

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

経ロプロスタサイクリン(PGI₂)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 20 μ g「YD」
ベラプロスト Na 錠 40 μ g「YD」
BERAPROST Na TABLETS

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	錠20 μ g：1錠中、ベラプロストナトリウム20 μ g含有 錠40 μ g：1錠中、ベラプロストナトリウム40 μ g含有		
一般名	和名：ベラプロストナトリウム（JAN） 洋名：Beraprost Sodium（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		錠20 μ g	錠40 μ g
	製造販売承認年月日	平成25年2月15日	平成25年2月15日
	薬価基準収載年月日	平成25年6月21日	平成25年6月21日
	発売年月日	平成25年6月21日	平成25年6月21日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社陽進堂		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	株式会社陽進堂 お客様相談室 ☎ 0120-647-734 医療関係者向けホームページ http://www.yoshindo.co.jp		

本IFは2015年7月改訂（第3版）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、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

I F 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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場合の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F 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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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。

平成 20 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

- ① 規格はA 4判、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。
- ② I F 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「 I F 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。

[I F の作成]

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「 I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ① 「 I F 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、「 I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013」においては、 P D F 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 I F 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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、 I F 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、 I F 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、 I F 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

I F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。I F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、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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	6
1.	開発の経緯	
2.	製品の治療学的・製剤学的特性	
II.	名称に関する項目	7
1.	販売名	
2.	一般名	
3.	構造式又は示性式	
4.	分子式及び分子量	
5.	化学名（命名法）	
6.	慣用名、別名、略号、記号番号	
7.	CAS登録番号	
III.	有効成分に関する項目	9
1.	物理化学的性質	
2.	有効成分の各種条件下における安定性	
3.	有効成分の確認試験法	
4.	有効成分の定量法	
IV.	製剤に関する項目	10
1.	剤形	
2.	製剤の組成	
3.	懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	
4.	製剤の各種条件下における安定性	
5.	調製法及び溶解後の安定性	
6.	他剤との配合変化（物理化学的変化）	
7.	溶出性	
8.	生物学的試験法	
9.	製剤中の有効成分の確認試験法	
10.	製剤中の有効成分の定量法	
11.	力価	
12.	混入する可能性のある夾雑物	
13.	注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	
14.	その他	
V.	治療に関する項目	15
1.	効能又は効果	
2.	用法及び用量	
3.	臨床成績	
VI.	薬効薬理に関する項目	17
1.	薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	
2.	薬理作用	
VII.	薬物動態に関する項目	18
1.	血中濃度の推移・測定法	
2.	薬物速度論的パラメータ	
3.	吸収	
4.	分布	
5.	代謝	
6.	排泄	
7.	トランスポーターに関する情報	

8.	透析等による除去率	
V III.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
1.	警告内容とその理由	
2.	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	
5.	慎重投与内容とその理由	
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	
7.	相互作用	
8.	副作用	
9.	高齢者への投与	
10.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
11.	小児等への投与	
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	
13.	過量投与	
14.	適用上の注意	
15.	その他の注意	
16.	その他	
I X.	非臨床試験に関する項目	27
1.	薬理試験	
2.	毒性試験	
X.	管理的事項に関する項目	28
1.	規制区分	
2.	有効期間又は使用期限	
3.	貯法・保存条件	
4.	薬剤取扱い上の注意点	
5.	承認条件等	
6.	包装	
7.	容器の材質	
8.	同一成分・同効薬	
9.	国際誕生年月日	
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	
11.	薬価基準収載年月日	
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	
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	
14.	再審査期間	
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	
16.	各種コード	
17.	保険給付上の注意	
X I.	文献	31
1.	引用文献	
2.	その他の参考文献	
X II.	参考資料	31
1.	主な外国での発売状況	
2.	海外における臨床支援情報	
X III.	備考	31
	その他の関連資料	

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベラプロストナトリウムは、血管や血小板のプロスタサイクリン受容体に作用し、血管を広げ血液を固まりにくくすることにより血液の流れを改善する経口プロスタサイクリン(PGI₂)誘導体製剤である。

ベラドルリン錠 20 μ g は株式会社陽進堂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、平成 14 年 3 月に承認を得て、平成 14 年 7 月発売に至った。

平成 25 年 2 月に一般的名称を基本とした販売名変更品「ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」」の承認取得後、平成 25 年 6 月の発売を経て現在に至っている。

