

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

経口プロスタサイクリン（PGI<sub>2</sub>）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 Na 錠 20 μg 「NIG」  
ベラプロスト Na 錠 40 μg 「NIG」  
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 <sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	20 μg：1錠中ベラプロストナトリウム 20 μg 含有 40 μg：1錠中ベラプロストナトリウム 40 μg 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・販売開始 年月日		20 μg	40 μg
	製造販売承認	2013年7月22日	2013年7月22日
	薬価基準収載	2023年5月24日	2023年5月24日
	販売開始	2002年7月5日	2003年7月4日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発売元：日医工株式会社 販売：武田薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>		

本IFは2024年2月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>14</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	14
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	14
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>15</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	17
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	17
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	4. 吸収.....	17
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	17
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	18
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	18
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	18
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	19
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. その他.....	19
1. 物理化学的性質.....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>20</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	20
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	20
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	20
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	20
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	21
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	22
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	23
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	24
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	10. 過量投与.....	24
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	11. 適用上の注意.....	24
9. 溶出性.....	9	12. その他の注意.....	24
10. 容器・包装.....	11	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>25</b>
11. 別途提供される資材類.....	11	1. 薬理試験.....	25
12. その他.....	11	2. 毒性試験.....	25
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>26</b>
1. 効能又は効果.....	12	1. 規制区分.....	26
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12	2. 有効期間.....	26
3. 用法及び用量.....	12	3. 包装状態での貯法.....	26
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12	4. 取扱い上の注意点.....	26
5. 臨床成績.....	12	5. 患者向け資材.....	26

## 略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	26
7.	国際誕生年月日 .....	26
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日.....	26
9.	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.....	26
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	27
11.	再審査期間 .....	27
12.	投薬期間制限に関する情報.....	27
13.	各種コード .....	28
14.	保険給付上の注意 .....	28
<b>X I.</b>	<b>文献</b> .....	<b>29</b>
1.	引用文献 .....	29
2.	その他の参考文献.....	29
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>30</b>
1.	主な外国での発売状況.....	30
2.	海外における臨床支援情報 .....	30
<b>X III.</b>	<b>備考</b> .....	<b>31</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	31
2.	その他の関連資料.....	32

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
MRT	平均滞留時間
S.D.	標準偏差
Scr	血清クレアチニン

## 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サイクリン (PGI<sub>2</sub>) 誘導体制剤である。

「ドルナリン錠 20 $\mu$ g」及び「ドルナリン錠 40 $\mu$ g」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、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、錠 20 $\mu$ g は 2002 年 3 月 12 日に承認を取得、2002 年 7 月 5 日に販売を開始し、錠 40 $\mu$ g は 2003 年 3 月 12 日に承認を取得、2003 年 7 月 4 日に販売を開始した。（薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 3 日）に基づき承認申請）

2005 年 10 月 13 日、再評価（品質再評価）の結果、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

2011 年 1 月 13 日、「原発性肺高血圧症」の効能又は効果の追加承認を得た。

2013 年 7 月 22 日、医療事故防止のため、販売名を「ドルナリン錠 20 $\mu$ g」から「ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「テバ」」に、「ドルナリン錠 40 $\mu$ g」から「ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「テバ」」に変更の承認を得て、2013 年 12 月 13 日に薬価基準収載された。

2023 年 5 月 1 日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2023 年 5 月 24 日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 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サイクリン (PGI<sub>2</sub>) 誘導体制剤である。
- (2) 重大な副作用として、出血傾向、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。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 製剤規格として、錠 20 $\mu$ g 及び錠 40 $\mu$ g の 2 製剤がある。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに成分名、含量、屋号を表示した。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

<2013年10月 承認条件削除>

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。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## 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 $\mu$ g 「NIG」

ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」

#### (2) 洋名

Beraprost Na Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 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)

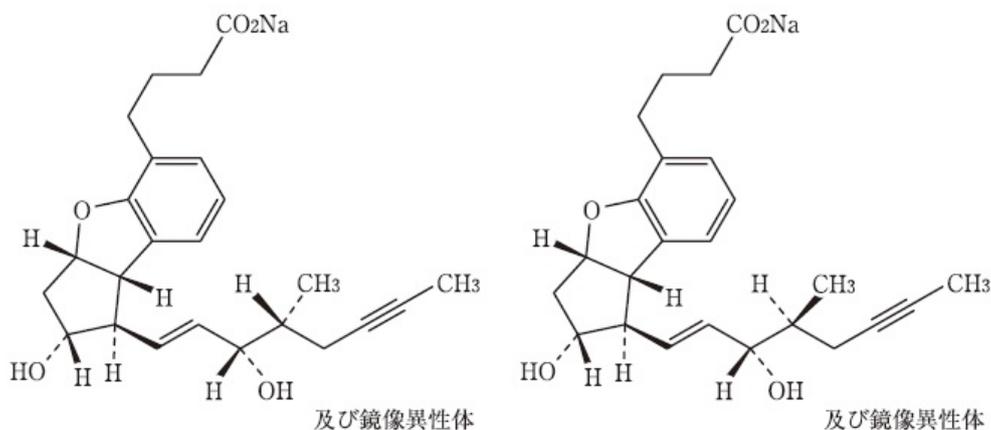
beraprost (INN)

