

貯法：室温保存
有効期間：3年経ロプロスタサイクリン(PGI₂)誘導体徐放性製剤

ベラプロストナトリウム徐放錠

劇薬、処方箋医薬品^{注)}**ベラサス[®]LA錠60 μ g**
BERASUS[®]LA Tablets

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 21900AMX01754000 |
| 販売開始 | 2007年12月 |

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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、咯血、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]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|------|--|
| 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 |

3.2 製剤の性状

| 剤形 | 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 | | |
| 識別コード | KC51 | | |

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

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。

6. 用法及び用量

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。

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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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]

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---------------------------------|---------------------|
| 抗凝血剤 ワルファリン等 | 出血傾向を助長することがある。 | 相互に作用を増強することがある。 |
| 抗血小板剤 アスピリン チクロピジン等 | | |
| 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 | | |
| プロスタグランジン ₂ 製剤 エボプロステノール ベラプロスト ^{注)} | 血圧低下を助長するおそれがあるのと、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。 |
| エンドセリン受容体拮抗剤 ボセンタン | | |

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 μ g」等との併用に注意すること。

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。

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)

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 |

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に指導すること。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。

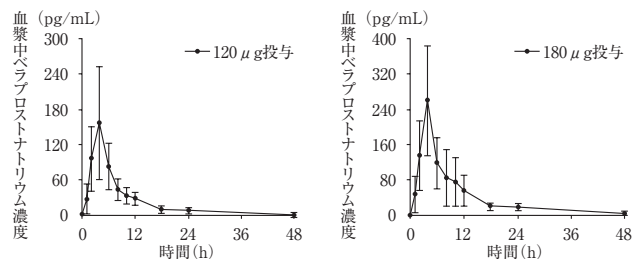
14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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} (h) | AUC ₀₋₄₈ (pg·h/mL) | MRT ₀₋₄₈ (h) |
| 本剤120 μ g (n=12) | 178.5±74.3 | 3.2±1.0 | 1076±322 | 8.38±2.69 |
| 本剤180 μ g (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20 μ g」40 μ gを食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった²⁾。[8.3 参照]

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

16.1.2 反復投与

健康成人に本剤240 μ gを朝夕食後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 | 投与量 | 薬物動態パラメーター(平均値±SD) | | |
|--------------------|-----|--------------------------|----------------------|-------------------------------|
| | | C _{max} (pg/mL) | T _{max} (h) | AUC ₀₋₁₂ (pg·h/mL) |
| 240 μ g (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 |

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子に単回投与クロスオーバー法で180 μ g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AUC₀₋₄₈について検討した結果、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¹⁾。

| 投与量 | 食事 | 薬物動態パラメーター(平均値±SD) | | |
|--------------------|----|--------------------------|----------------------|-------------------------------|
| | | C _{max} (pg/mL) | T _{max} (h) | AUC ₀₋₄₈ (pg·h/mL) |
| 180 μ g (n=12) | あり | 264.5±112.9 | 3.9±1.1 | 1989±847 |
| | なし | 177.4±69.2 | 2.3±1.4 | 2242±1078 |

16.3 分布

血漿蛋白結合率は約90%であった³⁾ (*in vitro*)。

16.4 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⁴⁾。また、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⁵⁾ (*in vitro*)。CYP分子種(1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4)のいずれに対しても阻害を認めず、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⁵⁾ (*in vitro*)。

16.5 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⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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本剤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C_{max}及びAUC₀₋₄₈が増加する傾向が認められた。[9.2 参照]

| | C _{max} (pg/mL) | T _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC ₀₋₄₈ (pg·h/mL) |
|--|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| 腎機能正常者 (eGFR≥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≤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≤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≤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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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120μg、2週目は240μg、3週目以降は360μg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⁶⁾。

| 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 | 12週又は 中止時の差 | |
| 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 | 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 | 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] |

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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プロスタサイクリンと同様に、ベラプロストナトリウムは血小板及び血管平滑筋のプロスタサイクリン受容体を介して、アデニレートシクラーゼを活性化し、細胞内cAMP濃度上昇、Ca²⁺流入抑制及びトロンボキサンA₂生成抑制等により、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⁷⁻¹³⁾。

18.2 血小板凝集抑制作用

18.2.1 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¹⁴⁾。

18.2.2 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^{7,15)} (*in vitro*)。

18.3 血管拡張・血流増加作用

K⁺、PGF_{2α}により収縮させたイヌの大腸動脈、腸管動脈等、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^{8,16)} (*in vitro*)、イヌの各種臓器血管の血流を増加させる⁹⁾。

18.4 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⁸⁾ (*in vitro*)。

18.5 病態モデルに対する作用

18.5.1 肺高血圧症モデル

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する^{8,17)}。

トロンボキサ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⁸⁾。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⁸⁾。

18.5.2 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¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベラプロストナトリウム (JAN) (beraprost (INN))

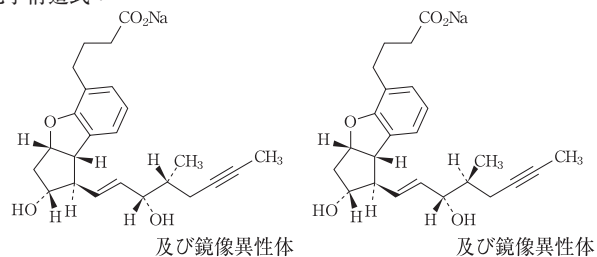
化学名：Monosodium(1*R*,2*R*,3*a*SR,8*b*SR)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*SR*,4*SR*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate
Monosodium(1*R*,2*R*,3*a*SR,8*b*SR)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*SR*,4*SR*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate

分子式：C₂₄H₂₉NaO₅

分子量：420.47

性状：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。

化学構造式：



分配係数：(1-オクタノール/水系)

pH3 460

pH7 15

pH9 0.41

20. 取扱い上の注意

アルミビ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。

22. 包装

100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

- 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)
- 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)
- 社内資料：Beraprost Sodium (BPS)の血清蛋白結合率および血球移行率
- 加藤隆一 他：臨床薬理.1989；20(3)：515-527
- Fukazawa, T.et al.：薬学雑誌.2008；128(10)：1459-1465
- Kunieda, T.et al.：Int.Heart J.2009；50(4)：513-529
- Nishio, S.et al.：Japan.J.Pharmacol.1988；47(1)：1-10
- 車谷元 他：血栓と循環.1999；7(2)：185-196
- 西尾伸太郎 他：日本薬理学雑誌.1989；94(6)：351-361
- Umetsu, T.et al.：Japan.J.Pharmacol.1987；43(1)：81-90
- Umetsu, T.et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res.1989；39(1)：68-73
- Kajikawa, N.et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res.1989；39(4)：495-499
- 大森英爾 他：血栓と循環.1994；2(1)：73-82
- 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)

- 15) 安納重康 他：血栓と循環.2001；9(3)：298-302
16) Akiba, T.et al.：Br.J.Pharmacol.1986；89(4)：703-711
17) 結城秀樹 他：血栓と循環.2001；9(3)：293-297

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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二丁目28番8号
フリーダイヤル 0120-519-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

