

\*\*2010年3月改訂（第12版）  
\*2009年8月改訂

経口プロスタサイクリン（PGI<sub>2</sub>）誘導体制剤

日本標準商品分類番号	
873399	
承認番号	20400AMZ00047000
薬価収載	1992年4月
販売開始	1992年4月
再審査結果	1999年3月
効能追加	1999年9月
国際誕生	1992年1月

劇薬、処方せん医薬品  
注意—医師等の処方せんにより  
使用すること

**ドルナー<sup>®</sup>錠20 $\mu$ g**

ベラプロストナトリウム錠

**DORNER<sup>®</sup>** Tablets 20 $\mu$ g

貯 法：室温保存  
使用期限：ケース等に表示

**【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、喀血、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）

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

**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。

**【組成・性状】**

**1.組成**

有効成分（1錠中）	添加物
ベラプロストナトリウム 20 $\mu$ g	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.製剤の性状**

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルムコーティング錠	白色～淡黄白色				TR212
		直径	厚さ	重量	
		6.2mm	2.8mm	83mg	

**【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。]

**2.重要な基本的注意**

- (1)本剤の有効成分は「ケアロードLA錠60 $\mu$ g」、「ベラスASLA錠60 $\mu$ g」と同一であるが、原発性肺高血圧症において用法・用量が異なることに注意すること。
- (2)原発性肺高血圧症において「ケアロードLA錠60 $\mu$ g」、「ベラスASLA錠60 $\mu$ g」から本剤へ切り替える場合には、「ケアロードLA錠60 $\mu$ g」、「ベラスASLA錠60 $\mu$ g」の最終投与時から12時間以上が経過した後に、本剤をベラプロストナトリウムとして原則1日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、「ケアロードLA錠60 $\mu$ g」、「ベラスASLA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。（「薬物動態」の項参照）

**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 <sub>1</sub> 製剤 エポプロステノール ベラプロスト <sup>(注1)</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1)同一有効成分を含有する「ケアロードLA錠60 $\mu$ g」、「ベラスASLA錠60 $\mu$ g」等との併用に注意すること。

**【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
- 原発性肺高血圧症

**〈効能・効果に関連する使用上の注意〉**

**原発性肺高血圧症**

- (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。
- (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。

**【用法・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。

#### 4.副作用

- 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善  
総症例7,515例中、370例（4.9%）525件に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛91例（1.2%）、顔面潮紅60例（0.8%）、ほてり39例（0.5%）、下痢29例（0.4%）、嘔気20例（0.3%）等であった。  
（再審査結果通知：1999年3月）

#### ○原発性肺高血圧症

肺高血圧症の臨床試験において総症例40例中、24例（60.0%）65件に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛9例（22.5%）、LDH上昇5例（12.5%）、ビリルビン上昇4例（10.0%）、ほてり3例（7.5%）、下痢3例（7.5%）、嘔気3例（7.5%）、トリグリセライド上昇3例（7.5%）等であった。（効能追加時：1999年9月）

#### (1)重大な副作用

- 1)出血傾向〔脳出血（0.1%未満）、消化管出血（0.1%未満）、肺出血（頻度不明<sup>注2)</sup>）、眼底出血（0.1%未満）〕：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（0.1%未満）：ショック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（頻度不明<sup>注2)</sup>）：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（頻度不明<sup>注2)</sup>）：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<sup>注2)</sup>）：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（頻度不明<sup>注2)</sup>）：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。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
出血傾向 <sup>注3)</sup>		出血傾向、皮下出血	鼻出血
血液 <sup>注3)</sup>		貧血、好酸球増多、白血球増多	血小板減少、白血球減少
**過敏症 <sup>注3)</sup>	発疹	湿疹、そう痒、蕁麻疹	紅斑
**精神・神経系	頭痛、めまい	ふらつき、立ちくらみ、眠気、もうろう状態、しびれ感、振戦	不眠、浮遊感
消化器系	嘔気、下痢、食欲不振	胃潰瘍、嘔吐、胃障害、口渇、胸やけ、腹痛、上腹部痛、胃不快感	