#### (3) ステム (stem)

プロスタグランジン類 : prost

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式 :



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量 : 420.47

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

特になし

### 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

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、定量法

##### (1) 確認試験法

###### 1) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、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により試験を行い、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) 定性反応

本品のメタノール溶液はナトリウム塩の定性反応 (1) を呈する。

##### (2) 定量法

###### 電位差滴定法

本品を水で薄めたエタノールに溶かし塩酸試液を加え、水酸化ナトリウム・エタノール液で滴定する。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

###### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「NIG」	ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」
色・剤形	白色～淡黄白色の フィルムコーティング錠	淡橙色の フィルムコーティング錠
外形		
直径	6.1mm	6.1mm
厚さ	2.8mm	2.8mm
質量	85mg	85mg
識別コード (PTP)	t BR 	t BR 

###### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

###### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

###### (5) その他

該当しない

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「NIG」	ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」
有効成分	1錠中： ベラプロストナトリウム 20 $\mu$ g	1錠中： ベラプロストナトリウム 40 $\mu$ g
添加剤	カルメロースカルシウム、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000	カルメロースカルシウム、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、黄色 5 号アルミニウムレーキ

**(2) 電解質等の濃度**

該当資料なし

**(3) 熱量**

該当資料なし

**3. 添付溶解液の組成及び容量**

該当しない

**4. 力価**

該当しない

**5. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

**6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>**

(1) 加速試験

◇ベラプロスト Na 錠 20 μg 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <白色～淡黄白色の フィルムコーティング錠>	207201	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <30 分、85%以上>	207201	101.2～107.9	99.1～107.4	100.8～108.1
含量 (%) * n=2 <93.0～107.0%>	207201	103.5～105.3	102.8～103.9	103.1～103.5

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ベラプロスト Na 錠 40 μg 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <淡橙色のフィルムコーティ ング錠>	175801	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <30 分、85%以上>	175801	99.4～105.2	94.6～99.2	93.2～104.6
含量 (%) * n=1 <93.0～107.0%>	175801	102.2	101.7	101.6

※：表示量に対する含有率 (%)

## (2) 無包装状態の安定性

◇ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「NIG」 無包装 40°C [遮光・気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 <白色～淡黄白色の フィルムコーティング錠>	584002	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) <30 分、85%以上>	584002	101.9～109.2	95.1～105.4
残存率 (%)	584002	100	102.7
(参考値) 硬度 (kg)	584002	6.6	7.3

◇ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「NIG」 無包装 25°C・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 <白色～淡黄白色の フィルムコーティング錠>	584002	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) <30 分、85%以上>	584002	101.9～109.2	101.2～104.6
残存率 (%)	584002	100	103.7
(参考値) 硬度 (kg)	584002	6.6	5.0

◇ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「NIG」 無包装 曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 <白色～淡黄白色の フィルムコーティング錠>	584002	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) <30 分、85%以上>	584002	101.9～109.2	103.4～108.4
残存率 (%)	584002	100	99.4
(参考値) 硬度 (kg)	584002	6.6	5.6

◇ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」 無包装 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 <淡橙色のフィルムコーティング錠>	543201	淡橙色の フィルムコーティング錠	淡橙色の フィルムコーティング錠
溶出性 (%) <30 分、85%以上>	543201	105.5~109.8	100.3~102.8
残存率 (%)	543201	100	101.8
(参考値) 硬度 (kg)	543201	6.1	6.3

◇ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 <淡橙色のフィルムコーティング錠>	543201	淡橙色の フィルムコーティング錠	淡橙色の フィルムコーティング錠
溶出性 (%) <30 分、85%以上>	543201	105.5~109.8	101.0~104.0
残存率 (%)	543201	100	102.1
(参考値) 硬度 (kg)	543201	6.1	5.4

◇ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」 無包装 曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 <淡橙色のフィルムコーティング錠>	543201	淡橙色の フィルムコーティング錠	わずかに退色した淡橙色の フィルムコーティング錠
溶出性 (%) <30 分、85%以上>	543201	105.5~109.8	106.0~109.4
残存率 (%)	543201	100	99.0
(参考値) 硬度 (kg)	543201	6.1	5.4

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

## 9. 溶出性

### (1) 溶出規格

ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「NIG」及びベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

(試験液に水 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う。)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
20 $\mu$ g、40 $\mu$ g	30分	85%以上

### (2) 溶出試験<sup>2)</sup>

#### 〈ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「NIG」〉

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 号別添)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験 パドル法

