

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

経口プロスタグラニジン I₂誘導体製剤

日本薬局方 ベラプロストナトリウム錠

ベラプロストNa錠20μg「サワイ」

BERAPROST Na

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20μg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 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2011年10月31日(販売名変更) ・発売年月日：2012年12月14日(販売名変更) 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	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ： http://med.sawai.co.jp

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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、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、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)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を掲載する医薬品情報提供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、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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があり、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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. C A S 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雜物	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸収	14
4. 分布	14
5. 代謝	15
6. 排泄	15
7. トランスポーターに関する情報	16
8. 透析等による除去率	16
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	17
1. 警告内容とその理由	17
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	17
3. 効能又は効果に関する使用上の注意とその理由	17
4. 用法及び用量に関する使用上の注意とその理由	17
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	18
8. 副作用	18
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	20
15. その他の注意	20
16. その他	20
IX. 非臨床試験に関する項目	21
1. 薬理試験	21
2. 毒性試験	21
X. 管理的事項に関する項目	22
1. 規制区分	22
2. 有効期間又は使用期限	22
3. 貯法・保存条件	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	22
5. 承認条件等	22
6. 包装	22
7. 容器の材質	22
8. 同一成分・同効薬	23
9. 国際誕生年月日	23
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
11. 薬価基準収載年月日	23
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	23
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
14. 再審査期間	23
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
16. 各種コード	24
17. 保険給付上の注意	24
XI. 文献	25
1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25
XII. 参考資料	26
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26
XIII. 備考	26
その他の関連資料	26

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベラプロストNa錠20 μ g「サワイ」は、日局ベラプロストナトリウムを含有する経口プロスタグラニンI₂誘導体製剤である。

ベラプロストナトリウムは、安定なプロスタグラニンI₂(PGI₂、プロスタサイクリン)誘導体である。¹⁾

本剤は、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善や原発性肺高血圧症に用いられる。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	プロドナー錠20(旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	平成11年4月8日 医薬発第481号
承認	2002年3月
上市	2002年7月

2010年1月に「原発性肺高血圧症」の効能・効果が追加承認された。(X. -12. 参照)

2012年12月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『ベラプロストNa錠20 μ g「サワイ』に販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 経口剤のプロスタグラニンI₂(PGI₂)誘導体製剤である。
- 2) 血小板及び血管平滑筋のプロスタサイクリン受容体に作用し、アデニレートシクラーゼ活性化によるcAMP上昇及びトロンボキサンA₂生成抑制等により、抗血小板作用及び血管拡張作用等を発揮する。
- 3) 既存のベラプロストナトリウム製剤(同剤形、同含量)と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。
- 4) 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、心筋梗塞が報告されている(頻度不明)。また、その他の副作用として、貧血、発疹、頭痛、めまい、嘔気、下痢、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、BUN上昇、顔面潮紅、ほてり、倦怠感、トリグリセライド上昇等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ベラプロストNa錠20 μ g「サワイ」

2) 洋名

BERAPROST Na

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

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)

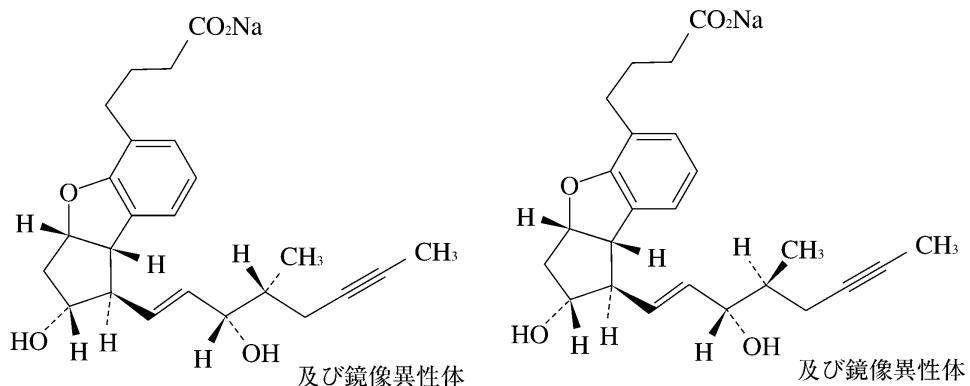
Beraprost Sodium(JAN)

Beraprost(INN)

3) ステム

prost : prostaglandin類

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NaO}_5$

分子量 : 420.47

II. 名称に関する項目

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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