ベラドルリン錠 40 μ g は株式会社陽進堂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、加速試験を実施し、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 号、平成 13 年 5 月 31 日付医薬審第 786 号)」に基づき、ベラドルリン錠 20 μ g と生物学的に同等とみなされ、平成 16 年 2 月に承認を得て、平成 16 年 7 月発売に至った。

平成 25 年 2 月に一般的名称を基本とした販売名変更品「ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」」の承認取得後、平成 25 年 6 月の発売を経て現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

20 μ g 錠と 40 μ g 錠の 2 規格から選択できる。

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「YD」

ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」

(2) 洋名

BERAPROST Na TABLETS 20 μ g

BERAPROST Na TABLETS 40 μ g

(3) 名称の由来

成分名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベラプロストナトリウム (JAN)

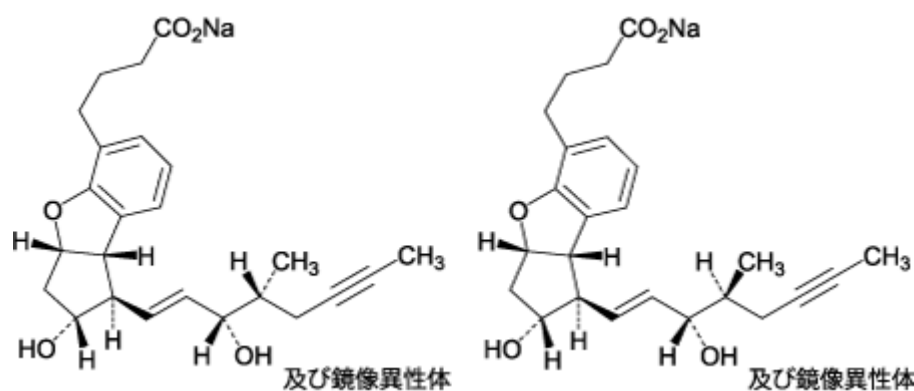
(2) 洋名 (命名法)

Beraprost Sodium (JAN)

(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: $C_{24}H_{29}NaO_5$

分子量: 420.47

5. 化学名 (命名法)

Monosodium (1*RS*, 2*RS*, 3*aSR*, 8*bSR*)-2, 3, 3*a*, 8*b*-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 (IUPAC)

Monosodium (1*RS*, 2*RS*, 3*aSR*, 8*bSR*)-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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS登録番号

88475-69-8

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¹⁾

pKa : 4.3 (カルボキシル基、滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品の水溶液(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

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(3) ナトリウム塩の定性反応(1)

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

I V. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名		ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」		ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」	
剤形		フィルムコーティング錠			
色調		白色			
重量		100mg		198mg	
形状	表面		直径 約6mm		直径 約8.1mm
	裏面				
	側面		厚さ 約3mm		厚さ 約3.6mm

ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」

白色のフィルムコーティング錠である。

ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」

白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」

YD460 (本体、PTP)

ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」

YD663 (本体、PTP)

(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

ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」

1錠中、ベラプロストナトリウムを20 μ g含有する。

ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」

1錠中、ベラプロストナトリウムを40 μ g含有する。

(2) 添加物

ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」

添加物として、乳糖水和物、セルロース、カルメロースCa、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース、酸化チタン、タルクを含有する。

ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」

添加物として、乳糖水和物、セルロース、カルメロースCa、ステアリン酸Mg、ヒプロ

メロース、酸化チタン、タルクを含有する。

(3) その他

該当記載事項なし

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²⁾

ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」

<長期保存試験>

最終包装製品を用いた長期保存試験の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

保存形態：PTP包装

試験項目		試験開始時	36ヶ月後
性状		適合	適合
確認試験	(1)	適合	適合
	(2)	適合	適合
	(3)	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合
溶出試験		適合	適合
定量試験 (%) (93~107)		98.0	95.8

保存形態：バラ包装

試験項目		試験開始時	36ヶ月後
性状		適合	適合
確認試験	(1)	適合	適合
	(2)	適合	適合
	(3)	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合
溶出試験		適合	適合
定量試験 (%) (93~107)		98.0	96.1

ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」

<加速試験>

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヶ月)の結果、ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」は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：PTP包装

試験項目		試験開始時	6ヶ月後
性状		適合	適合
確認試験	(1)	適合	適合
	(2)	適合	適合
	(3)	適合	適合
製剤均一性試験		適合	適合
溶出試験		適合	適合
定量試験 (%) (93.0~107.0)		101.2	101.2

