日本標準商品分類番号 873399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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。)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「AFP」

BERAPROST Na Tablets 20μg[AFP]

剤 形	フィルムコート錠
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錠中ベラプロストナトリウム (日局) 20 µ g
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 ・ 販 売 開 始 年 月 日	製造販売承認年月日: 2013 年 2 月 15 日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日: 2013 年 12 月 13 日 (販売名変更による) 販売開始年月日: 2002年7月5日
製造販売(輸入)· 提携·販売会社名	製造販売元:シオノケミカル株式会社 販売元:アルフレッサファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/me dical/

本 IF は 2023 年 12 月改訂の電子添文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、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

→ Lm		_
I. 櫻	任要に関する項目	
1.	開発の経緯	
2.	製品の治療学的特性	
3.	製品の製剤学的特性	
4.	適正使用に関して周知すべき特性	1
5.	承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6.	RMPの概要	1
Ⅱ. 名	称に関する項目	2
1.	販売名	2
2.		
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)又は本質	
6.	慣用名、別名、略号、記号番号	
	「効成分に関する項目 「効成分に関する項目	
	物	
1.		
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、定量法	
	l剤に関する項目	
1.	剤形	
2.	製剤の組成	
3.	添付溶解液の組成及び容量	
4.	力価	
5.	混入する可能性のある夾雑物	4
6.	製剤の各種条件下における安定性	5
7.	調製法及び溶解後の安定性	5
8.	他剤との配合変化(物理化学的変化)	5
9.	溶出性	
10.	容器・包装	
11.	別途提供される資材類	
12.	その他	
	*療に関する項目	
1.	効能又は効果	
2.	効能又は効果に関連する注意	
3.	用法及び用量 用法及び用量に関連する注意	
4.		
5.	臨床成績	
	三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	
2.	薬理作用	
VII. 薬	至物動態に関する項目1	
1.	血中濃度の推移1	
2.	薬物速度論的パラメータ	
3.	母集団 (ポピュレーション)解析	11
4.	吸収	11
5.	分布1	2
6.	代謝1	2
7.	排泄	
8.	トランスポーターに関する情報	
9.	透析等による除去率1	
10.	特定の背景を有する患者	
	その他1	
11.	·····································	U

VIII #	・全性(使用上の注意等)に関する項目 14
1.	警告内容とその理由14
2.	禁忌内容とその理由
2. 3.	効能又は効果に関連する注意とその理由.14
3. 4.	用法及び用量に関連する注意とその理由.14
5.	重要な基本的注意とその理由14
6.	特定の背景を有する患者に関する注意 14
7.	相互作用15
8.	副作用
9.	臨床検査結果に及ぼす影響17
10.	過量投与17
11.	適用上の注意
12.	その他の注意17
IX. 非	:臨床試験に関する項目18
1.	薬理試験18
2.	毒性試験18
X. 管	理的事項に関する項目19
1.	規制区分19
2.	有効期間19
3.	包装状態での貯法19
4.	取扱い上の注意19
5.	患者向け資材19
6.	同一成分・同効薬19
7.	国際誕生年月日 19
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19
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20
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ
	の内容20
11.	再審査期間20
12.	投薬期間制限に関する情報20
13.	各種コード20
14.	保険給付上の注意20
ΧΙ.	文献21
1.	引用文献21
2.	その他の参考文献21
X II.	参考資料22
1.	主な外国での発売状況22
2.	海外における臨床支援情報22
ХШ.	備考23
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23
2.	その他の関連資料23

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経口プロスタサイクリン (PGI_2) 誘導体製剤であり、本邦では平成 4 年 に上市されている。

ベストルナー錠 20 はシオノケミカル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、安定性試験、生物学的同等性試験を 実施し、平成 14 年 3 月に承認を取得し、平成 14 年 7 月に上市に至った。

その後、平成 22 年 9 月に、原発性肺高血圧症の効能・効果及び関連する用法・用量が追加承認された。

また、医療事故防止のため、ベストルナー錠 20 の名称をベラプロスト Na 錠 $20 \mu g$ 「AFP」とする 代替新規申請を行い、平成 25 年 2 月に承認を取得、平成 25 年 12 月に発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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^{2+} 流入抑制及びトロンボキサン A_2 生成抑制等により抗血小板作用、血管拡張作用等を示す [1][2][3][4][5]。 (「VI.-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (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。(「WII.-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