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。

1)

溶媒	本品 1gを溶解するための溶媒量
メタノール	0.8mL
エタノール(99.5)	1 mL
水	1.2mL

溶解度(37°C)²⁾ : pH1.2 : 0.35mg/mL、pH4.0 : 0.56mg/mL、pH6.8 : 100mg/mL以上、水 : 100mg/mL
以上

3) 吸湿性

吸湿性である。

乾燥減量 : 3.0%以下(0.5g、減圧・0.67kPa以下、シリカゲル、60°C、5時間)

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

pKa = 4.3(カルボキシル基、滴定法)²⁾

6) 分配係数

15(n-オクタノール/pH 7)³⁾

7) その他の主な示性値

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 ······

保存条件：遮光して保存する。

水 : 37°C、6時間は安定である。²⁾

液性(pH) : pH1.2、pH4.0及びpH6.8において、37°C、6時間は安定である。²⁾

III. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

日局「ベラプロストナトリウム」の確認試験に準ずる。

- 1) 紫外可視吸光度測定法による確認
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法による確認
- 3) ナトリウム塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

日局「ベラプロストナトリウム」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

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	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性 状
フィルム コーティング錠		約98	3.1	白色～淡黄白色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局ベラプロストナトリウム錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局ベラプロストナトリウム錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。
(水、30分：85%以上)

3) 識別コード

SW 715

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中に日局ベラプロストナトリウム20 μ gを含有

2) 添加物

添加物として、カルナウバロウ、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

3) その他

該当資料なし

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) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

ベラプロストNa錠 $20\mu\text{g}$ 「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁴⁾

保 存 条 件	イニシャル	室温・遮光 3年
性 状	白色～淡黄白色のフィルムコーティング錠であった	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験*	100.4	99.3

* : 表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(長期保存試験)

ベラプロストNa錠 $20\mu\text{g}$ 「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁴⁾

保 存 条 件	イニシャル	室温・遮光 3年
性 状	白色～淡黄白色のフィルムコーティング錠であった	同左
定 量 試 験*	99.0	99.2

* : 表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性

ベラプロストNa錠 $20\mu\text{g}$ 「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。⁵⁾

保 存 条 件	イニシャル	温度 (40°C 3カ月)	湿度 ($25^\circ\text{C} 75\% \text{RH}$ 3カ月)	光 (総照射量 60万lx·hr)
性 状	白色のフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬 度 (kg)	8.3	8.5	8.4	8.7
崩 壊 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定 量 試 験*	100.0	100.6	100.1	99.5

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

* : イニシャルを100としたときの含有率(%)

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

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性 ······

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

<溶出挙動における同等性及び類似性>⁶⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」: 平成16年11月25日 薬食審査発第1125004号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH4.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH6.8>

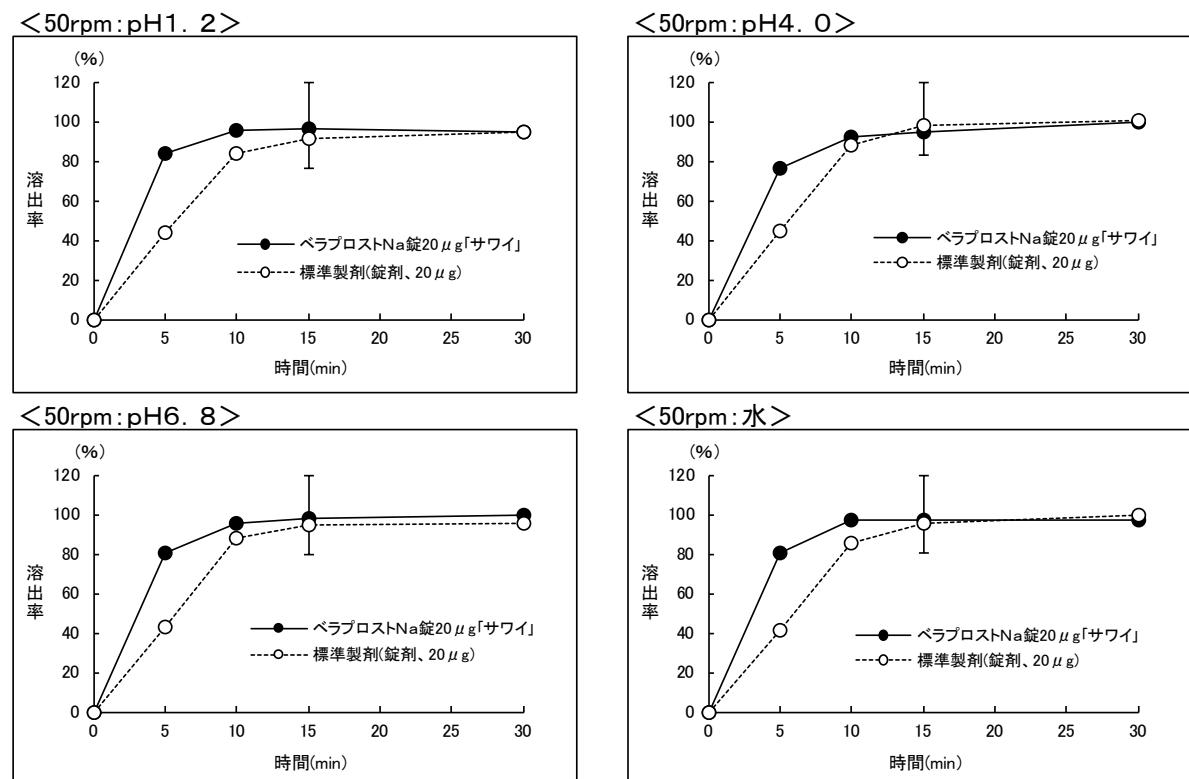
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)



