

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2013に準拠して作成

経口プロスタグランジンI₂誘導体制剤
日本薬局方 ベラプロストナトリウム錠
ベラプロストナトリウム錠 20 μ g[JG]

劇薬
処方箋医薬品^(註)

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 注) 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 20 μ g を含有
一般名	和名：ベラプロストナトリウム 洋名：Beraprost Sodium
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年7月16日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2014年6月20日 (販売名変更による) 発売年月日：2002年7月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日本ジェネリック株式会社 製造販売元：長生堂製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html

本IFは2015年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、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>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤, 注射剤, 外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの, 製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下, 「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は, 電子媒体での提供を基本とし, 必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は, 平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については, 「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂, 再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ, 記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては, PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は, 電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については, PMDA ホーム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薬剤師等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, 当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等, あるいは医薬品医療機器情報配信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 ホームページで確認する。

なお, 適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり, その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし, 薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により, 製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて, 当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから, 記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は, IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり, インターネットでの公開等も踏まえ, 薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………6

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………7
2. 一般名……………7
3. 構造式又は示性式……………7
4. 分子式及び分子量……………7
5. 化学名(命名法) ……8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………8
7. CAS 登録番号……………8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………9
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………9
3. 有効成分の確認試験法……………9
4. 有効成分の定量法……………9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………10
2. 製剤の組成……………10
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意……………10
4. 製剤の各種条件下における安定性…11
5. 調製法及び溶解後の安定性……………12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ……12
7. 溶出性……………12
8. 生物学的試験法……………15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…15
10. 製剤中の有効成分の定量法……………15
11. 力価……………15
12. 混入する可能性のある夾雑物……………15
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………15
14. その他……………15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………16
2. 用法及び用量……………16
3. 臨床成績……………16

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………18
2. 薬理作用……………18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………19
2. 薬物速度論的パラメータ……………20
3. 吸収……………20
4. 分布……………20
5. 代謝……………21
6. 排泄……………21
7. トランスポーターに関する情報…21
8. 透析等による除去率……………21

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……………22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………22
5. 慎重投与内容とその理由……………22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………22
7. 相互作用……………23
8. 副作用……………23
9. 高齢者への投与……………25
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与……………25
11. 小児等への投与……………25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………25
13. 過量投与……………25
14. 適用上の注意……………25

15. その他の注意	26
16. その他	26

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	27

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	28
7. 容器の材質	28
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
12. 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	29
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	29
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30

X I. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32

X III. 備考

その他の関連資料	33
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ベラプロストナトリウムを有効成分とする経口プロスタグランジン I₂ 誘導体制剤である。

長生堂製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第 481 号(平成 11 年 4 月 8 日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2002 年 3 月にペプラリード[®]錠 20 μ g として承認を得て、2002 年 7 月発売に至った。

その後、2010 年 4 月に一部変更承認され、原発性肺高血圧症の効能・効果及び用法・用量が追加された。

なお、2013 年 7 月にベラプロストナトリウム錠 20 μ g 「JG」へ販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、経口プロスタグランジン I₂ 誘導体制剤である。
- (2) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。なお、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。([VIII.8. (2) 重大な副作用と初期症状]の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ベラプロストナトリウム錠 20 μ g 「JG」

(2) 洋名：

BERAPROST SODIUM Tablets 20 μ g “JG”

(3) 名称の由来：

一般名＋剤形＋含量＋「JG」

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)：

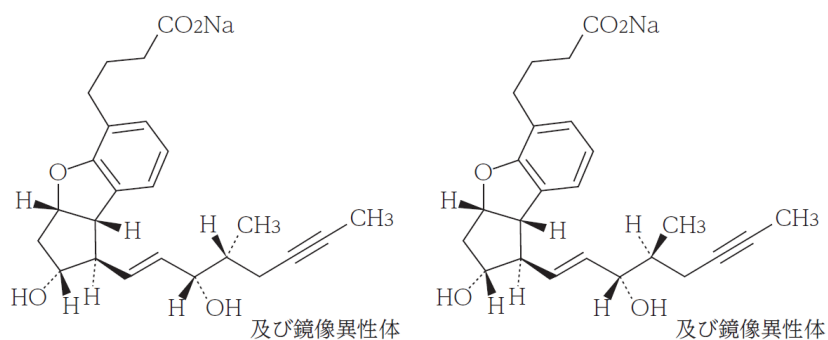
Beraprost Sodium (JAN)