該当資料なし

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材、	有	カノしュ、会切生
最適使用推進ガイドライン等	無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として	無	
作成されている資材	////	
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

該当しない

(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 $20 \mu g$ 「AFP」

(2) 洋名

BERAPROST Na Tablets $20\,\mu$ g 「AFP」

(3) 名称の由来

「有効成分名」+「剤形」+「規格」+「屋号」より命名した。

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)

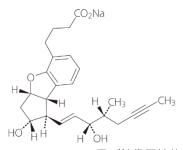
Beraprost Sodium (JAN)

beraprost (INN)

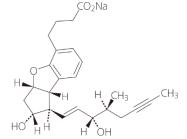
(3) ステム

プロスタグランジン類:-prost

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

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)又は本質

 $\label{lem:monosodium} \begin{tabular}{l} Monosodium (1RS,2RS,3aSR,8bSR)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1E,3SR,4RS)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1$H-cyclopenta[b] benzofuran-5-butanoate $$Monosodium (1RS,2RS,3aSR,8bSR)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1E,3SR,4SR)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1$H-cyclopenta[b] benzofuran-5-butanoate $$Monosodium (1RS,2RS,3aSR,8bSR)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1E,3SR,4SR)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1$H-cyclopenta[b] benzofuran-5-butanoate $$Monosodium (1RS,2RS,3aSR,8bSR)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1E,3SR,4SR)-3-hydroxy-1-[(1E,3SR,4SR)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1$H-cyclopenta[b] benzofuran-5-butanoate $$Monosodium (1RS,2RS,3aSR,8bSR)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1E,3SR,4SR)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1$H-cyclopenta[b] benzofuran-5-butanoate $$Monosodium (1RS,2RS,3aSR,8bSR)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1$H-cyclopenta[b] benzofuran-5-butanoate $$Monosodium (1RS,2RS,8bSR)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1$H-cyclopenta[b] benzofuran-5-butanoate $$Monosodium (1RS,2RS,8bSR)-2,3a,3a,3a,3b-tetrahydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1$H-cyclopenta[b] benzofuran-5-butanoate $$M$

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

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

確認試験法:

日本薬局方「ベラプロストナトリウム」の確認試験法による

- (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)

定量法:

日本薬局方「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 (99.5) 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

フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形			
		直径(mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)	
ベラプロストNa錠 20μg「AFP」	白色~淡黄白 色のフィルム コート錠	BS			
		6.2	2.8	83	

(3) 識別コード

表示部位:錠剤、PTPシート

表示内容:BS (4) 製剤の物性

該当資料なし

(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	有効成分	添 加 剤
ベラプロスト Na 錠	1 錠中ベラプロストナトリウム	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
$20\mu~\mathrm{g}$ 「AFP」	(日局) 20 μ g	シウム、マクロゴール

(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

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験 [6]

最終包装製品を用いた加速試験 (40°C、相対湿度 75%、6ヵ月) の結果、ベラプロスト Na 錠 $20\,\mu$ g「AFP」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。

試験条件:40℃、75%RH

試験製剤:紙箱入りのアルミパックした PTP 包装品

試験項目	規格	開始時	1ヵ月	3ヵ月	6 ヵ月
性状	白色~淡黄白色の フィルムコート錠	適合	適合	適合	適合
	で、においはない				
定量試験(%)	93~107	100.8	99.8	99.9	99.9

注) 3 ロット各 3 回測定の平均値

その他の試験項目(確認試験、崩壊試験)についても規格内であった。

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(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 溶出挙動における類似性 [7]

「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)に基づき実施

試験方法:日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法

試験条件

試験液量:900mL

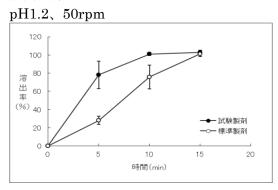
温 度:37.0±0.5℃

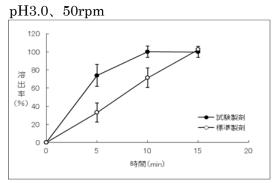
試 験 液:pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