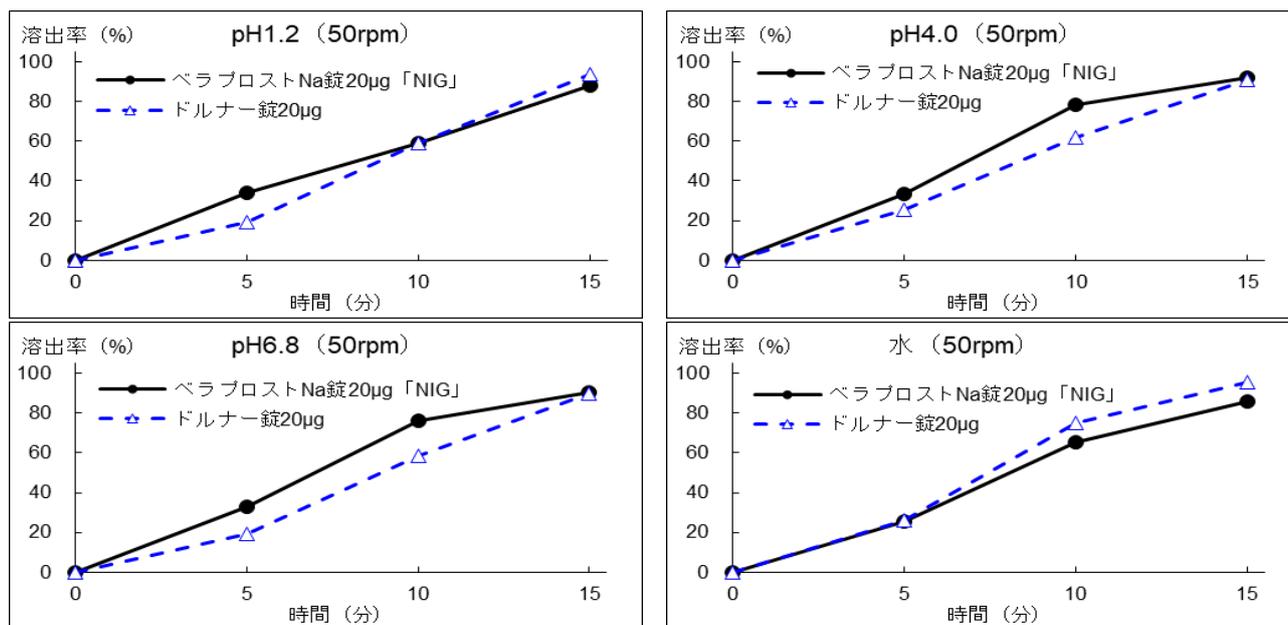
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤 (ドルナー錠 20 $\mu$ g) と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=6)

### 〈ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」〉

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」(平成 10 年 7 月 15 日 医薬発第 634 号) (その 53)

#### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験 パドル法

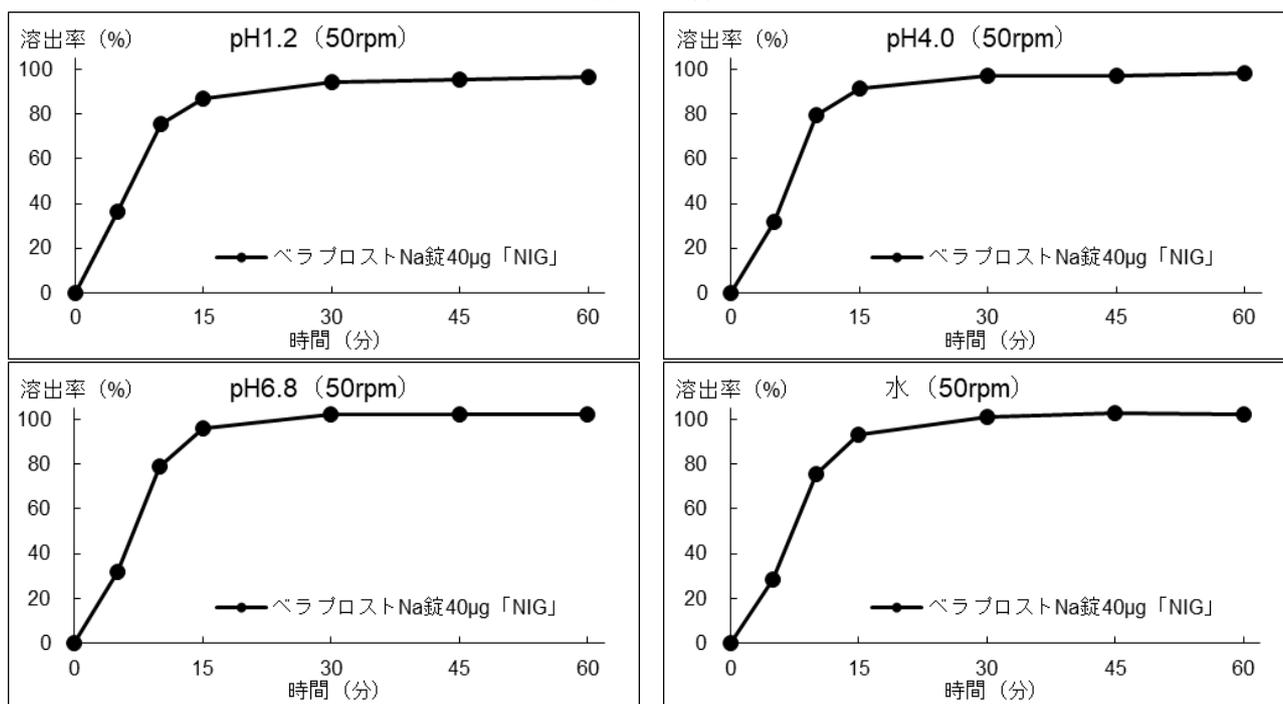
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