Beraprost (INN)

(3) ステム：

プロスタグランジン類：prost

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)

Monosodium(1*RS*,2*RS*,3a*SR*,8b*SR*)-2,3,3a,8b-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

Monosodium(1*RS*,2*RS*,3a*SR*,8b*SR*)-2,3,3a,8b-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

なし

7. 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：

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。

(3) 吸湿性：

吸湿性である。

(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：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

旋光性：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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「ベラプロストナトリウム」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) ナトリウム塩の定性反応(1)

4. 有効成分の定量法

日局「ベラプロストナトリウム」の定量法による。

0.025mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール液による滴定(電位差滴定法)




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

剤形・性状 : 白色～淡黄白色のフィルムコーティング錠

外形 :

表	裏	側面	直径	6.1 mm
			厚さ	2.7 mm
			重量	83 mg

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

CH29

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

1 錠中 日局 ベラプロストナトリウム 20 μ g 含有

(2) 添加物 :

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

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験¹⁾

加速試験(40℃, 相対湿度 75%, 6 ヶ月)の結果, 通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

保存形態	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
最終包装製品 (PTP 包装)	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験※1	適合	適合	適合	適合
	確認試験※2	—	—	—	適合
	含量 均一性試験	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	純度試験	開始時から 6 ヶ月後までほとんど変化を認めず			
	溶出試験	91.9%	92.7%	90.7%	90.8%
	定量試験	100.8%	100.8%	100.0%	100.2%

※1 (1) 呈色反応

(2) 吸収スペクトル

(3) 液体クロマトグラフィー

※2 (4) 薄層クロマトグラフィー

(2) 長期安定性試験¹⁾

長期保存試験(室温保存, 3 年)の結果, 外観及び含量等は規格の範囲内であり, 室温保存における 3 年間の安定性が確認された。

保存形態	試験項目	開始時	3 年
最終包装製品 (PTP 包装)	性状	適合	適合
	確認試験	適合	適合
	含量均一性試験	適合	適合
	定量試験	101.9%	105.5%

(3) 無包装状態での安定性試験

保存条件	保存期間	結果
温度(40℃, 遮光・気密容器)	3 ヶ月	変化なし(◎)
湿度(30℃, 75%RH, 遮光・開放)	3 ヶ月	変化なし(◎)
光(120 万 lux・hr, 気密容器)	50 日	変化なし(◎)

試験項目：外観, 含量, 硬度, 崩壊性, 溶出性

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日(社)日本病院薬剤師会学術第 5 小委員会)の評価分類基準(下記)に準じる。

◎：すべての測定項目において変化を認めなかった。

(外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。硬度：30%未満の変化。崩壊性・溶出性：規格値内。)

○：いずれかの測定項目で「規格内」の変化を認めた。

(外観：わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf 以上。)

△：いずれかの測定項目で「規格外」の変化を認めた。

(外観：形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf 未満。崩壊性・溶出性：規格値外。)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

(1) 溶出規格

日本薬局方医薬品各条 ベラプロストナトリウム錠溶出規格に適合する。

試験法：日局溶出試験法(パドル法)