回 転 数:50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

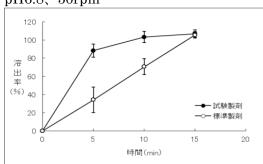
試験結果:全ての条件において判定基準に適合した。

<溶出曲線>

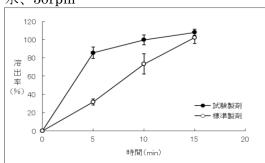




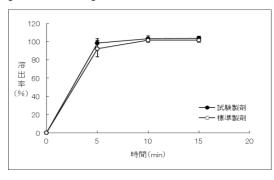
pH6.8, 50rpm



水、50rpm



pH6.8, 100rpm



(平均值 ± 標準偏差、n=12)

(2) 公的溶出規格への適合性 [8]

ベラプロスト Na 錠 $20\,\mu\,\mathrm{g}$ 「AFP」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。

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

100 錠[10 錠(PTP)×10] 1000 錠[10 錠(PTP)×100]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP: ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バンド:ポリエチレン ピロー:ポリエチレン

個装箱:紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果
 - 〇慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
 - 〇原発性肺高血圧症

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 120μ 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〉

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<副作用等による減量・中止規定>

「VIII.-8. 副作用」の項参照

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

有効性及び安全性に関する試験

〈原発性肺高血圧症〉

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 等の心血行動態指標及び自他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 [9]。

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

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

プロスタグランジン類縁体

(アルプロスタジル アルファデクス、リマプロスト アルファデクス、エポプロステノールナト リウム、トレプロスチニル、セレキシパグ)

注意:関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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^{2+} 流入抑制及びトロンボキサン A_2 生成抑制等により抗血小板作用、血管拡張作用等を示す [1] [2] [3] [4] [5]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗血小板作用

- 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 [10] [11]
- 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 [1] [12] (in vitro)。

2) 血管拡張・血流増加作用

- 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[13]。
- 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 [14]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 [13]。
- ③ K^+ 、 $PGF_{2\alpha}$ 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 [15] [16] [17] (*in vitro*)、イヌの各種臓器血管の血流を増加させる [2]。

3) 血管平滑筋細胞增殖抑制作用

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 [16] (in vitro)。

4) 病態モデルに対する作用

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 [18]。

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 [3] [19]。

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 [20]。

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 [16] [21]。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 [16]。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 [16]。

(3) 作用発現時間・持続時間

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

1) 単回投与

健康成人にベラプロストナトリウム $100 \mu g^{(2)}$ を経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった [22]。

C _{max} (pg/mL)	$T_{max}(hr)$	t _{1/2} (hr)
440	1.42	1.11

(n=8)

健康成人にベラプロストナトリウム徐放錠 $(120 \,\mu\,\mathrm{g}\,\mathrm{Z})$ な食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった [23]。 $[8.3 \,\delta\,\mathrm{M}]$

ベラプロストナトリ ウム徐放錠投与量	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (pg·hr/mL)	MRT ₀₋₄₈ (hr)
$120 \mu\mathrm{g}$ (n=12)	178.5 ±74.3	3.2 ±1.0	1076 ±322	8.38 ±2.69
$180 \mu\mathrm{g}(\mathrm{n}{=}12)$	264.5 ±112.9	3.9 ±1.1	1989 ±847	10.70 ± 1.60

(平均值±標準偏差)

2) 反復投与

健康成人にベラプロストナトリウム 50μ g $^{(\pm)}$ 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 $0.3\sim0.5$ ng/mL であり、反復投与による蓄積性は認められなかった $^{[24]}$ 。

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 120μ g、原発性肺高血圧症では 1 日 $60\sim180\mu$ g である。

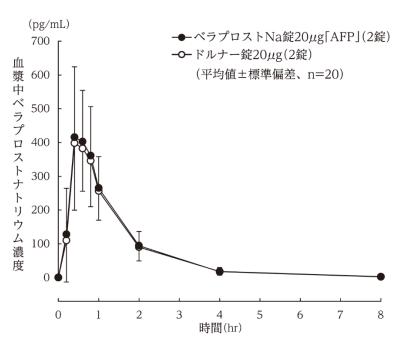
3) 生物学的同等性試験

「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)に基づき実施

ベラプロスト Na 錠 20μ g「AFP」とドルナー錠 20μ 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 40μ g) 健康成人男子 20 名に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})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、両製剤の生物学的同等性が確認された [25]。