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、AI-P上昇	黄疸
腎臓	BUN上昇	血尿	頻尿
循環器系	顔面潮紅、ほてり、のぼせ、動悸、潮紅	血圧低下、頻脈	
**その他	トリグリセライド上昇	浮腫、疼痛、胸部不快感、関節痛、息苦しさ、耳鳴、倦怠感、発熱、熱感、発汗、冷汗	胸痛、背部痛、頸部痛、脱毛、咳嗽、筋痛、顎痛、脱力感

注2)自発報告によるものについては頻度不明。

注3)異常が認められた場合には投与を中止すること。

#### 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。（使用経験がない。）

#### 8.適用上の注意

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。〕

#### 9.その他の注意

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。

### 【薬物動態】

#### 1.血漿中濃度

健康成人8人にベラプロストナトリウム100 $\mu$ g<sup>注4)</sup>を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<sup>1)</sup>。

Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	半減期 (h)
440	1.42	1.11

また、ベラプロストナトリウム50 $\mu$ g<sup>注4)</sup>を1日3回10日間経口反復投与すると、最高血漿中未変化体濃度は0.3～0.5ng/mLであり、反復投与による蓄積性は認められなかった<sup>2)</sup>。

健康成人に本剤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った<sup>3)</sup>。

Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-6</sub> (pg·h/mL)
228.4±94.6	1.3±0.6	462±144

n=12、平均値±SD

## <参考>

健康成人に「ケアロードLA錠60 $\mu$ g」又は「ベラスス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ーは以下のとおりであった<sup>4)</sup>。

「ケアロードLA錠60 $\mu$ g」、 「ベラススLA錠60 $\mu$ g」 投与量	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-48</sub> (pg·h/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.代謝・排泄

健康成人12人にベラプロストナトリウム50 $\mu$ g<sup>注4)</sup>を経口単回投与したときの24時間後までの尿中未変化体排泄量は2.8 $\mu$ gであり、 $\beta$ -酸化体は5.4 $\mu$ gであった。未変化体及び $\beta$ -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割合はそれぞれ14%、70%であった<sup>1)</sup>。

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(*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*)<sup>5)</sup>。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*)<sup>5)</sup>、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*)<sup>5)</sup>。

注4)承認された本剤の用法・用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

## 【臨床成績】

### ○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善

慢性動脈閉塞症に対する二重盲検比較試験により本剤の有用性が認められた<sup>6)</sup>。二重盲検比較試験を含む臨床試験205例において、潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状に対する改善度は、中等度改善以上63.9% (131例)、軽度改善以上82.9% (170例)であった。

### ○原発性肺高血圧症

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>7)</sup>。

## 【薬効薬理】

### 1.薬理作用

#### (1)抗血小板作用

- 1)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する<sup>8)9)</sup>。
- 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(*in vitro*)<sup>10)11)</sup>。

#### (2)血管拡張・血流増加作用

- 1)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る<sup>12)</sup>。
- 2)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>13)</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ている<sup>12)</sup>。
- 3) $K^+$ 、 $PGF_2\alpha$ により収縮させたイヌの大腸動脈、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(*in vitro*)<sup>14)15)</sup>、イヌの各種臓器血管の血流を増加させる<sup>16)</sup>。

#### (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*)<sup>15)</sup>。

#### (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、エルゴタミンーエビ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、虚血性病変の進展あるいは血栓形成を抑制する<sup>17)</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る<sup>18)</sup>。

##### 3)皮膚潰瘍モデル

ラット酢酸皮膚潰瘍に対し、治療促進効果を示す<sup>19)</sup>。

##### 4)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<sup>15)20)</sup>。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る<sup>15)</sup>。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<sup>15)</sup>。