条件：回転数 50rpm

試験液 水

結果：15 分間 80%以上

(2) 品質再評価における溶出試験結果²⁾

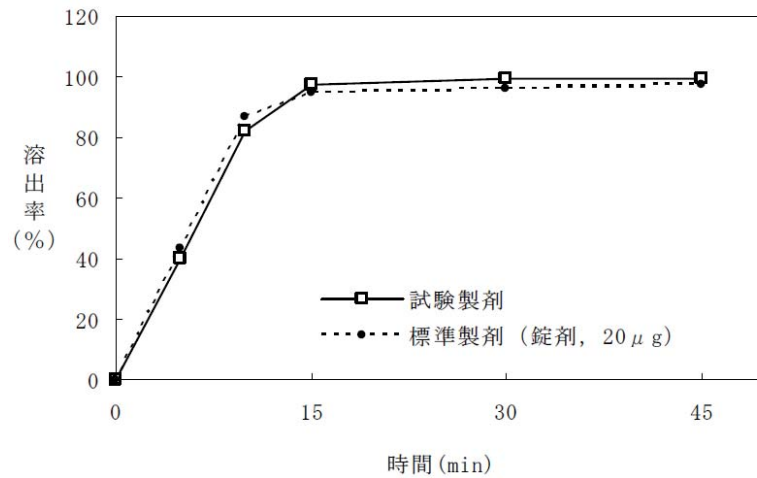
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日医薬審発第786号)」に従い、標準製剤との溶出挙動の同等性を判定した結果、両製剤の溶出挙動は同等であった。

試験法	パドル法
試験液/回転数	①pH1.2/50rpm ②pH4.0/50rpm ③pH6.8/50rpm ④水/50rpm

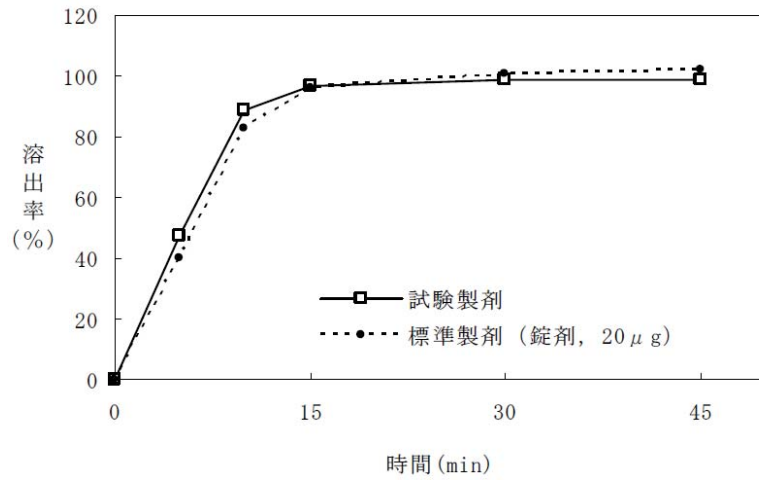
[判定基準]