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（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性³⁾

溶出挙動における類似性

ベラプロストNa錠20 μ g「YD」

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施について(医薬発第634号、平成10年7月15日)」

試験方法

装置 : 日本薬局方一般試験法溶出試験第2法(パドル法)

試験液量 : 900mL

温度 : 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C

回転数 : 50回転

試験液 : pH1.2=日本薬局方崩壊試験第1液

pH4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)

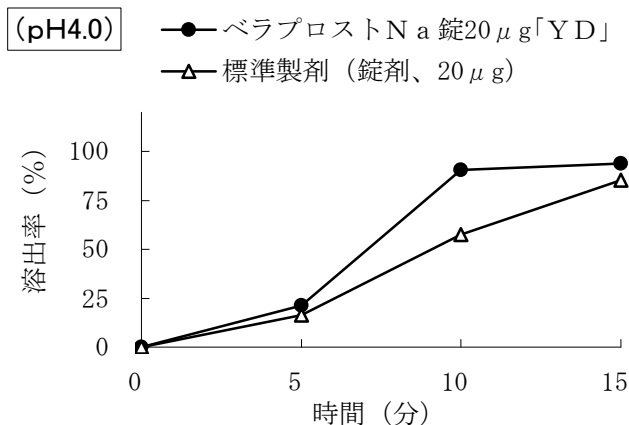
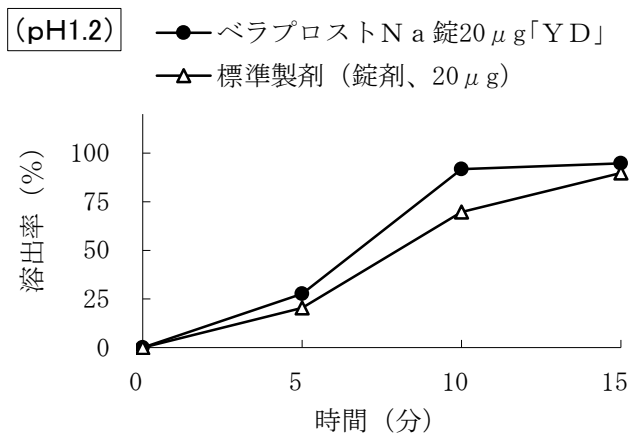
pH6.8=日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1 \rightarrow 2)

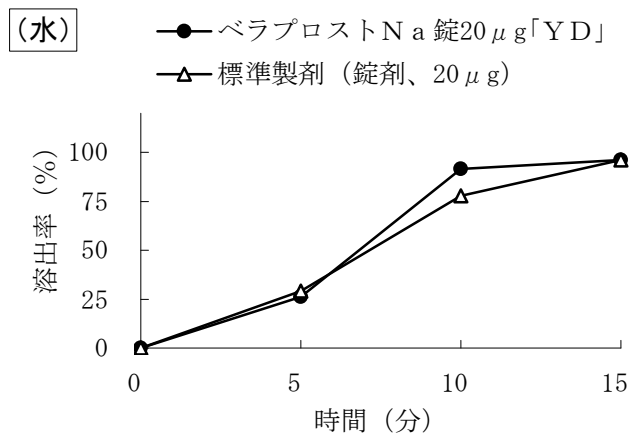
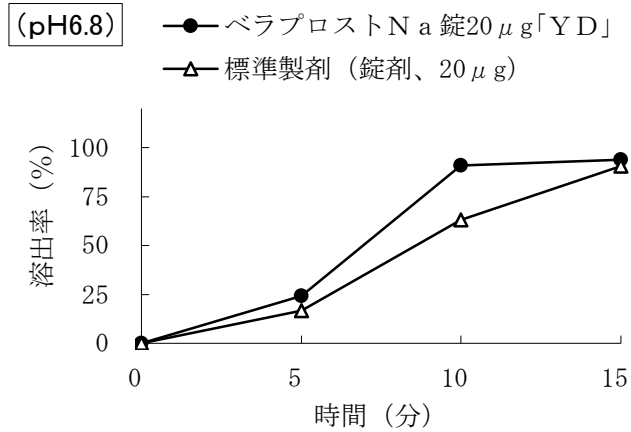
水 = 日本薬局方精製水