#### [判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。

ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」は品質再評価における「ベラプロストナトリウム 錠剤 40 $\mu$ g」の標準製剤である。

(溶出曲線)



(n=6)

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

#### 〈ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「NIG」〉

100 錠 [10 錠 (PTP)  $\times$  10]

500 錠 [アルミ袋、バラ]

#### 〈ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」〉

100 錠 [10 錠 (PTP)  $\times$  10]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

販売名	PTP 包装	バラ包装
ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「NIG」	PTP : ポリプロピレンフィルム、 アルミニウム箔	袋 : アルミニウム・ポリエチレンラミネ ートフィルム
ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」	PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、 アルミニウム箔 ピロー : ポリプロピレンフィルム	—

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5.効能又は効果に関連する注意

##### 〈原発性肺高血圧症〉

- 5.1 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。
- 5.2 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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 〈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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7.用法及び用量に関連する注意

##### 〈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。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

##### 2) 安全性試験

該当資料なし

**(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

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調査・試験の概要**

該当しない

**(7) その他**

**〈原発性肺高血圧症〉**

**17.1.1 国内第Ⅱ相試験**

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>3)</sup>。

## 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

経口プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) 誘導体制剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・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<sup>2+</sup>流入抑制及びトロンボキサン A<sub>2</sub> 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>4)8)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 抗血小板作用

**18.2.1** 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>9) 10)</sup>。

**18.2.2** 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<sup>4) 11)</sup> (*in vitro*)。

##### 18.3 血管拡張・血流増加作用

**18.3.1** 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>。

**18.3.2** 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>。

**18.3.3** K<sup>+</sup>、PGF<sub>2α</sub>により収縮させたイヌの大腿動脈、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<sup>14)16)</sup> (*in vitro*)、イヌの各種臓器血管の血流を増加させる<sup>5)</sup>。

##### 18.4 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<sup>15)</sup> (*in vitro*)。

##### 18.5 病態モデルに対する作用

###### 18.5.1 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-エピ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>。

###### 18.5.2 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>6) 18)</sup>。

###### 18.5.3 皮膚潰瘍モデル

ラット酢酸皮膚潰瘍に対し、治癒促進効果を示す<sup>19)</sup>。

###### 18.5.4 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>。

#### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

健康成人にベラプロストナトリウム 100  $\mu\text{g}$  <sup>注)</sup> を経口単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった <sup>21)</sup>。

Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
440	1.42	1.11

n=8

健康成人にベラプロストナトリウム 40  $\mu\text{g}$  を食後経口単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった <sup>22)</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±S.D.

なお、健康成人にベラプロストナトリウム徐放錠 (120  $\mu\text{g}$  又は 180  $\mu\text{g}$ ) を食後経口単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった <sup>23)</sup>。[8.3 参照]

ベラプロストナトリウム 徐放錠投与量	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-48</sub> (pg · h/mL)	MRT <sub>0-48</sub> (h)
120 $\mu\text{g}$ (n=12)	178.5±74.3	3.2±1.0	1076±322	8.4±2.7
180 $\mu\text{g}$ (n=12)	264.5±112.9	3.9±1.1	1989±847	10.7±1.6

平均値±S.D.

##### 16.1.2 反復投与

健康成人にベラプロストナトリウム 50  $\mu\text{g}$  <sup>注)</sup> を 1 日 3 回 10 日間経口反復投与したときの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>24)</sup>。

