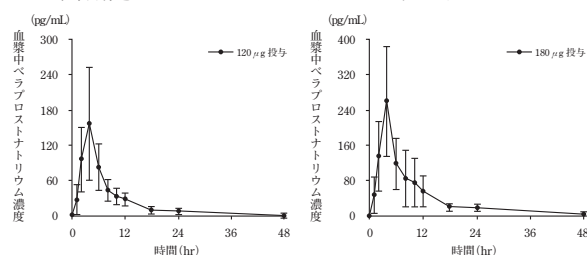
[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に本剤120μg又は180μgを食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった¹⁾。



投与量	薬物動態パラメーター(平均値±SD)			
	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (pg·hr/mL)	MRT ₀₋₄₈ (hr)
本剤120μg (n=12)	178.5 ± 74.3	3.2 ± 1.0	1076 ± 322	8.38 ± 2.69
本剤180μg (n=12)	264.5 ± 112.9	3.9 ± 1.1	1989 ± 847	10.70 ± 1.60

健康成人に「プロサイリン錠20」又は「ドルナー錠20μg」40μgを食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった²⁾。

投与量	薬物動態パラメーター(平均値±SD)		
	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₆ (pg·hr/mL)
プロサイリン錠、ドルナー錠40μg (n=12)	228.4 ± 94.6	1.3 ± 0.6	462 ± 144

(2) 反復投与

健康成人に本剤240μgを朝食後2回に分けて7日間経口投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。血漿中濃度は投与3日目に定常状態に達し、蓄積性は認められなかった²⁾。

1日用量	投与日	薬物動態パラメーター(平均値±SD)		
		C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (pg·hr/mL)
240μg (n=12)	1日目	170.4 ± 63.1	4.2 ± 2.6	810 ± 295
	7日目	214.7 ± 89.1	3.0 ± 1.0	1225 ± 343

2. 代謝

ベラプロストナトリウムは、ヒトにおいて主にβ-酸化、15位水酸基の酸化及び13位二重結合の水素化、グルクロン酸抱合により代謝された³⁾。ベラプロストナトリウムは、CYP2C8によって添加量の約3%とわずかに代謝されたが(in vitro)、他のCYP分子種(1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、4A11)で

は代謝されなかった(*in vitro*)⁴⁾。CYP分子種(1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4)のいずれに対しても阻害を認めず(*in vitro*)⁴⁾、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(*in vitro*)⁴⁾。

3. 排泄

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¹⁾。

※※4.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ー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Cmax及びAUC₀₋₄₈が増加する傾向が認められた。

	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄₈ (pg·h/mL)
腎機能正常者 (eGFR \geq 90mL/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<90mL/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<60mL/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<30mL/min/1.73m ²)	240.167 ±110.512	3.7 ±0.5	18.82 ±17.15	1766.488 ±806.401

eGFR：推算糸球体濾過量 n=6、平均値±SD

【臨床成績】

原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者44例に対し、本剤の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として、1日2回、朝夕食後に計12週間投与したとき、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⁵⁾。

解析対象	基本統計量	6分間歩行距離(m)			
		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 95%信頼区間	402.1±124.6 [364.2, 440.0]	435.6±121.0 [398.8, 472.4]	33.4±66.0 [13.4, 53.5]	
PPH (n=25)	平均値±SD 95%信頼区間	428.2±119.3 [378.9, 477.4]	442.6±123.4 [391.6, 493.5]	14.4±49.8 [-6.2, 35.0]	
CPH (n=19)	平均値±SD 95%信頼区間	367.9±126.3 [307.0, 428.8]	426.4±120.5 [368.3, 484.5]	58.5±77.0 [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	投与終了後又は中止時	
全症例	例数 平均値±SD 95%信頼区間	44 46.8±14.2 [42.5, 51.1]	36 43.0±14.1 [38.2, 47.8]	39 44.0±14.3 [39.3, 48.6]	36 -3.3±5.4 [-5.1, -1.5]	39 -2.8±5.5 [-4.6, -1.0]
PPH	例数 平均値±SD 95%信頼区間	25 52.6±14.4 [46.6, 58.5]	22 48.7±13.3 [42.8, 54.6]	24 49.5±13.5 [43.8, 55.3]	22 -2.5±6.1 [-5.2, 0.2]	24 -2.2±6.0 [-4.7, 0.4]
CPH	例数 平均値±SD 95%信頼区間	19 39.2±9.7 [34.5, 43.9]	14 33.9±10.4 [27.9, 39.9]	15 35.1±10.9 [29.0, 41.1]	14 -4.6±4.0 [-6.9, -2.2]	15 -3.9±4.7 [-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]