	判定パラ	メータ	参考パラメータ		
	AUC ₀₋₈ (pg·hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
ベラプロストNa錠	622.6	470.1	0.4	1.0	
20μg「AFP」(2錠)	± 188.3	± 171.0	± 0.2	± 0.5	
ドルナー錠20µg	600.9	464.7	0.5	1.1	
(2錠)	± 177.2	± 150.1	± 0.2	±0.6	

(平均值±標準偏差、n=20)



血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 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

0.8435±0.3680 (hr-1) (平均値±標準偏差、n=20)

(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

5. 分布

(1) 血液一脳関門通過性 該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性

該当資料なし

(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

血漿蛋白結合率は約90%であった^[26] (*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 [22]。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 [27] (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 [27] (in vitro)。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「WI.-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 50μ g $^{(\pm)}$ 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 2.8μ g であり、 β -酸化体は 5.4μ 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。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 $^{[22]}$ 。

- 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 $60\sim180\,\mu$ g 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

10. 特定の背景を有する患者

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 μ g を食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーター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 $AUC_{0\cdot24}$ が増加する傾向が認められた $^{[28]}$ 。[9.2.1 参照]

	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	$\begin{array}{c} AUC_{024} \\ (\text{pg} \cdot \text{hr/mL}) \end{array}$
腎機能正常者	141.28	2.77 ± 1.50	1.46	404.15
(Scr<1.3mg/dL)	±76.98		±0.30*	±185.75
中等度腎機能障害患者 (1.3≦Scr<2.5mg/dL)	132.33 ±85.70	2.02	1.27	308.18 ±117.71
高度腎機能障害患者	148.55 ± 60.13	3.15	1.55	682.83
(Scr≧2.5mg/dL)		±2.16	±0.39*	±189.27

(平均值±標準偏差、n=8(%n=7))

Scr:血清クレアチニン

11. その他

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

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]
- 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」の項参照

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」の項参照

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 60μ g」、「ベラサス LA 錠 60μ 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]
- 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. 特定の背景を有する患者に関する注意
 - 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。

- (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]

(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]

(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。

(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. 相互作用

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	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
ワルファリン等		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 ₂	血圧低下を助長するおそれがあ	相互に作用を増強することが
製剤	るので、血圧を十分に観察するこ	考えられる。
エポプロステノール	と。	
ベラプロスト ^{注)}		
エンドセリン受容体拮		
抗剤		
ボセンタン		

注)同一有効成分を含有する「ケアロード LA 錠 $60\,\mu\,\mathrm{g}$ 」、「ベラサス LA 錠 $60\,\mu\,\mathrm{g}$ 」等との併用に注意すること。

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

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、皮下出					
			血、鼻出血					
		貧血、白血球増多	好酸球增多、血小					
			板減少、白血球減					
			少					
		発疹、湿疹、そう痒	蕁麻疹、紅斑					
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					
	下痢、嘔気、食欲不	嘔吐、口渇、胃不快	上腹部痛、胃潰瘍、					
	振、腹痛	感	胃障害、胸やけ					
	AST 上昇、ALT 上	ビリルビン上昇、	黄疸					
	昇、γ-GTP 上昇、	Al-P 上昇						
	LDH 上昇							
	BUN 上昇	血尿	頻尿					
顔面潮紅	ほてり、のぼせ	動悸、潮紅	血圧低下、頻脈					
	トリグリセライド	倦怠感、疼痛、関節	浮腫、胸部不快感、					
	上昇	痛、息苦しさ、耳	胸痛、発熱、熱感、					
		鳴、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					
	頭痛	5%以上 1~5%未満 頭痛 下痢、嘔気、食欲不振、腹痛 AST 上昇、ALT 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇 BUN 上昇 BUN 上昇 あのぼせ トリグリセライド	5%以上1~5%未満1%未満貧血、白血球増多養疹、湿疹、そう痒頭痛発疹、湿疹、そう痒下痢、嘔気、食欲不振、腹痛嘔吐、口渇、胃不快感AST上昇、ALT上昇、ALT上界、ALT上界、Al-P上昇、Al-P上界上界以上昇上界財政と異血尿原面潮紅ほてり、のぼせトリグリセライド日本機怠感、疼痛、関節病、息苦しさ、耳上昇場子しさ、耳					

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. その他の注意

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 $180\,\mu\,\mathrm{g}$ 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