判定基準 : 【pH1.2、pH4.0、pH6.8、水】

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出するか、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。

試験結果 :





ベラプロストNa錠 40 µg「YD」

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移、測定法」を参照

公的溶出規格への適合性

ベラプロストNa錠 20 µg「YD」

ベラプロストNa錠 20 µg「YD」は、日本薬局方医薬品各条に定められたベラプロストナトリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

溶出規格

表示量	試験液	回転数	測定時間	溶出率
20 µg 錠	水	50 回転	30 分	85%以上

ベラプロストNa錠 40 µg「YD」

ベラプロストNa錠 40 µg「YD」は、日本薬局方医薬品各条に定められたベラプロストナトリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

溶出規格

表示量	試験液	回転数	測定時間	溶出率
40 µg 錠	水	50 回転	30 分	85%以上

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
薄層クロマトグラフィー
10. 製剤中の有効成分の定量法
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

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。

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。

※用法及び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：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

V I . 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

プロスタグランジン類 (アルプロスタジル、エポプロステノールナトリウム、リマプロスト アルファデクス等)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁾

ベラプロストナトリウムは、安定なプロスタグランジン I_2 (PG I_2 、プロスタサイクリン) 誘導体である。PG I_2 と同様に、血小板や血管平滑筋のPG I_2 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

V II. 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⁵⁾

ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」: 約 0.5 時間

ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」: 該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

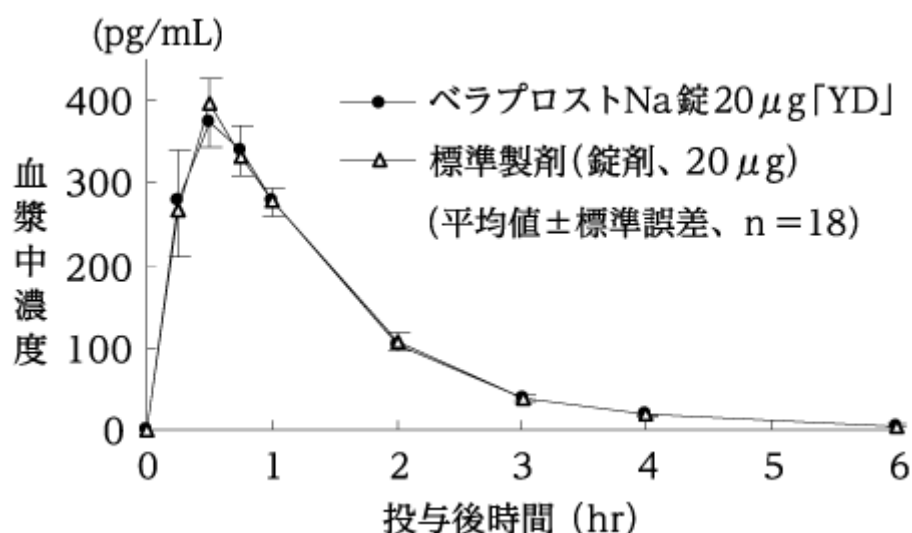
ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」

「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日付医薬審第487号)」

ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」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)、健康成人男子18名に絶食単回経口投与して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。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₆ (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」	593.5 \pm 169.3	461.2 \pm 187.3	0.5 \pm 0.2	0.8 \pm 0.2
標準製剤(錠剤、20 μ g)	603.2 \pm 146.0	451.6 \pm 158.7	0.5 \pm 0.2	0.9 \pm 0.3

(平均値 \pm 標準偏差、n=18)



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。

ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成12年2月14日付医薬審第64号、平成13年5月31日付医薬審第786号)」

ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験方法

装置 : 日本薬局方一般試験法溶出試験第2法(パドル法)