## 2.作用機序

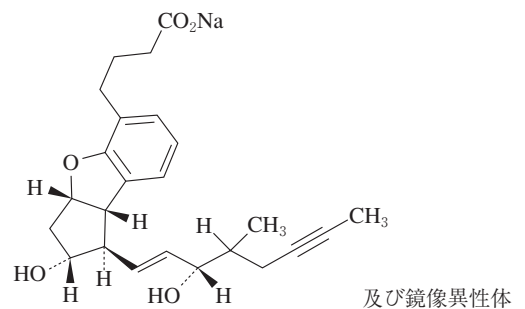
プロスタサイクリンと同様に、ベラプロストナトリウムは血小板及び血管平滑筋のプロスタサイクリン受容体を介して、アデニレートシクラーゼを活性化し、細胞内cAMP濃度上昇、 $Ca^{2+}$ 流入抑制及びトロンボキサン $A_2$ 生成抑制等により抗血小板作用、血管拡張作用等を示す<sup>11)16)18)21)22)</sup>。

## 【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：sodium (±)-(1*R*\*,2*R*\*,3*aS*\*,8*bS*\*)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(*E*)-(3*S*\*)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]-1*H*-cyclopenta [*b*] benzofuran-5-butylate

構造式：



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

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)に溶けやすく、2-プロパノール又は1,4-ジオキサンにやや溶けやすい。吸湿性である。水溶液(1→200)は旋光性を示さない。

融点：205~208℃

分配係数：(1-オクタノール/水系)

pH 3 460

pH 7 15

pH 9 0.41

## 【承認条件】

原発性肺高血圧症において可能な限り、再審査期間中の全投与症例を使用成績調査の対象とすること。なお、予後に関する成績も収集すること。

## 【包装】

100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、500錠(バラ)、1,050錠(21錠×50)、3,000錠(10錠×300)

## 【主要文献及び文献請求先】

### 1. 主要文献

- 1) 加藤隆一 他：臨床薬理. **20**(3):515, 1989 [DOR-0045]
- 2) 加藤隆一 他：臨床薬理. **20**(3):529, 1989 [DOR-0046]
- \*3) 社内報告書：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－ (DIR 070103)
- \*4) 社内報告書：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－ (DIR 070102)
- \*5) Fukazawa, T. et al. : 薬学雑誌. **128**(10):1459, 2008  
[DOR-02948]
- 6) 阪口周吉 他：臨牀と研究. **67**(2):575, 1990 [DOR-0049]
- 7) 国枝武義 他：臨牀と研究. **74**(10):2611, 1997  
[DOR-01673]
- 8) 勝村達喜 他：新薬と臨牀. **38**(9):1401, 1989  
[DOR-0050]
- 9) 池田康夫 他：現代医療. **24**(特):141, 1992 [DOR-0071]
- 10) 安納重康 他：血栓と循環. **9**(3):298, 2001 [DOR-02230]
- 11) Nishio, S. et al. : Japan. J. Pharmacol. **47**(1):1, 1988  
[DOR-0032]
- 12) 木村忠広 他：脈管学. **32**(4):327, 1992 [DOR-0090]
- 13) 勝村達喜 他：血管. **12**(4):195, 1989 [DOR-0048]
- 14) Akiba, T. et al. : Br. J. Pharmacol. **89**(4):703, 1986  
[DOR-0035]
- 15) 車谷元 他：血栓と循環. **7**(2):185, 1999 [DOR-01950]
- 16) 西尾伸太郎 他：日本薬理学雑誌. **94**(6):351, 1989  
[DOR-0036]
- 17) Murai, T. et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res. **39**(8):856,  
1989 [DOR-0029]
- 18) Umetsu, T. et al. : Japan. J. Pharmacol. **43**(1):81, 1987  
[DOR-0030]
- 19) Nishio, S. et al. : Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. **64**(3):  
381, 1989 [DOR-0038]
- 20) 結城秀樹 他：血栓と循環. **9**(3):293, 2001 [DOR-02229]
- 21) Umetsu, T. et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res. **39**(1):68,  
1989 [DOR-0033]
- 22) Kajikawa, N. et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res. **39**(4):495,  
1989 [DOR-0039]

### 2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部DIセンター  
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
☎ 0120-189-371

発売  
**アステラス製薬株式会社**  
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

**'TORAY'**

製造販売  
**東レ株式会社**  
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

DOR3112Z01  
1003