(〔: 判定基準の適合範囲)

8. 生物学的試験法 ······

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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」の確認試験に準ずる。(薄層クロマトグラフィー)
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」の定量法に準ずる。(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雜物
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
該当資料なし
14. その他.....
該当資料なし

V. 治療に関する項目

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

<効能又は効果に関する使用上の注意>

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 $120\mu\text{g}$ 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 $60\mu\text{g}$ 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增量する。增量する場合には、投与回数を1日3～4回とし、最高用量を1日 $180\mu\text{g}$ とする。

<用法及び用量に関する使用上の注意>

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、增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) 治療の使用

(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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

血小板凝集抑制薬：チクロピジン塩酸塩、リマプロスト アルファデクス、サルポグレラート塩酸塩、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル等

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序

血小板及び血管平滑筋のプロスタサイクリン受容体に作用し、アデニレートシクラーゼ活性化によるcAMP上昇及びトロンボキサンA₂生成抑制等により、抗血小板作用及び血管拡張作用等を発揮する。

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

ベラプロストナトリウム製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

VII. - 1. -3) 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>⁷⁾

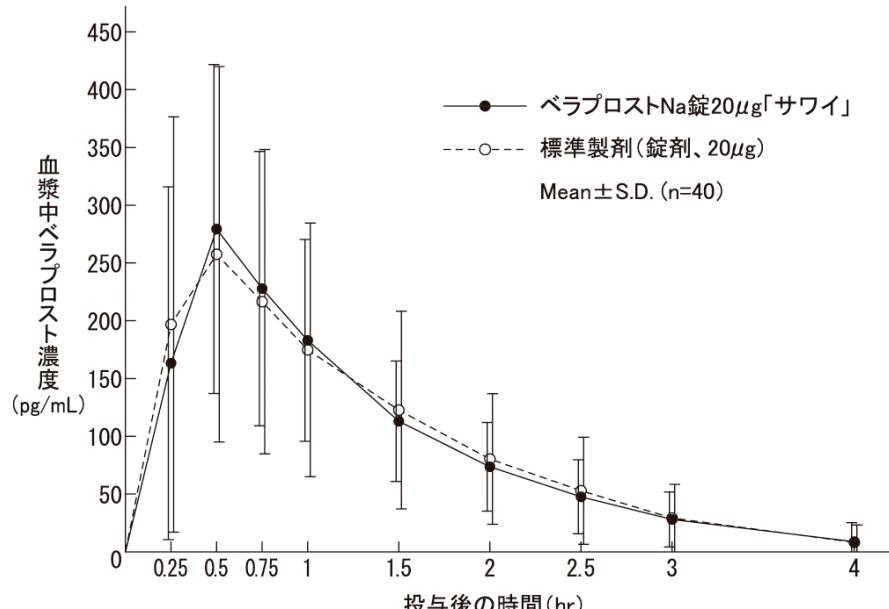
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」: 平成9年12月22日 医薬審第487号
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4 hr
休薬期間	7日間
測定方法	GC/MS法