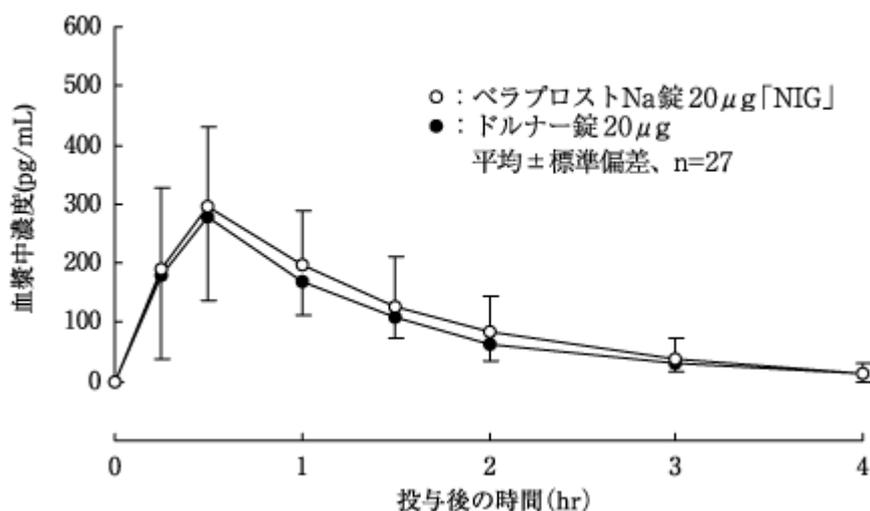
注) 本剤の承認された用量は、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善では 1 日 120  $\mu\text{g}$ 、原発性肺高血圧症では 1 日 60~180  $\mu\text{g}$  である。

##### 16.1.3 生物学的同等性試験

###### 〈ベラプロスト Na 錠 20 $\mu\text{g}$ 「NIG」〉

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 号別添)

ベラプロスト Na 錠 20  $\mu\text{g}$  「NIG」とドルナー錠 20  $\mu\text{g}$  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  $\mu\text{g}$ ) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中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) ~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 <sup>25)</sup>。



薬物動態パラメータ

	投与量 ( $\mu$ g)	AUC <sub>0-4</sub> (pg $\cdot$ hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g「NIG」	40	424.9 $\pm$ 217.3	305.4 $\pm$ 134.3	0.56 $\pm$ 0.19	0.94 $\pm$ 0.41
ドルナー錠 20 $\mu$ g	40	372.9 $\pm$ 135.7	290.7 $\pm$ 136.6	0.57 $\pm$ 0.26	1.17 $\pm$ 0.96

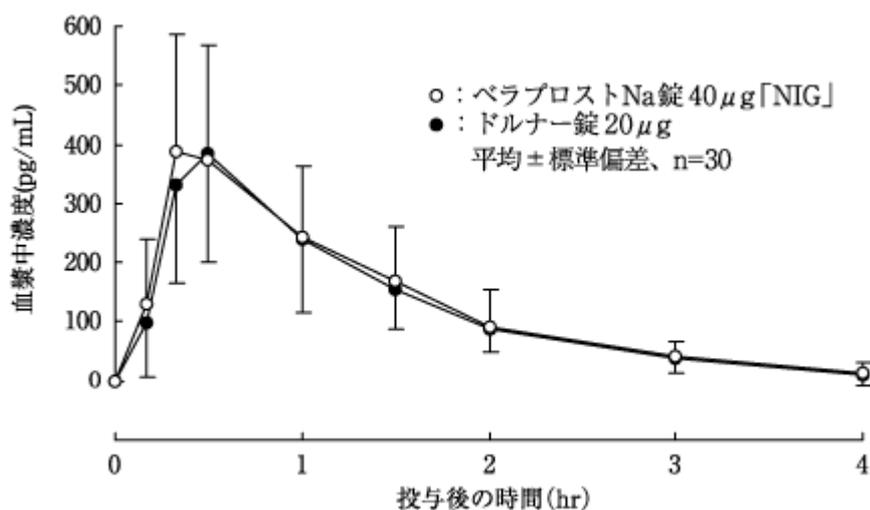
(平均 $\pm$ 標準偏差、n=27)

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 $\mu$ g「NIG」〉

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 号別添）

ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g「NIG」1 錠とドルナー錠 20 $\mu$ g 2 錠（ベラプロストナトリウムとしていずれも 40 $\mu$ g）を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中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<sup>25)</sup>。



薬物動態パラメータ

	投与量 ( $\mu$ g)	AUC <sub>0-4</sub> (pg $\cdot$ hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」	40	532.6 $\pm$ 207.2	435.7 $\pm$ 179.0	0.48 $\pm$ 0.22	0.97 $\pm$ 0.51
ドルナー錠 20 $\mu$ g	40	506.1 $\pm$ 176.3	419.4 $\pm$ 178.8	0.46 $\pm$ 0.17	0.98 $\pm$ 0.59

(平均 $\pm$ 標準偏差、n=30)

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。

**(3) 中毒域**

該当資料なし

**(4) 食事・併用薬の影響**

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

**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) 消失速度定数**

該当資料なし

**(4) クリアランス**

該当資料なし

**(5) 分布容積**

該当資料なし

**(6) その他**

該当資料なし

**3. 母集団 (ポピュレーション) 解析**

**(1) 解析方法**

該当資料なし

**(2) パラメータ変動要因**

該当資料なし

**4. 吸収**

該当資料なし

**5. 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**

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

(「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」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