【薬効薬理】

1. 血小板凝集抑制作用

- 健康成人への経口投与において、血小板凝集能を抑制する⁶⁾。
- 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*)^{7,8)}。

2. 血管拡張・血流増加作用

K⁺、PGF_{2 α} 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(*in vitro*)^{9,10)}、イヌの各種臓器血管の血流を増加させる¹¹⁾。

3. 血管平滑筋細胞増殖抑制作用

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する(*in vitro*)¹⁰⁾。

4. 病態モデルに対する作用

(1) 肺高血圧症モデル

モノクロー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する^{10,12)}。

トロネ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る¹⁰⁾。

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する¹⁰⁾。

(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る¹³⁾。

5. 作用機序

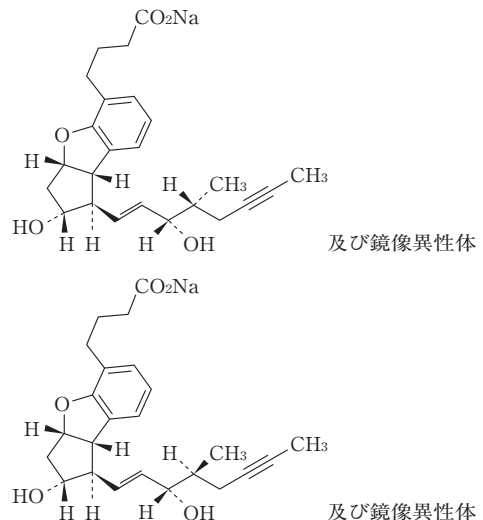
プロスタサイクリンと同様に、ベラプロストナトリウムは血小板及び血管平滑筋のプロスタサイクリン受容体を介して、アデニレートシクラーゼを活性化し、細胞内cAMP濃度上昇、Ca²⁺流入抑制及びトロネボキサンA₂生成抑制等により、血管拡張作用、抗血小板作用及び血管平滑筋細胞増殖抑制作用を示す^{8,10,11,13~16)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベラプロストナトリウム(JAN) beraprost (INN)

化学名：Monosodium (1*R*S,2*R*S,3*a*S*R*,8*b*S*R*)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*R*S,4*R*S)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate
Monosodium (1*R*S,2*R*S,3*a*S*R*,8*b*S*R*)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*R*S,4*R*S)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate

構造式：



分子式：C₂₄H₂₉NaO₅

分子量：420.47

性状：ベラプロストナトリウムは白色の粉末である。

メタノールに極めて溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けやすい。

吸湿性である。

水溶液(1→200)は旋光性を示さない。

分配係数(1-オクタノール/水系)：460(pH3)、15(pH7)、0.41(pH9)

【取扱い上の注意】

光と湿気を避けるため、遮光し、気密容器に保存すること。

【包装】

(PTP)100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 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－
- 2) 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－
- 3) 加藤隆一 他：臨床薬理, **20**(3), 515～527(1989)
- 4) Fukazawa, T. et al.：薬学雑誌, **128**(10), 1459～1465(2008)
- 5) Kunieda, T. et al.：Int. Heart J., **50**(4), 513～529(2009)
- 6) 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－
- 7) 安納重康 他：血栓と循環, **9**(3), 298～302(2001)
- 8) Nishio, S. et al.：Japan J. Pharmacol., **47**(1), 1～10(1988)
- 9) Akiba, T. et al.：Br. J. Pharmacol., **89**(4), 703～711(1986)
- 10) 車谷 元 他：血栓と循環, **7**(2), 185～196(1999)
- 11) 西尾伸太郎 他：日本薬理学雑誌, **94**(6), 351～361(1989)
- 12) 結城秀樹 他：血栓と循環, **9**(3), 293～297(2001)
- 13) Umetsu, T. et al.：Japan J. Pharmacol., **43**(1), 81～90(1987)
- 14) Umetsu, T. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **39**(1), 68～73(1989)
- 15) Kajikawa, N. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **39**(4), 495～499(1989)
- 16) 大森英爾 他：血栓と循環, **2**(1), 73～82(1994)

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
電話 0120-519-874

参考

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.



製造販売元

科研製薬株式会社

東京都文京区本駒込2丁目28-8