①～④：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

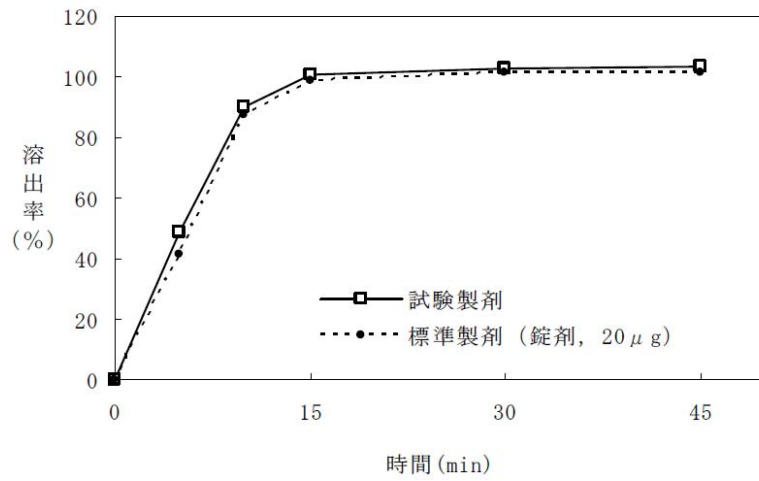
①pH1.2, 50rpm



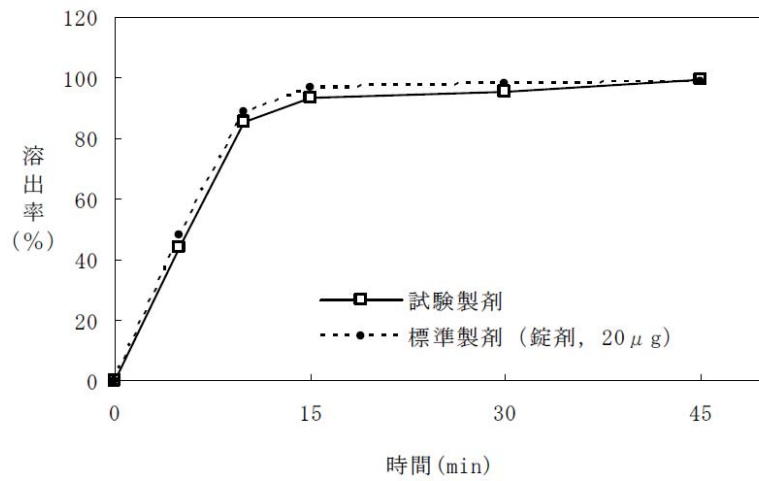
②pH4.0, 50rpm



③pH6.8, 50rpm



④水, 50rpm



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ベラプロストナトリウム錠」の確認試験による。

薄層クロマトグラフィー

展開溶媒：酢酸エチル／水／イソオクタン／酢酸

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定：エタノール／水／硫酸／4-メトキシベンズアルデヒド混液を均等に噴霧した後、加熱するとき、試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットの R_f 値は等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ベラプロストナトリウム錠」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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。

2. 用法及び用量

- 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 μ 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 μ 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 μ g とする。

＜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。

3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ :
該当しない
- (2) 臨床効果 :
該当資料なし
- (3) 臨床薬理試験 :
該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験
(市販後臨床試験)：

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試験の概要：

該当しない

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

イコサペント酸エチル, サルボグレラート塩酸塩, シロスタゾール等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾ :

安定なプロスタグランジン I₂ (PGI₂, プロスタサイクリン)誘導体。PGI₂と同様に, 血小板や血管平滑筋の PGI₂ 受容体に作用して細胞内 cAMP 濃度上昇, Ca²⁺流入抑制, TXA₂ 生成抑制などを起こし, 抗血小板作用や血管拡張作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 :

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

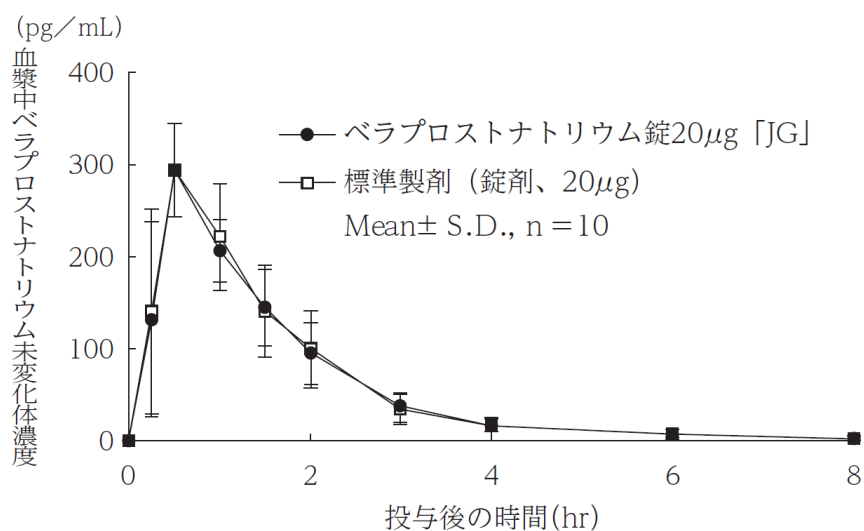
(2) 最高血中濃度到達時間：

〔(3)臨床試験で確認された血中濃度〕の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

生物学的同等性試験⁴⁾

ベラプロストナトリウム錠 20 μ g 「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠(ベラプロストナトリウムとして40 μ g)を健康成人男子に空腹時単回経口投与して血漿中ベラプロストナトリウム未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (pg · hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ベラプロストナトリウム錠20 μ g 「JG」	470.4 \pm 72.8	300.9 \pm 47.9	0.5 \pm 0.2	2.6 \pm 2.1
標準製剤 (錠剤、20 μ g)	474.8 \pm 108.2	304.9 \pm 53.5	0.6 \pm 0.2	5.4 \pm 11.7

