

使用上の注意改訂のお知らせ

劇薬、処方箋医薬品

経口プロスタサイクリン（PGI₂）誘導体制剤

日本薬局方

ベラプロストナトリウム錠

ドルナー[®]錠20 μ g

注意－医師等の処方箋により使用すること

2015年7月

アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂の概要】（自主改訂）

「その他の副作用」の項に「気分不良」を追記しました。

【改訂内容】

| 改訂後（下線部改訂） | | | | 改訂前 | | | |
|---|----------------|--|----------------------|---|----------------|---|----------------------|
| 4. 副作用 (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。 | | | | 4. 副作用 (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 ^{注2)} | | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注2)} |
| その他 | 倦怠感、トリグリセライド上昇 | 浮腫、疼痛、胸部不快感、胸痛、関節痛、息苦しさ、耳鳴、発熱、熱感、発汗、冷汗、顎痛、 <u>気分不良</u> | 背部痛、頸部痛、脱毛、咳嗽、筋痛、脱力感 | その他 | 倦怠感、トリグリセライド上昇 | 浮腫、疼痛、胸部不快感、胸痛、関節痛、息苦しさ、耳鳴、発熱、熱感、発汗、冷汗、顎痛 | 背部痛、頸部痛、脱毛、咳嗽、筋痛、脱力感 |
| （他の項 省略：現行のとおり） | | | | （他の項 省略） | | | |
| 発現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。 注2）自発報告によるものについては頻度不明。 | | | | 発現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。 注2）自発報告によるものについては頻度不明。 | | | |

3～4頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

【改訂理由】

本剤での集積はありませんが、ベラプロストナトリウム製剤（ケアロードLA錠60 μ g、ベラサスLA錠60 μ g、プロサイリン錠20）の市販後において、「気分不良」の発現症例が集積されたことから、「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起することとしました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.241 (2015年7月発行予定)」に掲載されます。

PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、最新添付文書は「アステラス製薬ホームページー Astellas Medical Net」(<http://med.astellas.jp/>)にてご覧いただけます。

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

【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)

〈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。

【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)高度の腎機能障害のある患者 [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「ケアロードLA錠60 μ g」、「ベラサスLA錠60 μ 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 μ g」、「ベラサスLA錠60 μ g」から本剤へ切り替える場合には、「ケアロードLA錠60 μ g」、「ベラサスLA錠60 μ 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 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、「ケアロードLA錠60 μ g」、「ベラサスLA錠60 μ 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)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 エボプロステノール 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「ケアロードLA錠60 μ g」、「ベラサスLA錠60 μ g」等との併用に注意すること。

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%) 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%) 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、下痢、嘔気、トリグリセライド上昇各3例 (7.5%) 等であった。
(効能追加時：1999年9月)
使用成績調査において総症例244例中、57例 (23.4%) 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15例 (6.1%)、AST (GOT) 上昇9例 (3.7%)、ALT (GPT) 上昇、ほてり各8例 (3.3%)、顔面潮紅、倦怠感各4例 (1.6%) 等であった。このうち、小児 (15歳未満) については66例中、14例 (21.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、その内訳は鼻出血、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇各3例 (4.5%)、頭痛、ほてり各2例 (3.0%)、貧血、ふらつき、頭蓋内出血、眼痛、動悸、動静脈瘤、顔面潮紅、血圧低下、嘔気、肝機能障害、顎関節痛、顎痛、肺動静脈瘤、倦怠感、プロトロンビン時間延長各1例 (1.5%) であった。
(再審査結果通知：2012年12月)

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

(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 (0.1%未満)、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)、失神 (0.1%未満)、意識消失 (0.1%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 (頻度不明^{注2)}) : 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 (0.1%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 (頻度不明^{注2)}) : 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 ^{注2)} |
|---------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
| 出血傾向 ^{注3)} | | 出血傾向、皮下出血、鼻出血 | |
| 血液 ^{注3)} | 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 ^{注3)} | 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、上腹部痛、胃不快感 | 胃潰瘍、嘔吐、胃障害、口渇、胸やけ、腹痛 | |

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注2)} |
|------|--|--|----------------------|
| 肝臓 | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇 | ビリルビン上昇、Al-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 | 倦怠感、トリグリセライド上昇 | 浮腫、疼痛、胸部不快感、胸痛、関節痛、息苦しさ、耳鳴、発熱、熱感、発汗、冷汗、顎痛、気分不良 | 背部痛、頸部痛、脱毛、咳嗽、筋痛、脱力感 |

発現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。

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。(慢性動脈閉塞症においては使用経験がない。原発性肺高血圧症においては使用経験が少ない。)

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 μ 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。