試験液量 : 900mL

温度 : 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C

回転数 : 50回転

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方崩壊試験第1液

pH5.0 = 薄めたMcIlvaine緩衝液

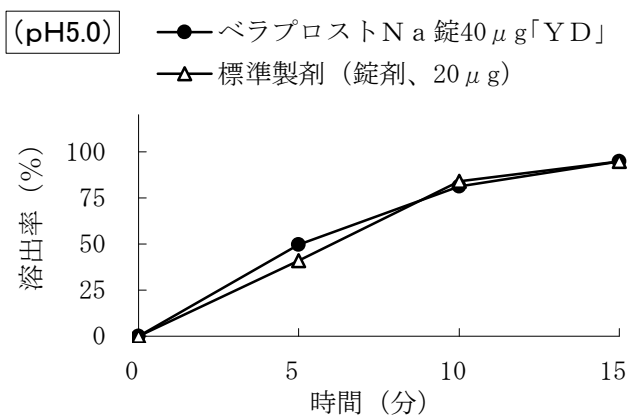
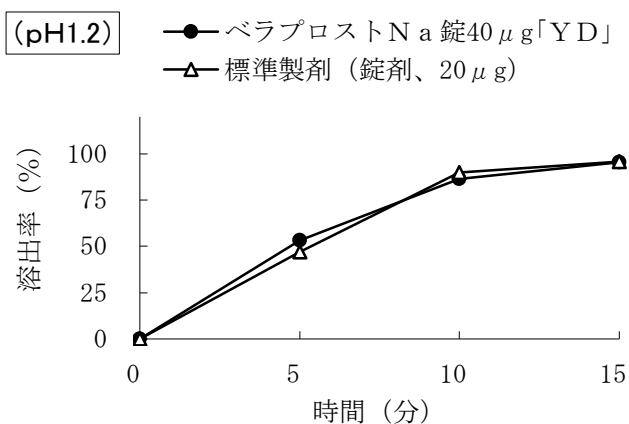
pH6.8 = 日本薬局方崩壊試験第2液

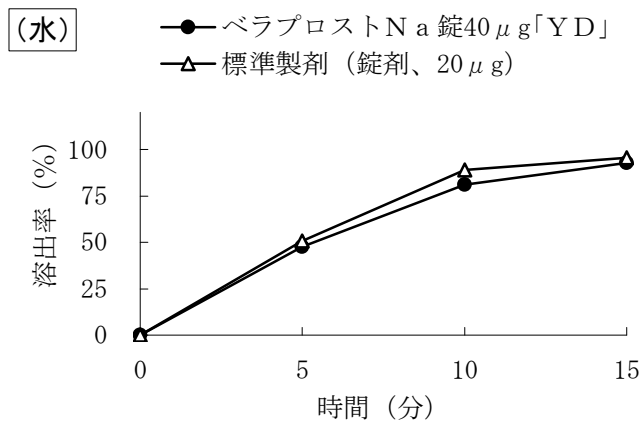
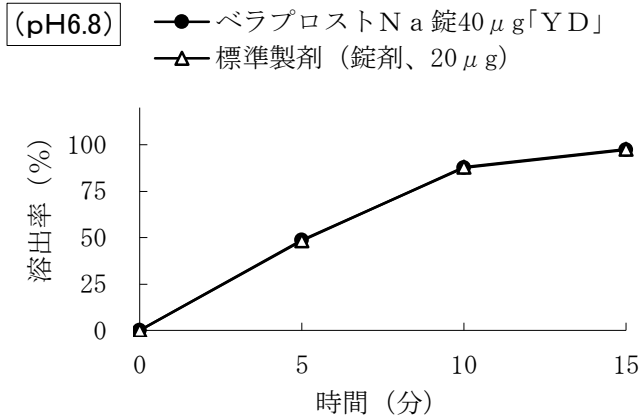
水 = 日本薬局方精製水

判定基準 : 【pH1.2、pH5.0、pH6.8、水】

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出するか、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 10%の範囲にある。また、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 \pm 25%の範囲を超えるものがない。

判定結果 :





個々の溶出率

試験液		p H1.2	p H5.0	p H6.8	水
判定時点		15分	15分	15分	15分
平均溶出率		95.4%	94.6%	97.3%	92.9%
下限		80.4%	79.6%	82.3%	77.9%
上限		110.4%	109.6%	112.3%	107.9%
試験 製剤	1	92.3%	91.6%	101.2%	96.3%
	2	98.6%	90.3%	97.4%	85.4%
	3	95.2%	95.1%	93.4%	98.5%
	4	91.7%	99.7%	104.6%	89.5%
	5	98.0%	92.7%	93.4%	97.7%
	6	98.1%	97.7%	105.0%	97.6%
	7	96.4%	83.1%	81.3%	95.0%
	8	88.5%	95.9%	103.2%	94.9%
	9	94.7%	100.4%	101.8%	89.5%
	10	93.7%	82.4%	86.4%	95.0%
	11	98.7%	104.5%	103.3%	83.5%
	12	98.4%	101.8%	96.5%	91.8%