ベラプロストNa錠20μg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ2錠(ベラプロストナトリウムとして40μg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ベラプロスト濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-4hr} (pg·hr/mL)
ベラプロストNa錠20μg「サワイ」	307±149	0.5±0.2	0.8±0.4	379±158
標準製剤(錠剤、20μg)	321±159	0.7±0.5	0.9±0.4	387±218

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびに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。

VII. 薬物動態に関する項目

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. - 7. 参照

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

VII. - 1. -3) 参照

4) 消失速度定数

ベラプロストNa錠 $20\mu\text{g}$ 「サワイ」を健康成人男子に2錠(ベラプロストナトリウムとして $40\mu\text{g}$)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数⁷⁾

$$0.945 \pm 0.302\text{hr}^{-1}$$

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

血清蛋白結合率: 約90%¹⁾

3. 吸収.....

VII. - 1. -3) 参照

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

<参考>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。

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

主に肝臓で代謝され、 β 酸化体、グルクロロン酸抱合体、13位二重結合の水素化物など10種類以上の代謝物になる。³⁾

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

主代謝物の β 酸化体には活性がない。³⁾

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

投与後24hrまでの尿中未変化体排泄率5.7%³⁾

2) 排泄率

VII. - 6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. - 6. -1) 参照

VII. 薬物動態に関する項目

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

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(「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. - 1. 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. - 2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由
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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法
重要な基本的注意
1)本剤の有効成分は「ケアロードLA錠60μg」、「ベラサスLA錠60μg」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60μg」、「ベラサスLA錠60μg」から本剤へ切り替える場合には、「ケアロードLA錠60μg」、「ベラサスLA錠60μg」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60μg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60μg」、「ベラサスLA錠60μg」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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

該当しない

2) 併用注意とその理由

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 フルファリン等 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)} 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) 同一有効成分を含有する「ケアロードLA錠60 μg」、「ベラサスLA錠60 μg」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

1) 重大な副作用(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) 狹心症：狭心症があらわれがあるので、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

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。

	頻度不明
出 血 傾 向 ^(注)	出血傾向、皮下出血、鼻出血
血 液 ^(注)	貧血、好酸球增多、白血球增多、血小板減少、白血球減少
過 敏 症 ^(注)	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、口渴、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、血压低下、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、頸痛、気分不良、背部痛、頸部痛、脱毛、咳嗽、筋痛、脱力感

(注)異常が認められ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

ベラプロストナトリウム製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は4.92% (370/7,515) であり、主な副作用は頭痛1.08%、顔面潮紅0.80%、下痢0.39%、ほてり0.29%等であった。⁸⁾

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

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。

	頻度不明
過 敏 症 ^(注)	発疹、湿疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑

(注)異常が認められた場合には投与を中止すること。

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ので、用量に留意して投与すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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ベラプロストナトリウムを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。

16. その他

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	毒薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

特になし

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)、1,050錠(21錠×50)

バラ：500錠

7. 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

[ピロー]ポリエチレンフィルム

バラ：ポリエチレン袋

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ドルナ一錠 $20\mu\text{g}$ 、プロサイリン錠20

同効薬：慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善：サルポグレラート塩酸塩、チクロピジン塩酸塩等

原発性肺高血圧症：エポプロステノールナトリウム等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

●ベラプロストNa錠 $20\mu\text{g}$ 「サワイ」

製造販売承認年月日：2011年10月31日(販売名変更)、承認番号：22300AMX01235000

プロドナー錠20(旧販売名)

製造販売承認年月日：2002年3月11日、承認番号：21400AMZ00239000

11. 薬価基準収載年月日

●ベラプロストNa錠 $20\mu\text{g}$ 「サワイ」：2012年12月14日(販売名変更)

プロドナー錠20(旧販売名)：2002年7月5日 経過措置期間終了：2013年9月30日

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

プロドナー錠20(旧販売名)

承認年月日：2010年1月28日

効能・効果内容：「原発性肺高血圧症」の効能・効果を追加した。

用法・用量内容：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

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(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

HOT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
114815201	3399005F1200	621481501

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。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十六改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-4506
-C-4511.
- 2) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 24, 薬事日報社, 2005, p. 159.
- 3) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物療法, 改訂2版,
じほう, 2009, p. 445.
- 4)～5) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
- 8) 厚生省医薬安全局, 平成10年度 新医薬品等の副作用のまとめ, 2000, p. 30-32.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
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.....