### (6) 血漿蛋白結合率

血清蛋白結合率は約 90%であった<sup>26)</sup> (*in vitro*)。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ベラプロストナトリウムは、ヒトにおいて主にβ-酸化、15位水酸基の酸化及び13位二重結合の水素化、グルクロン酸抱合により代謝された<sup>27)</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、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<sup>28)</sup> (*in vitro*)。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、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<sup>29)</sup> (*in vitro*)。

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

(「Ⅶ. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

### (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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

健康成人12人にベラプロストナトリウム50μg<sup>注)</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2.8μgであり、β-酸化体は5.4μg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。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>21)</sup>。

注) 本剤の承認された用量は、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善では1日120μg、原発性肺高血圧症では1日60~180μgである。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常者、中等度腎機能障害患者及び高度腎機能障害患者を対象にベラプロストナトリウム 40  $\mu\text{g}$  を食後経口単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、腎機能正常者と比較し、高度腎機能障害患者で  $\text{AUC}_{0-24}$  が増加する傾向が認められた<sup>29)</sup>。[9.2.1 参照]

	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (pg · h/mL)
腎機能正常者 (Scr<1.3mg/dL)	141.28±76.98	2.77±1.50	1.46±0.30 <sup>※</sup>	404.15±185.75
中等度腎機能障害患者 (1.3≤Scr<2.5mg/dL)	132.33±85.70	2.02±0.85	1.27±0.62	308.18±117.71
高度腎機能障害患者 (Scr≥2.5mg/dL)	148.55±60.13	3.15±2.16	1.55±0.39 <sup>※</sup>	682.83±189.27

Scr : 血清クレアチニン

n=8 (※ : n=7)、平均値±S.D.

## 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

**2.1** 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。〕

**2.2** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

2.1 本剤は抗血小板作用（血小板凝集抑制作用、血小板粘着抑制作用）を有していることから、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）に本剤を投与することにより出血を増大するおそれがあるため、禁忌として設定した。

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性については、本剤の安全性が確立していないことから、禁忌として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

**8.1** 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。

##### 〈原発性肺高血圧症〉

**8.2** 本剤の有効成分は「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」、「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。

**8.3** 「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」、「ベラサス LA 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」、「ベラサス LA 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」、「ベラサス LA 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。[16.1.1 参照]

（解説）

8.1 自動車運転等に関する注意喚起の必要性を検討した結果、本剤において意識障害等の副作用があらわれることがあるため、自動車運転等の危険を伴う機械操作に従事する際の注意を重要な基本的注意として設定した。

8.2 本剤は「原発性肺高血圧症」の効能又は効果を有しており、一方、「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」、「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」（ベラプロストナトリウム徐放錠）は共に「肺動脈性肺高血圧症」の効能又は効果を有している。本剤と「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」、「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」（ベラプロストナトリウム徐放錠）では原発性肺高血圧症における用法及び用量、1 錠あたりのベラプロストナトリウム含量、生物学的利用率が異なる。従って、誤使用を防ぐため重要な基本的注意として設定した。

8.3 本剤は「原発性肺高血圧症」の効能又は効果を有しており、一方、「ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g」、  
「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」（ベラプロストナトリウム徐放錠）は共に「肺動脈性肺高血圧症」の効  
能又は効果を有しているため、ベラプロストナトリウム徐放錠から本剤への切り替えが行われる  
場合もあると予想される。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 月経期間中の患者

出血傾向を助長するおそれがある。

##### 9.1.2 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。

(解説)

本剤は抗血小板作用（血小板凝集抑制作用、血小板粘着抑制作用）を有しており、上記の患者に本剤を投与することにより出血傾向を助長するおそれがあることから、設定した。上記の患者に本剤を投与する際には、慎重に投与すること。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 高度の腎機能障害（血清クレアチニン 2.5mg/dL 以上）のある患者

曝露量（AUC）が増加するおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

市販後に実施した臨床試験において、高度の腎機能障害患者では腎機能正常者と比較し、本剤の曝露量（AUC<sub>0-24</sub> 値）が増加する傾向が認められたことから、設定した。

高度の腎機能障害のある患者に本剤を投与する際には、慎重に投与すること。

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.2 参照]

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用経験がないことから設定した。

なお、ラット（0.08、0.4、2.0mg/kg/日；経口投与）の妊娠前及び妊娠初期投与試験において、繁殖成績や受胎能力及び胎児の子宮内発育において毒性学的変化は認められなかった<sup>30)</sup>。ラット（0.08、0.4、2.0mg/kg/日；経口投与）及びウサギ（0.04、0.2、1.0mg/kg/日；経口投与）の器官形成期投与試験において、胚・胎児致死作用及び催奇形性作用は認められなかった<sup>31)・32)</sup>。ラット（0.08、0.4、2.0mg/kg/日；経口投与）の周産期及び授乳期投与試験において、母動物の哺育能低下による発育不良が認められたが、それ以外には、次世代への影響は認められなかった<sup>33)</sup>。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