(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⁵⁾
ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」: 0.86 (hr⁻¹)
ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」: 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⁴⁾
血清たん白結合率: 約 90%

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
該当資料なし
(参考: 動物データ)
「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」を参照
- (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⁴⁾

健康成人に 50 μ g を単回経口投与したとき、24 時間後までの尿中未変化体排泄量 2.8 μ g、 β -酸化体 5.4 μ g であった。未変化体及び β -酸化体は、グルクロン酸抱合体としても排泄される。排泄量における遊離体の割合はそれぞれ 14%、70%であった。

(2) 排泄率

「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (1) 排泄部位及び経路」を参照

(3) 排泄速度

「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (1) 排泄部位及び経路」を参照

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

V Ⅲ. 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

該当記載なし

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. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」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 2. 用法及び用量」を参照

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 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。

(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

該当記載なし

(2) 併用注意とその理由

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I 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 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

重大な副作用
1) 出血傾向 [脳出血、消化管出血、肺出血、眼底出血(いずれも頻度不明)] 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(いずれも頻度不明) 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) 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) 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) 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) 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

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
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇、ALP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

注2) 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

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

重大な副作用	
2) ショック、失神、意識消失(いずれも頻度不明) 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。	
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2)}	発疹、湿疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑
注2) 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

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。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

該当記載なし

13. 過量投与

該当記載なし

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時

P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること。(P T P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

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 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

I X. 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

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、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

湿気を避けて保存して下さい。

(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）

患者向け医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照

(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

ベラプロストNa錠20 μ g「YD」

PTP：100錠（10錠×10）

1000錠（10錠×100）

バラ：500錠

ベラプロストNa錠40 μ g「YD」

PTP：100錠（10錠×10）

7. 容器の材質

ベラプロストNa錠20 μ g「YD」

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレン・ポリエチレンテレフタレートラミネートフィルム

バラ：アルミニウム・ポリエチレン・ポリエチレンテレフタレートラミネート袋

ベラプロストNa錠40 μ g「YD」

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレン・ポリエチレンテレフタレートラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：普通錠：ドルナー（東レ＝アステラス）、プロサイリン（科研）

徐放錠：ケアロードLA（東レ＝アステラス）、ベラサスLA（科研）

同効薬：プロスタグランジン類（アルプロスタジル、エポプロステノールナトリウム、リマプロスト アルファデクス等）

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

承認年月日

ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」：平成 25 年 2 月 15 日

ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」：平成 25 年 2 月 15 日

（旧販売名）ベラドルリン錠 20 μ g 承認年月日：平成 14 年 3 月 12 日

（旧販売名）ベラドルリン錠 40 μ g 承認年月日：平成 16 年 2 月 24 日

承認番号

ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」：22500AMZ00541000

ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」：22500AMZ00544000

11. 薬価基準収載年月日

ベラプロストNa錠 20 μ g「YD」：平成 25 年 6 月 21 日

ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」：平成 25 年 6 月 21 日

（旧販売名）ベラドルリン錠 20 μ g 経過措置期間：平成 26 年 3 月 31 日

（旧販売名）ベラドルリン錠 40 μ g 経過措置期間：平成 26 年 3 月 31 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

変更品目名：ベラドルリン錠 20 μ g、ベラドルリン錠 40 μ g（旧販売名）

変更年月日：平成 22 年 8 月 3 日

	変更前	変更後
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	○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 ○ <u>原発性肺高血圧症</u>
用法・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3回に分けて食後に経口投与する。	○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。 ○ <u>原発性肺高血圧症</u> 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、 <u>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180μgとする。</u>

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

本剤は投与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) 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Na錠 20 μ g「YD」	114823702	3399005F1218	621482302
ベラプロストNa錠 40 μ g「YD」	116400801	3399005F2060	621640001

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) 医療用医薬品品質情報集 No. 24
- 2) ㈱陽進堂 社内資料：安定性試験
- 3) ㈱陽進堂 社内資料：溶出試験
- 4) 第十六改正日本薬局方解説書 廣川書店 C-4506～4511p
- 5) ㈱陽進堂 社内資料：生物学的同等性試験

2. その他の参考文献

X II . 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

該当しない

X III . 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

[MEMO]

[MEMO]

[MEMO]



株式会社 陽進堂

富山県富山市婦中町萩島3697番地8号