区. 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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: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)

有効成分:毒薬

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

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:有り くすりのしおり:有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分:[普通錠]

ドルナー錠 20μg、プロサイリン錠 20

[徐放錠]

ケアロード LA 錠 $60 \mu g$ 、ベラサス LA 錠 $60 \mu g$

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、シロスタゾール等

[原発性肺高血圧症]

エポプロステノールナトリウム、ボセンタン水和物、アンブリセンタン、シルデナフィル、タダラフィル、イロプロスト、セレキシパグ、トレプロスチニル、マシテンタン、リオシグアト

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

販売名	製造販売承認	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	薬価基準収載	販売開始
販売名 年月日 承認番号	小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小小	年月日	年月日	
旧販売名				
ベストルナー錠	2002年3月11日	21400AMZ00192000	2002年7月5日	2002年7月5日
20				
販売名変更				
ベラプロスト Na	2013年2月15日	22500AMX00481000	2013年12月13日	2014年1月
錠 20 µ g「AFP」				

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

効能効果及び用法用量追加 (一部変更承認年月日:2010年9月13日)

改訂内容[下線部:追加改訂箇所]

改訂後	改訂前	
【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	
原発性肺高血圧症		
【用法・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	
通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1	1 日120μgを3回に分けて食後に経口投与する。	
日 120μg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 60μg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180µgとする。		

10. 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

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(あるいは投与)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	個別医薬品コード	HOT 番号	レセプト電算処理
	収載医薬品コード	(YJ コード)	IOI 街万	システム用コード
ベラプロスト Na				
錠 20 µ g	3399005F1013	3399005F1250	114816901	621481601
$\lceil \text{AFP} floor$				

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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1. Nishio S, et al. : Japan J Pharmacol. 1988; 47 (1): 1-10(PMID:2842529)
- 2. 西尾 伸太郎ほか:日本薬理学雑誌.1989;94(6):351-361
- 3. Umetsu T, et al.: Japan J Pharmacol. 1987; 43 (1): 81-90(PMID: 3553683)
- 4. Umetsu T, et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res. 1989; 39 (1): 68-73(PMID: 2541730)
- 5. Kajikawa N, et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res.1989; 39 (4): 495-499(PMID:2665758)
- 6. 社内資料:安定性
- 7. 社内資料:溶出比較による生物学的同等性
- 8. 社内資料:溶出性(公的)
- 9. 国枝 武義ほか: 臨牀と研究. 1997; 74(10): 2611-2629
- 10. 勝村 達喜ほか:新薬と臨床. 1989;38 (9):1401-1406
- 11. 池田 康夫ほか:現代医療. 1992; 24 (特): 141-146
- 12. 安納 重康ほか: 血栓と循環. 2001;9(3):298-302
- 13. 木村 忠広ほか: 脈管学. 1992; 32(4): 327-331
- 14. 勝村 達喜ほか: 血管. 1989; 12(4): 195-199
- 15. Akiba T, et al.: Br J Pharmacol. 1986; 89 (4): 703-711(PMID: 3101928)
- 16. 車谷 元ほか:血栓と循環.1999;7(2):185-196
- 17. 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))
- 18. Murai T, et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res. 1989; 39 (8): 856-859(PMID:2510741)
- 19. 平野 哲也ほか:日本血栓止血学会誌;1990;1(2):94-105
- 20. Nishio S, et al.: Res Comm Chem Pathol Pharmacol. 1989; 64 (3): 381-393(PMID:2675230)
- 21. 結城 秀樹ほか:血栓と循環. 2001;9(3):293-297
- 22. 加藤 隆一ほか: 臨床薬理. 1989; 20(3): 515-527
- 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 隆一ほか: 臨床薬理. 1989; 20 (3): 529-539
- 25. 社内資料: 生物学的同等性
- 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、申請資料概要へ.1.(9))
- 27. Fukazawa T, et al. : 薬学雑誌. 2008; 128 (10): 1459-1465
- 28. 腎機能正常者及び腎機能障害患者における薬物動態(ドルナー錠/プロサイリン錠: 2012 年 12 月 19 日、再審査報告書)

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** 海外で発売されていない(2024年1月時点)

2. 海外における臨床支援情報 該当資料なし

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
 - (1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

[問い合わせ窓口]

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

2. その他の関連資料