（解説）

ラットで乳汁中への移行が報告されていることから設定した。

なお、Wistar 系授乳期ラット（出産 2 週目）に  $^3\text{H}$ -ベラプロストナトリウムを 1 回 0.2mg/kg の用量で経口投与したとき、投与後 2 時間までの乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度より低く、以降は血漿中放射能濃度に平行して消失した<sup>34)</sup>。

## (7) 小児等

設定されていない

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 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	出血傾向を助長することがある。	相互に作用を増強することがある。
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		
プロスタグランジン I <sub>2</sub> 製剤 エポプロステノール ベラプロスト <sup>注)</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) 同一有効成分を含有する「ケアロード LA 錠 60  $\mu\text{g}$ 」、「ベラサス LA 錠 60  $\mu\text{g}$ 」等との併用に注意すること。

(解説)

■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）

本剤は血小板凝集抑制作用を有しているため、これらの薬剤と併用した場合には相互に作用を増強することにより出血傾向を助長する可能性があることから、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）及び血栓溶解剤（ウロキナーゼ等）を併用注意として設定した。本剤とこれらの薬剤を併用する際は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの薬剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

■プロスタグランジン I<sub>2</sub> 製剤（エポプロステノール、ベラプロスト）、エンドセリン受容体拮抗剤（ボセンタン）

エポプロステノールはプロスタグランジン I<sub>2</sub> 製剤であり薬理作用が本剤と類似しており、血圧を低下させる作用を有している。エンドセリン受容体拮抗剤は作用機序が異なるが、同様に血圧を低下させる作用を有している。また、ベラプロストについては、「ドルナー錠 20 $\mu$ g」、「プロサイリン錠 20」等のベラプロストナトリウム通常錠が「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」の適応に対して使用されることがある。これらの薬剤と併用した場合には相互に作用を増強することにより血圧低下を助長するおそれがあることから、プロスタグランジン I<sub>2</sub> 製剤（エポプロステノール、ベラプロスト）及びエンドセリン受容体拮抗剤（ボセンタン）を併用注意として設定した。本剤とこれらの薬剤を併用する際は、血圧を十分に観察するなど注意しながら投与すること。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 出血傾向（頻度不明）

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。

###### 11.1.2 ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）

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すること。

###### 11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）

###### 11.1.4 肝機能障害（頻度不明）

黄疸や著しいAST、ALTの上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

###### 11.1.5 狭心症（頻度不明）

###### 11.1.6 心筋梗塞（頻度不明）

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
出血傾向				出血傾向、皮下出血、鼻出血
血液			貧血、白血球増多	好酸球増多、血小板減少、白血球減少
過敏症			発疹、湿疹、そう痒	蕁麻疹、紅斑

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛		眠気、ふらつき	めまい、立ちくらみ、もうろう状態、しびれ感、振戦、不眠、浮遊感
消化器系		下痢、嘔気、食欲不振、腹痛	嘔吐、口渇、胃不快感	上腹部痛、胃潰瘍、胃障害、胸やけ
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -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		トリグリセライド上昇	倦怠感、疼痛、関節痛、息苦しさ、耳鳴、発汗、冷汗	浮腫、胸部不快感、胸痛、発熱、熱感、顎痛、気分不良、背部痛、頸部痛、脱毛、咳嗽、筋痛、脱力感

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

ベラプロストナトリウム錠 1 日量 120  $\mu$ g と 180  $\mu$ g の比較による一般臨床試験成績が報告されているが、最終全般改善度の改善率は両群間で差を認めなかった。しかし、副作用発現率は 180  $\mu$ g 群で高い値を認めた。

注) 本剤の承認された用量は、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善では 1 日 120  $\mu$ g、原発性肺高血圧症では 1 日 60～180  $\mu$ g である。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照)

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) 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

製 剤	ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g「NIG」 ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g「NIG」	劇薬 <sup>注1)</sup> 、処方箋医薬品 <sup>注2)</sup>
有効成分	ベラプロストナトリウム	毒薬 <sup>注1)</sup>

注1) 1個中ベラプロストとして、56.86 $\mu$ g以下を含有するものは劇薬である。

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

#### 20.取扱い上の注意

ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g「NIG」は、光により表面の色が退色（主薬の含量に影響はない）することがあるので注意すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ドルナー錠 20 $\mu$ g、プロサイリン錠 20、ケアロード LA 錠 60 $\mu$ g、ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

〈ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g「NIG」〉

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	ドルナリン錠 20 $\mu$ g	2002年 3月12日	21400AMZ00200000	2002年 7月5日	2002年 7月5日
販売名 変更	ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g「テバ」	2013年 7月22日	22500AMX01255000	2013年 12月13日	2013年 12月13日
承継	ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g「NIG」	〃	〃	2023年 5月24日	2023年 5月24日

〈ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」〉

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	ドルナリン錠 40 $\mu$ g	2003年 3月12日	21400AMZ00266000	2003年 7月4日	2003年 7月4日
販売名 変更	ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「テバ」	2013年 7月22日	22500AMX01254000	2013年 12月13日	2013年 12月13日
承継	ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」	〃	〃	2023年 5月24日	2023年 5月24日