(Mean \pm S.D., n=10)

血漿中濃度並びに AUC, Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

- (4) 中毒域：
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響：
該当資料なし
- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：
該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ：
該当資料なし
- (4) 消失速度定数：
該当資料なし
- (5) クリアランス：
該当資料なし
- (6) 分布容積：
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率：
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

(3) 乳汁への移行性 :

[VIII.10.妊婦,産婦,授乳婦等への投与]の項参照

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

該当資料なし

(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比率 :

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

該当資料なし

(2) 排泄率 :

該当資料なし

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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([10.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与]の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

[V.治療に関する項目]を参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

[V.治療に関する項目]を参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 抗凝血剤, 抗血小板剤, 血栓溶解剤を投与中の患者([7.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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の有効成分は「ベラサス LA 錠 60 μ g」, 「ケアロード 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「ベラサス LA 錠 60 μ g」, 「ケアロード LA 錠 60 μ g」から本剤へ切り替える場合には, 「ベラサス LA 錠 60 μ g」, 「ケアロード 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, 「ベラサス LA 錠 60 μ g」, 「ケアロード 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。

(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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

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 I ₂ 製剤 エポプロステノール ベラプロスト ^{注1)} エンドセリン受容体拮抗剤 ボセンタン水和物	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「ベラサス LA 錠 60 μ g」, 「ケアロード LA 錠 60 μ g」等との併用に注意すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状(頻度不明)：

1) 出血傾向(脳出血, 消化管出血, 肺出血, 眼底出血)：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。

- 2) ショック, 失神, 意識消失 : 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 : 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 : 黄疸や著しい AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 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 : 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 : 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。

(3) 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。

	頻度不明
出血傾向 ^{注2)}	出血傾向, 皮下出血, 鼻出血
血液 ^{注2)}	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2)}	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	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
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	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

注 2) 発現した場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 :

該当資料なし

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 :
〔8.副作用〕の項参照

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、用量に留意して投与すること。

10. 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。〕

11. 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。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。)

15. 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。

16. その他

該当しない

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]参照) :
- (2) 副次的薬理試験 :
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験 :
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験 :
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験 :
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験 :
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験 :
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性 :
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：劇薬, 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存, 密閉容器

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

[Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法]

[Ⅷ.14.適用上の注意]の項参照

患者向医薬品ガイド：有り, くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：100錠(10錠×10), 1000錠(10錠×100)

7. 容器の材質

PTP：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔) + 紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ドルナー[®]錠 20 μ g, プロサイリン[®]錠 20

同効薬：イコサペント酸エチル, サルポグレラート塩酸塩, シロスタゾール等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ベラプロストナトリウム錠 20 μ g 「JG」	2013年7月16日 (販売名変更による)	22500AMX01069000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	薬価基準経過措置期限
ベラプロストナトリウム錠 20 μ g 「JG」	2014年6月20日 (販売名変更による)	—

12. 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

効能・効果及び用法・用量追加承認年月日：2010年4月8日

内容：「原発性肺高血圧症」の効能・効果及び用法・用量の追加

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ベラプロストナトリウム 錠 20 μ g 「JG」	114819004	3399005F1013	621481904

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 2) 長生堂製薬株式会社 社内資料(溶出試験に関する資料)
- 3) 第十六改正日本薬局方解説書
- 4) 長生堂製薬株式会社 社内資料(生物学的同等性試験に関する資料)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1. 試験目的

ベラプロストナトリウム錠 20 μ g「JG」について、崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性を確認するため試験を実施した。

2. 試験製剤

ベラプロストナトリウム錠 20 μ g「JG」(フィルムコーティング錠)

3. 試験方法

・崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55°C の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤を破壊して上記と同様の操作を行う。

・通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管投与チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で注入し、チューブ(8Fr.)の通過性を確認する。注入後、水を使い洗浄する。

4. 試験結果

●崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ベラプロストナトリウム錠 20 μ g「JG」	10 分以内に崩壊・懸濁した。

●通過性試験結果

品目名	通過性
ベラプロストナトリウム錠 20 μ g「JG」	8Fr.のチューブを通過した。