9. 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

〈効能又は効果、用法及び用量追加〉

追加承認年月日：2011年1月13日

販売名：ドルナリン錠 20 $\mu$ g、ドルナリン錠 40 $\mu$ g

内容：

	新	旧
効能 及び 効果	<input type="checkbox"/> 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感 の改善 <input type="checkbox"/> 原発性肺高血圧症	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の 改善
用法 及び 用量	<input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 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<math>\mu</math>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<math>\mu</math>gとする。</u>	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。

(    ：効能又は効果、用法及び用量追加に伴う変更箇所)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈再評価結果（品質再評価）〉

結果公表日：2005年10月13日

販売名：ドルナリン錠 20 $\mu$ g、ドルナリン錠 40 $\mu$ g

結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「NIG」	3399005F1013	3399005F1323	114818304	621481804
ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」	3399005F2109	3399005F2109	115264703	621526403

**14. 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) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 国枝武義 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 (10) : 2611-2629
- 4) Nishio, S. et al. : Japan. J. Pharmacol. 1988 ; 47 (1) : 1-10
- 5) 西尾伸太郎 他：日本薬理学雑誌. 1989 ; 94 (6) : 351-361
- 6) Umetsu, T. et al. : Japan. J. Pharmacol. 1987 ; 43 (1) : 81-90 (PMID : 3553683)
- 7) Umetsu, T. et al. : Arzneimittel.-Forsch. /Drug Res. 1989 ; 39 (1) : 68-73 (PMID : 2541730)
- 8) Kajikawa, N. et al. : Arzneimittel.-Forsch. /Drug Res. 1989 ; 39 (4) : 495-499 (PMID : 2665758)
- 9) 勝村達喜 他：新薬と臨牀. 1989 ; 38 (9) : 1401-1406
- 10) 池田康夫 他：現代医療. 1992 ; 24 (特) : 141-146
- 11) 安納重康 他：血栓と循環. 2001 ; 9 (3) : 298-302
- 12) 木村忠広 他：脈管学. 1992 ; 32 (4) : 327-331
- 13) 勝村達喜 他：血管. 1989 ; 12 (4) : 195-199
- 14) Akiba, T. et al. : Br. J. Pharmacol. 1986 ; 89 (4) : 703-711 (PMID : 3101928)
- 15) 車谷元 他：血栓と循環. 1999 ; 7 (2) : 185-196
- 16) 肺血管拡張作用(ドルナー錠/プロサイリン錠;1999年9月22日承認、申請資料概要 ホ.2.(1))
- 17) Murai, T. et al. : Arzneimittel.-Forsch. /Drug Res. 1989 ; 39 (8) : 856-859 (PMID : 2510741)
- 18) 平野哲也 他：日本血栓止血学会誌. 1990 ; 1 (2) : 94-105
- 19) Nishio, S. et al. : Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 1989 ; 64 (3) : 381-393 (PMID : 2675230)
- 20) 結城秀樹 他：血栓と循環. 2001 ; 9 (3) : 293-297
- 21) 加藤隆一 他：臨床薬理. 1989 ; 20 (3) : 515-527
- 22) 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－(ケアロード LA 錠/ベラサス LA 錠 ; 2007年10月19日承認、申請資料概要 2.7.6)
- 23) 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－(ケアロード LA 錠/ベラサス LA 錠 ; 2007年10月19日承認、申請資料概要 2.7.6)
- 24) 加藤隆一 他：臨床薬理. 1989 ; 20 (3) : 529-539
- 25) 社内資料：生物学的同等性試験
- 26) 血清蛋白結合率(ドルナー錠/プロサイリン錠;1999年9月22日承認、申請資料概要 ヘ.1.(9))
- 27) 血漿中代謝物(ドルナー錠/プロサイリン錠 ; 1999年9月22日承認、申請資料概要 ヘ.1.(8) 1))
- 28) Fukazawa, T. et al. : 薬学雑誌. 2008 ; 128 (10) : 1459-1465
- 29) 再審査報告書(ドルナー錠/プロサイリン錠 ; 2012年12月19日)
- 30) 加藤育雄 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 (9) : 3595
- 31) 中村公章 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 (9) : 3613-3631
- 32) 松原徹典 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 (9) : 3633-3639
- 33) 松原徹典 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 (9) : 3641-3658
- 34) 弓削卓郎 他：薬物動態. 1989 ; 4 (6) : 727-742

### 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

なし

### 2. 海外における臨床支援情報

なし

### XⅢ. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### 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) 粉碎

該当資料なし

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

〈ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「NIG」〉

###### 1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55 $^{\circ}$ Cの温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

ロット番号：274102

###### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ベラプロスト Na 錠 20 $\mu$ g 「NIG」	10分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## 〈ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」〉

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

ロット番号：175801

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ベラプロスト Na 錠 40 $\mu$ g 「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし