

# 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 2008 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

**ドルナリン<sup>®</sup>錠 20 $\mu$ g**

**ドルナリン<sup>®</sup>錠 40 $\mu$ g**

DORNALIN

ベラプロストナトリウム錠

|                                 |                                                                                                                                                                                                                   |                   |                   |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 剤形                              | フィルムコーティング錠                                                                                                                                                                                                       |                   |                   |
| 製剤の規制区分                         | 劇薬、処方せん医薬品<br>（注意－医師等の処方せんにより使用すること）                                                                                                                                                                              |                   |                   |
| 規格・含量                           | <p>●ドルナリン錠 20<math>\mu</math>g<br/>1錠中：ベラプロストナトリウム……………20<math>\mu</math>g</p> <p>●ドルナリン錠 40<math>\mu</math>g<br/>1錠中：ベラプロストナトリウム……………40<math>\mu</math>g</p>                                                     |                   |                   |
| 一般名                             | <p>和名：ベラプロストナトリウム（JAN）<br/>洋名：Beraprost Sodium（JAN）</p>                                                                                                                                                           |                   |                   |
| 製造販売承認年月日・<br>薬価基準収載日・<br>発売年月日 |                                                                                                                                                                                                                   | ドルナリン錠 20 $\mu$ g | ドルナリン錠 40 $\mu$ g |
|                                 | 製造販売承認年月日                                                                                                                                                                                                         | 2002 年 3 月 12 日   | 2003 年 3 月 12 日   |
|                                 | 薬価基準収載年月日                                                                                                                                                                                                         | 2002 年 7 月 5 日    | 2003 年 7 月 4 日    |
|                                 | 発売年月日                                                                                                                                                                                                             | 2002 年 7 月 5 日    | 2003 年 7 月 4 日    |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名        | 製造販売元： <b>テバ製薬株式会社</b>                                                                                                                                                                                            |                   |                   |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |                                                                                                                                                                                                                   |                   |                   |
| 問い合わせ窓口                         | <p>テバ製薬株式会社 DI センター<br/>TEL 0120-923-093 FAX (052)459-2853<br/>受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日を除く）<br/>医療関係者向けホームページ<br/><a href="http://www.teva-seiyaku.com/ForMedical/">http://www.teva-seiyaku.com/ForMedical/</a></p> |                   |                   |

本 I F は 2011 年 1 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。  
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/> にてご確認ください。

# 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 年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

## 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。
- ②I 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〕

- ①I 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。
- ②I 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「I F 記載要領 2008」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（PDF）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「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 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 2008」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

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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。

(2008 年 9 月)

# 目 次

|                         |    |                                     |    |
|-------------------------|----|-------------------------------------|----|
| 1. 概要に関する項目             | 1  | 8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目               | 22 |
| 1-1. 開発の経緯              | 1  | 8-1. 警告内容とその理由                      | 22 |
| 1-2. 製品の治療学的・製剤学的特性     | 1  | 8-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）             | 22 |
| 2. 名称に関する項目             | 2  | 8-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由          | 22 |
| 2-1. 販売名                | 2  | 8-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由          | 22 |
| 2-2. 一般名                | 2  | 8-5. 慎重投与内容とその理由                    | 22 |
| 2-3. 構造式又は示性式           | 2  | 8-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法            | 22 |
| 2-4. 分子式及び分子量           | 2  | 8-7. 相互作用                           | 23 |
| 2-5. 化学名（命名法）           | 2  | 8-8. 副作用                            | 23 |
| 2-6. 慣用名、別名、略号、記号番号     | 2  | 8-9. 高齢者への投与                        | 24 |
| 2-7. CAS 登録番号           | 3  | 8-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与                | 24 |
| 3. 有効成分に関する項目           | 4  | 8-11. 小児等への投与                       | 24 |
| 3-1. 物理化学的性質            | 4  | 8-12. 臨床検査結果に及ぼす影響                  | 24 |
| 3-2. 有効成分の各種条件下における安定性  | 4  | 8-13. 過量投与                          | 24 |
| 3-3. 有効成分の確認試験法         | 4  | 8-14. 適用上の注意                        | 25 |
| 3-4. 有効成分の定量法           | 4  | 8-15. その他の注意                        | 25 |
| 4. 製剤に関する項目             | 5  | 8-16. その他                           | 25 |
| 4-1. 剤形                 | 5  | 9. 非臨床試験に関する項目                      | 26 |
| 4-2. 製剤の組成              | 5  | 9-1. 薬理試験                           | 26 |
| 4-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意   | 5  | 9-2. 毒性試験                           | 26 |
| 4-4. 製剤の各種条件下における安定性    | 6  | 10. 管理的事項に関する項目                     | 27 |
| 4-5. 調製法及び溶解後の安定性       | 7  | 10-1. 規制区分                          | 27 |
| 4-6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）  | 7  | 10-2. 有効期間又は使用期限                    | 27 |
| 4-7. 溶出性                | 8  | 10-3. 貯法・保存条件                       | 27 |
| 4-8. 生物学的試験法            | 14 | 10-4. 薬剤取扱い上の注意点                    | 27 |
| 4-9. 製剤中の有効成分の確認試験法     | 14 | 10-5. 承認条件等                         | 27 |
| 4-10. 製剤中の有効成分の定量法      | 14 | 10-6. 包装                            | 27 |
| 4-11. 力価                | 14 | 10-7. 容器の材質                         | 27 |
| 4-12. 混入する可能性のある夾雑物性    | 14 | 10-8. 同一成分・同効薬                      | 27 |
| 4-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 | 14 | 10-9. 国際誕生年月日                       | 28 |
| 4-14. その他               | 14 | 10-10. 製造販売承認年月日及び承認番号              | 28 |
| 5. 治療に関する項目             | 15 | 10-11. 薬価基準収載年月日                    | 28 |
| 5-1. 効能又は効果             | 15 | 10-12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 | 28 |
| 5-2. 用法及び用量             | 15 | 10-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容       | 28 |
| 5-3. 臨床成績               | 15 | 10-14. 再審査期間                        | 28 |
| 6. 薬効薬理に関する項目           | 17 | 10-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報              | 28 |
| 6-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 17 | 10-16. 各種コード                        | 28 |
| 6-2. 薬理作用               | 17 | 10-17. 保険給付上の注意                     | 28 |
| 7. 薬物動態に関する項目           | 18 | 11. 文献                              | 29 |
| 7-1. 血中濃度の推移・測定法        | 18 | 11-1. 引用文献                          | 29 |
| 7-2. 薬物速度論的パラメータ        | 20 | 11-2. その他の参考文献                      | 29 |
| 7-3. 吸収                 | 20 | 12. 参考資料                            | 30 |
| 7-4. 分布                 | 20 | 12-1. 主な外国での発売状況                    | 30 |
| 7-5. 代謝                 | 20 | 12-2. 海外における臨床支援情報                  | 30 |
| 7-6. 排泄                 | 21 | 13. 備考                              | 31 |
| 7-7. 透析等による除去率          | 21 | 13-1. その他の関連資料                      | 31 |

## 1. 概要に関する項目

### 1－1. 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<sub>2</sub>)誘導体制剤であり、国内では20μg錠が1992年に発売された。

弊社は、後発医薬品としてドルナリン錠20μg及びドルナリン錠40μgの開発を企画し、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、加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、20μg錠が2002年3月、40μg錠が2003年3月に承認され上市した。

その後2011年1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。

### 1－2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 血小板及び血管平滑筋のPGI<sub>2</sub>受容体を介して、PGI<sub>2</sub>と同様にADPを活性化し、細胞c-AMP濃度上昇、Ca<sup>2+</sup>流入抑制およびTXA<sub>2</sub>生成抑制などにより抗血小板作用および血管拡張作用などを示す。<sup>1)</sup>
2. 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、間質性肺炎、肝機能障害、狭心症、心筋梗塞があらわれることがある。

## 2. 名称に関する項目

### 2-1. 販売名

#### ①和名

ドルナリン<sup>®</sup>錠 20  $\mu$ g

ドルナリン<sup>®</sup>錠 40  $\mu$ g

#### ②洋名

DORNALIN

#### ③名称の由来

特になし

### 2-2. 一般名

#### ①和名（命名法）

ベラプロストナトリウム(JAN)

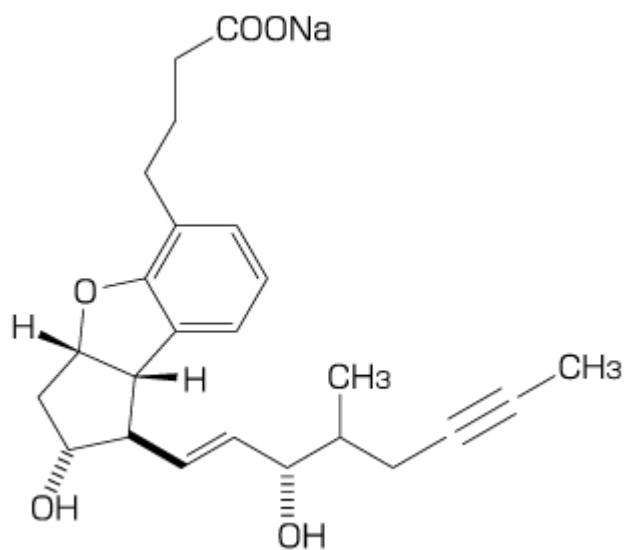
#### ②洋名（命名法）

Beraprost Sodium(JAN)

#### ③ステム

—prost: プロスタグランジン

### 2-3. 構造式又は示性式



### 2-4. 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: 420.48

### 2-5. 化学名（命名法）

sodium(±)-(1*R*<sup>\*</sup>, 2*R*<sup>\*</sup>, 3*aS*<sup>\*</sup>, 8*bS*<sup>\*</sup>)-2, 3, 3*a*, 8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(*E*)-(3*S*<sup>\*</sup>)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butyrates (IUPAC)

### 2-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

## 2－7.CAS 登録番号

88475-69-8

### 3. 有効成分に関する項目

#### 3-1. 物理化学的性質

##### ① 外観・性状

白色の粉末で、においはない。

##### ② 溶解性

| 溶 媒         | 溶解性（1gを溶かすに要する溶媒量） |
|-------------|--------------------|
| メタノール       | 1mL 未満             |
| 水           | 1mL 以上 10mL 未満     |
| エタノール(99.5) | 1mL 以上 10mL 未満     |
| 2-プロパノール    | 10mL 以上 30mL 未満    |
| 1, 4-ジオキサン  | 10mL以上 30mL未満      |

溶解度（37℃）<sup>2)</sup> : 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

該当資料なし

##### ④ 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 : 205～208℃

##### ⑤ 酸塩基解離定数<sup>2)</sup>

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

吸湿性である。

水溶液（1→200）は旋光性を示さない。

#### 3-2. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>2)</sup>

水 : 37℃、6 時間は安定である。

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

#### 3-3. 有効成分の確認試験法

(1) 硫酸による呈色反応

(2) 硝酸二アンモニウムセリウム(IV)試液による呈色反応

(3) 紫外可視吸光度測定法

(4) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(5) ナトリウム塩の定性反応(1)

#### 3-4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 4. 製剤に関する項目

### 4-1. 剤形

#### ① 剤形の区別、規格及び性状

| 販売名               | 剤形          | 外形                                                                                |                                                                                   |                                                                                     | 性状                          |
|-------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                   |             | 表                                                                                 | 裏                                                                                 | 断面                                                                                  |                             |
| ドルナリン錠 20 $\mu$ g | フィルムコーティング錠 |  |  |  | 白色～淡黄白色<br>のフィルムコー<br>ティング錠 |
|                   |             | 直径：6.1mm、厚さ：2.8mm、重量：85mg                                                         |                                                                                   |                                                                                     |                             |
| ドルナリン錠 40 $\mu$ g |             |  |  |  | 淡橙色のフィルム<br>コーティング錠         |
|                   |             | 直径：6.1mm、厚さ：2.8mm、重量：85mg                                                         |                                                                                   |                                                                                     |                             |

#### ② 製剤の物性<sup>3)4)</sup>

| 販売名     | ドルナリン錠 20 $\mu$ g | ドルナリン錠 40 $\mu$ g |
|---------|-------------------|-------------------|
| 硬度 (kg) | 6.6               | 6.1               |

(「4-4. 製剤の各種条件下における安定性」＜無包装時の安定性＞の試験開始時の硬度)

#### ③ 識別コード

| 販売名               | P T P 識別コード                                                                                                                                                              | 薬剤本体識別コード |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| ドルナリン錠 20 $\mu$ g |  BR    | BR<br>20  |
| ドルナリン錠 40 $\mu$ g |  BR  | BR<br>40  |

#### 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

### 4-2. 製剤の組成

#### ① 有効成分（活性成分）の含量

- ドルナリン錠 20  $\mu$ g  
1 錠中：ペラプロストナトリウム 20  $\mu$ g 含有
- ドルナリン錠 40  $\mu$ g  
1 錠中：ペラプロストナトリウム 40  $\mu$ g 含有

#### ② 添加物

- ドルナリン錠 20  $\mu$ g  
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
- ドルナリン錠 40  $\mu$ g  
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

#### ③ その他

特になし

### 4-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4-4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>3)~8)</sup>

##### ● ドルナリン錠 20 $\mu$ g

###### < 加速試験 >

保存条件：アルミ袋包装、40 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C、75 $\pm$ 5%RH

| 試験項目   | 規格                  | 試験開始時              | 3ヶ月        | 6か月         |
|--------|---------------------|--------------------|------------|-------------|
| 性状     | 白色～淡黄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であった | 同左         | 同左          |
| 溶出率(%) | 80以上                | 101.2～107.9        | 99.1～107.4 | 100.8～108.1 |
| 含有率(%) | 93～107              | 104.4              | 103.4      | 103.3       |

###### < 無包装時の安定性 >

| 検体                                          | 性状                 | 硬度(kg) | 溶出試験(%)<br>(規格：80%以上) | 定量 <sup>注4)</sup><br>(%) |
|---------------------------------------------|--------------------|--------|-----------------------|--------------------------|
| 試験開始時                                       | 白色のフィルムコーティング錠であった | 6.6    | 101.9～109.2           | 100                      |
| 40 $^{\circ}$ C<br>3ヵ月 <sup>注1)</sup>       | 白色のフィルムコーティング錠であった | 7.3    | 95.1～105.4            | 102.7                    |
| 25 $^{\circ}$ C・75%RH<br>3ヵ月 <sup>注2)</sup> | 白色のフィルムコーティング錠であった | 5.0    | 101.2～104.6           | 103.7                    |
| 60万1x・hr <sup>注3)</sup>                     | 白色のフィルムコーティング錠であった | 5.6    | 103.4～108.4           | 99.4                     |

注1) 遮光気密瓶で保管した。

注2) 遮光開放瓶で保管した。

注3) 透明気密容器で保管した。

注4) 試験開始時を100とした残存率で示した。

###### < 粉碎時の安定性 >

| 検体                             | 性状        | 定量 <sup>注1)</sup> (%) |
|--------------------------------|-----------|-----------------------|
| 試験開始時                          | 白色の粉末であった | —                     |
| 25 $^{\circ}$ C 75%RH 遮光開放 2週間 | 白色の粉末であった | 98.4                  |
| 25 $^{\circ}$ C 75%RH 遮光開放 4週間 | 白色の粉末であった | 97.9                  |

注1) 試験開始時を100とした残存率で示した。

##### ● ドルナリン錠 40 $\mu$ g

###### < 加速試験 >

保存条件：アルミ袋包装、40 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C、75 $\pm$ 5%RH

| 試験項目   | 規格              | 試験開始時               | 3ヶ月       | 6か月        |
|--------|-----------------|---------------------|-----------|------------|
| 性状     | 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であった | 同左        | 同左         |
| 溶出率(%) | 85以上            | 99.4～105.2          | 94.6～99.2 | 93.2～104.6 |
| 含有率(%) | 93～107          | 102.2               | 101.7     | 101.6      |

< 無包装時の安定性 >

| 検体                                | 性状                          | 硬度 (kg) | 溶出試験 (%)<br>(規格 : 85% 以上) | 定量 <sup>注 4)</sup><br>(%) |
|-----------------------------------|-----------------------------|---------|---------------------------|---------------------------|
| 試験開始時                             | 淡橙色のフィルムコーティング錠であった         | 6.1     | 105.5~109.8               | 100                       |
| 40℃<br>3 ヶ月 <sup>注 1)</sup>       | 淡橙色のフィルムコーティング錠であった         | 6.3     | 100.3~102.8               | 101.8                     |
| 25℃・75%RH<br>3 ヶ月 <sup>注 2)</sup> | 淡橙色のフィルムコーティング錠であった         | 5.4     | 101.0~104.0               | 102.1                     |
| 60 万 l x・hr <sup>注 3)</sup>       | わずかに退色した淡橙色のフィルムコーティング錠であった | 5.4     | 106.0~109.4               | 99.0                      |

注 1) 遮光気密瓶で保管した。

注 2) 遮光開放瓶で保管した。

注 3) 透明気密容器で保管した。

注 4) 試験開始時を 100 とした残存率で示した。

< 粉碎時の安定性 >

| 検体                   | 性状                   | 定量 <sup>注 1)</sup> (%) |
|----------------------|----------------------|------------------------|
| 試験開始時                | ごく薄い赤味を帯びた黄白色の粉末であった | —                      |
| 25℃ 75% RH 遮光開放 2 週間 | ごく薄い赤味を帯びた黄白色の粉末であった | 98.6                   |
| 25℃ 75% RH 遮光開放 4 週間 | ごく薄い赤味を帯びた黄白色の粉末であった | 98.2                   |

注 1) 試験開始時を 100 とした残存率で示した。

4－5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

4－6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

#### 4－7. 溶出性<sup>9)10)</sup>

##### (1) 溶出挙動

###### ● ドルナリン錠 20 $\mu$ g

ドルナリン錠 20  $\mu$ g につき、標準製剤を対照として、品質再評価（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 日付 薬食審査発第 1125004 号）で指定された 4 種類の試験液を用いて溶出試験を実施した。

##### 1. 試験条件

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：

試験液温：37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C

試験液量：900mL

試験液：

＜回転数：毎分 50 回転＞

- ・日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH1.2)
- ・0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.0)
- ・日本薬局方溶出試験第 2 液 (pH6.8)
- ・日本薬局方精製水 (水)

ベッセル数：各 6 ベッセル

試験時間：通常、pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。但し、標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で試験を終了することができる。

測定方法：液体クロマトグラフィー

## 2. 試験結果

試験製剤：ドルナリン錠  $20\mu\text{g}$

標準製剤：フィルムコーティング錠、ペラプロストナトリウムを  $20\mu\text{g}$  含有

判定基準：「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)」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号)」に基づく

### 1) pH1.2、50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。

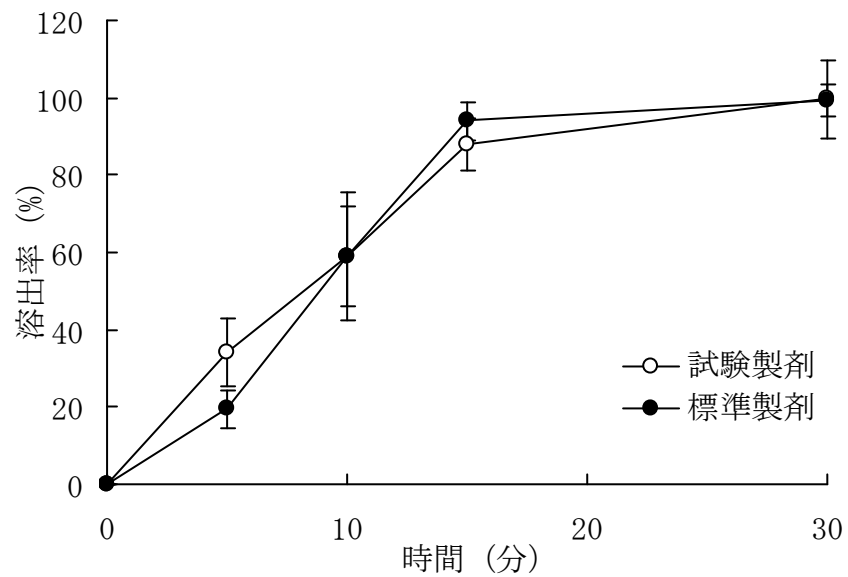


図 1 溶出曲線 (pH1.2、50rpm)

### 2) pH4.0、50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。

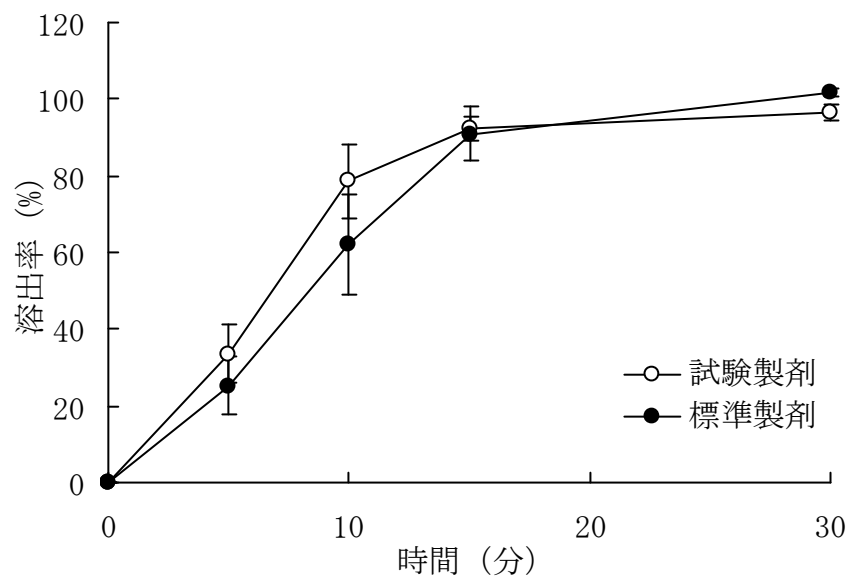


図 2 溶出曲線 (pH4.0、50rpm)

3) pH6.8、50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

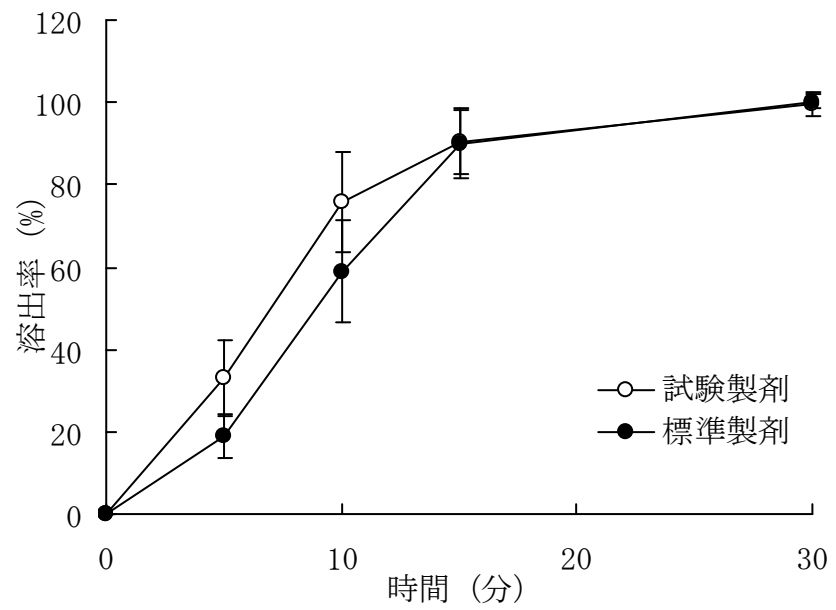


図 3 溶出曲線 (pH6.8、50rpm)

4) 水、50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

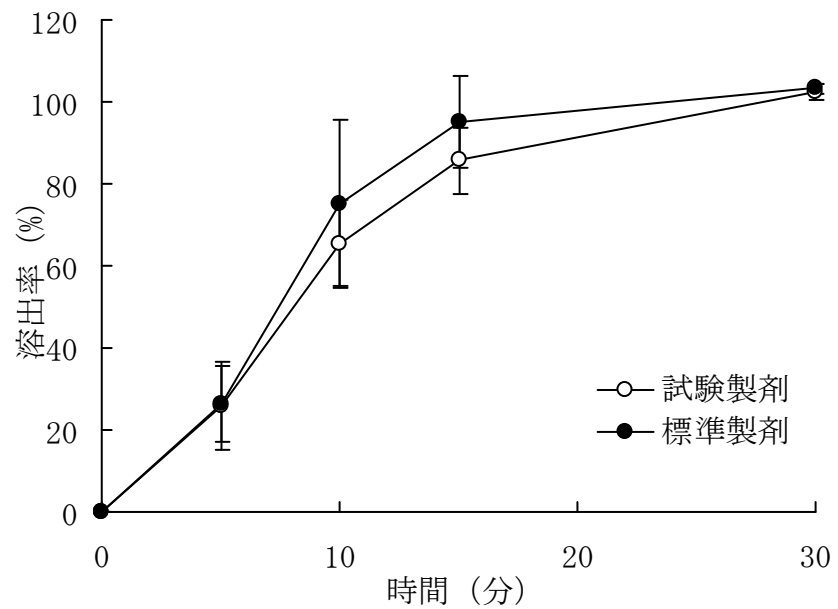


図 4 溶出曲線 (水、50rpm)

ドルナリン錠 20  $\mu$ g の溶出挙動の同等性

| 試験条件 |       |       |          | 標準製剤      | ドルナリン錠 20 $\mu$ g | 判定  |
|------|-------|-------|----------|-----------|-------------------|-----|
| 方法   | 回転数   | 試験液   | 採取時間 (分) | 平均溶出率 (%) | 平均溶出率 (%)         |     |
| パドル法 | 50 回転 | pH1.2 | 15       | 93.9      | 88.1              | 範囲内 |
|      |       | pH4.0 | 15       | 91.0      | 92.3              | 範囲内 |
|      |       | pH6.8 | 15       | 89.7      | 90.6              | 範囲内 |
|      |       | 水     | 15       | 95.3      | 85.8              | 範囲内 |

溶出試験の結果より試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、試験製剤は全ての溶出条件において基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

●ドルナリン錠 40  $\mu$ g

ドルナリン錠 40  $\mu$ g につき、品質再評価（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 17 年 10 月 13 日付 薬食審査発第 1013005 号）で指定された 4 種類の試験液を用いて溶出試験を実施した。

1. 試験条件

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：

試験液温：37 $\pm$ 0.5℃

試験液量：900mL

試験液：

<回転数：毎分 50 回転>

- ・日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH1.2)
- ・0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.0)
- ・日本薬局方溶出試験第 2 液 (pH6.8)
- ・日本薬局方精製水 (水)

ベッセル数：各 6 ベッセル

試験時間：通常、pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。但し、標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で試験を終了することができる。

測定方法：液体クロマトグラフィー

## 2. 試験結果

### 1) pH1.2、50rpm

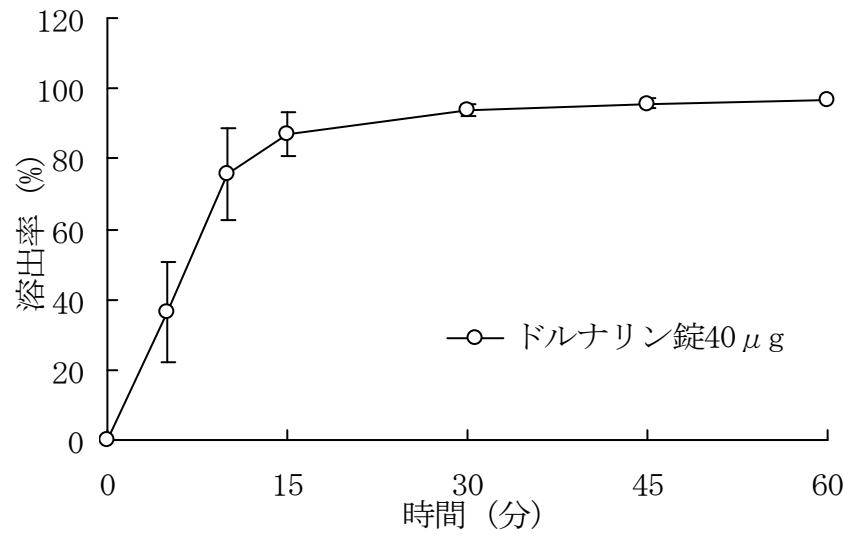


図 1 溶出曲線 (pH1.2、50rpm)

### 2) pH4.0、50rpm

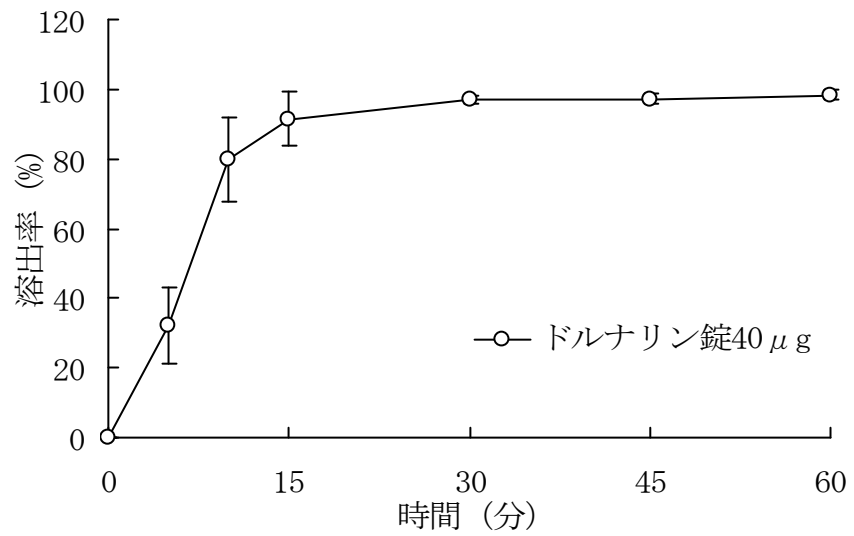


図 2 溶出曲線 (pH4.0、50rpm)

3) pH6.8、50rpm

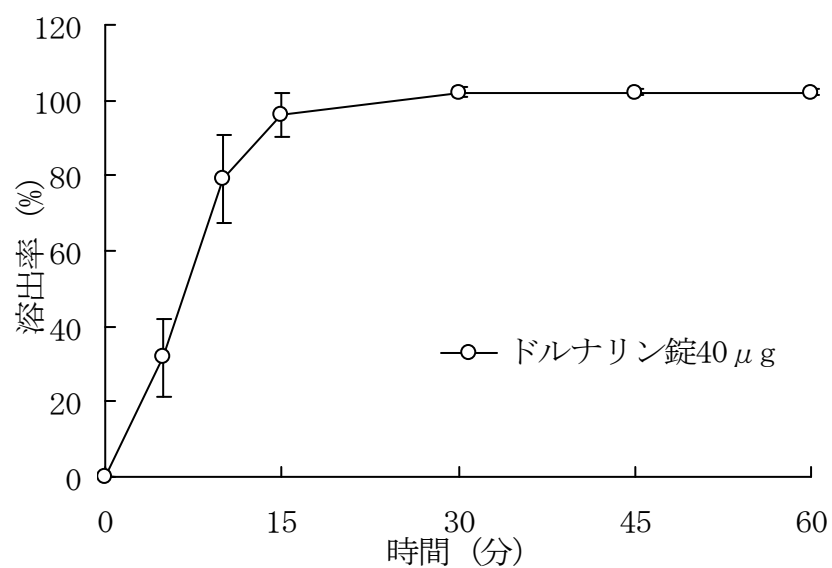


図 3 溶出曲線 (pH6.8、50rpm)

4) 水、50rpm

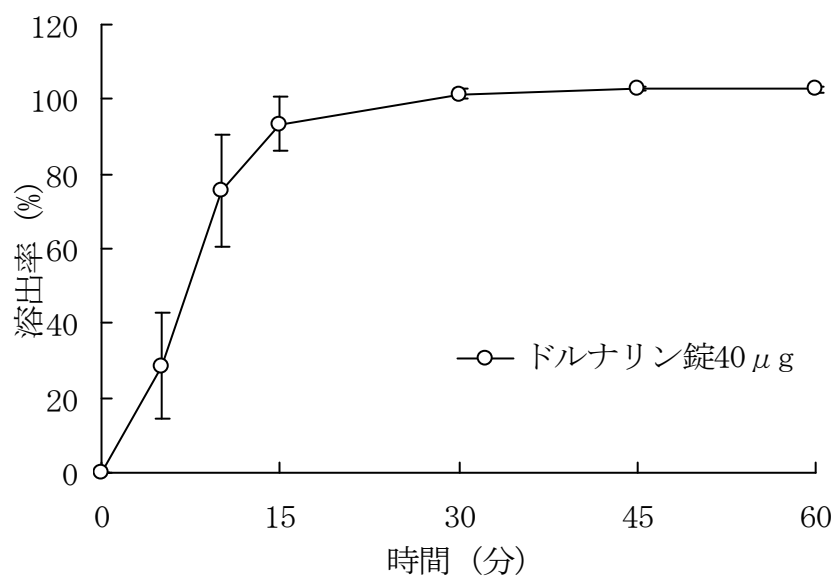


図 4 溶出曲線 (水、50rpm)

## (2) 公的溶出規格への適合

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたベラプロストナトリウム錠 20  $\mu$ g 及びベラプロストナトリウム錠 40  $\mu$ g の溶出規格に適合していることが確認されている。

#### 4－8. 生物学的試験法

該当しない

#### 4－9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 硫酸による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 薄層クロマトグラフィー

#### 4－10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

#### 4－11. 力価

該当しない

#### 4－12. 混入する可能性のある夾雑物性

該当資料なし

#### 4－13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

#### 4－14. その他

特になし

## 5. 治療に関する項目

### 5-1. 効能又は効果

- 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
- 原発性肺高血圧症

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

##### 原発性肺高血圧症

- (1) 原発性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。
- (2) 本剤は経口投与であるため、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状の改善が見られない場合は、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。

### 5-2. 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  $\mu$ 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。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

##### 原発性肺高血圧症

原発性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。

### 5-3. 臨床成績

#### ①臨床データパッケージ

該当資料なし

#### 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）

該当しない

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

## 6. 薬効薬理に関する項目

### 6-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、サルボグレラート塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、アルプロスタジル、リマプロスト、エポプロステノールナトリウム 等

### 6-2. 薬理作用

#### ①作用部位・作用機序

血小板及び血管平滑筋の  $\text{PGI}_2$  受容体を介して、 $\text{PGI}_2$  と同様に ADP を活性化し、細胞 c-AMP 濃度上昇、 $\text{Ca}^{2+}$  流入抑制及び  $\text{TXA}_2$  生成抑制などにより抗血小板作用及び血管拡張作用などを示す。<sup>1)</sup>

#### 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

## 7. 薬物動態に関する項目

### 7-1. 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<sup>11)12)</sup>

##### ●ドルナリン錠20 $\mu$ g

健康成人男子に本剤2錠を絶食単回経口投与したときのT<sub>max</sub>は約0.6時間であった。  
(n=27)

##### ●ドルナリン錠40 $\mu$ g

健康成人男子に本剤1錠を絶食単回経口投与したときのT<sub>max</sub>は約0.5時間であった。  
(n=30)

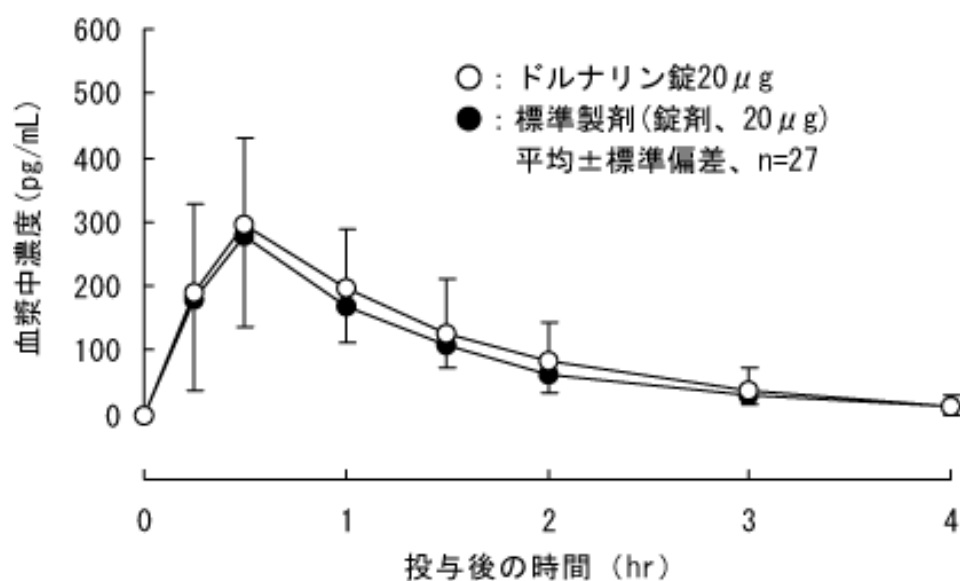
#### ③臨床試験で確認された血中濃度<sup>11)12)</sup>

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号別添)

##### ●ドルナリン錠20 $\mu$ g

ドルナリン錠20 $\mu$ g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 $\mu$ 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LC/MS/MS法にて測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C<sub>max</sub>)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。



<薬物動態パラメータ>

(n=27、平均±標準偏差)

|                         | 投与量<br>( $\mu$ g) | AUC <sub>0-4</sub><br>(pg·hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(pg/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|-------------------------|-------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ドルナリン錠20 $\mu$ g        | 40                | 424.9±217.3                      | 305.4±134.3                 | 0.6±0.2                  | 0.9±0.4                  |
| 標準製剤<br>(錠剤、20 $\mu$ g) | 40                | 372.9±135.7                      | 290.7±136.6                 | 0.6±0.3                  | 1.2±1.0                  |

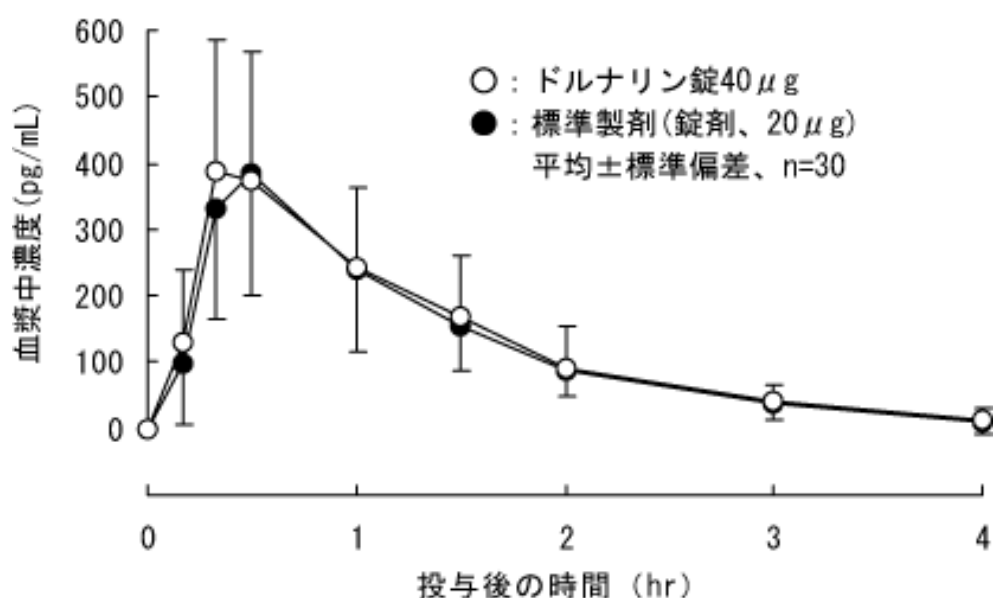
血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

< 同等性の判定結果 >

| 項 目                        | C <sub>max</sub>      | AUC <sub>0-4</sub>    |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 母平均の比                      | 1.05                  | 1.08                  |
| 90%信頼区間                    | log(0.90) ~ log(1.23) | log(0.95) ~ log(1.23) |
| 判定基準 log(0.80) ~ log(1.25) | 適合                    | 適合                    |

● ドルナリン錠 40  $\mu$ g

ドルナリン錠 40  $\mu$ g 1 錠と標準製剤 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 LC/MS/MS 法にて測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）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。



< 薬物動態パラメータ >

(n=30、平均 ± 標準偏差)

|                         | 投与量<br>( $\mu$ g) | AUC <sub>0-4</sub><br>(pg·hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(pg/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|-------------------------|-------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ドルナリン錠 40 $\mu$ g       | 40                | 532.6 ± 207.2                    | 435.7 ± 179.0               | 0.5 ± 0.2                | 1.0 ± 0.5                |
| 標準製剤<br>(錠剤、20 $\mu$ g) | 40                | 506.1 ± 176.3                    | 419.4 ± 178.8               | 0.5 ± 0.2                | 1.0 ± 0.6                |

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

< 同等性の判定結果 >

| 項 目                        | C <sub>max</sub>      | AUC <sub>0-4</sub>    |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 母平均の比                      | 1.03                  | 1.03                  |
| 90%信頼区間                    | log(0.89) ~ log(1.20) | log(0.94) ~ log(1.13) |
| 判定基準 log(0.80) ~ log(1.25) | 適合                    | 適合                    |

④中毒域

該当資料なし

⑤食事・併用薬の影響

「８．安全性（使用上の注意等）に関する項目 ７．相互作用」の項を参照のこと。

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

７－２．薬物速度論的パラメータ

①コンパートメントモデル

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

健康成人男子絶食単回経口投与

|                | ドルナリン錠 20 $\mu$ g (n=27) | ドルナリン錠 40 $\mu$ g (n=30) |
|----------------|--------------------------|--------------------------|
| 投与量 ( $\mu$ g) | 40                       | 40                       |
| Ke (/hr)       | 0.85 $\pm$ 0.31          | 0.91 $\pm$ 0.46          |

(平均値  $\pm$  標準偏差)

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<sup>13)</sup>

90%

７－３．吸収

該当資料なし

７－４．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

７－５．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

7－6. 排泄

①排泄部位及び経路

該当資料なし

②排泄率

該当資料なし

③排泄速度

該当資料なし

7－7. 透析等による除去率

該当資料なし

## 8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8－1. 警告内容とその理由

該当記載事項なし

### 8－2. 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、咯血、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）

### 8－3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「5. 治療に関する項目」を参照すること

### 8－4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「5. 治療に関する項目」を参照すること

### 8－5. 慎重投与内容とその理由

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〕

### 8－6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の有効成分は「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、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  $\mu$ 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。

## 8－7. 相互作用

### ① 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

### ② 併用注意とその理由（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<br>ワルファリン等<br>抗血小板剤<br>アスピリン<br>チクロピジン<br>等<br>血栓溶解剤<br>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 <sub>2</sub> 製剤<br>エポプロステノール<br>ベラプロスト <sup>注)</sup><br>エンドセリン受容体拮抗剤<br>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 $\mu$ g」、「ベラサス LA 錠 60 $\mu$ g」等との併用に注意すること。

## 8－8. 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（頻度不明）と初期症状

- (1) 出血傾向（脳出血、消化管出血、肺出血、眼底出血） 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 ショック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)、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 狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 心筋梗塞 心筋梗塞があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### ③その他の副作用

以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

|                    | 頻 度 不 明                                                                       |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 出血傾向 <sup>注)</sup> | 出血傾向、皮下出血、鼻出血                                                                 |
| 血液 <sup>注)</sup>   | 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 <sup>注)</sup>  | 発疹、湿疹、掻痒、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、胃潰瘍、嘔吐、胃障害、口渇、胸やけ、腹痛、上腹部痛、胃不快感                                     |
| 肝臓                 | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、A1-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、浮腫、疼痛、胸部不快感、関節痛、息苦しさ、耳鳴、倦怠感、発熱、熱感、発汗、冷汗、胸痛、背部痛、頸部痛、脱毛、咳嗽、筋痛、顎痛、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

該当資料なし

### ⑤基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### ⑥薬物アレルギーに対する注意及び試験法

8-8②(2)、③「過敏症」の項参照

## 8-9. 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]

## 8-10. 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]

## 8-11. 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(使用経験がない)。

## 8-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

## 8-13. 過量投与

該当記載事項なし

#### 8－14. 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）

#### 8－15. その他の注意

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。

#### 8－16. その他

該当記載事項なし

## 9. 非臨床試験に関する項目

### 9－1. 薬理試験

①薬効薬理試験（「6. 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

### 9－2. 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

## 10. 管理的事項に関する項目

### 10-1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）  
有効成分：毒薬

### 10-2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外装に表示の使用期限内に使用すること）

＜安定性試験結果の概要＞<sup>5) 7)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ドルナリン錠20 $\mu$ g及びドルナリン錠40 $\mu$ gは通常の市場流通下において安定であることが推測された。

### 10-3. 貯法・保存条件

室温保存

### 10-4. 薬剤取扱い上の注意点

#### ①薬局での取り扱いについて

ドルナリン錠40 $\mu$ g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。

#### ②薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照すること。

### 10-5. 承認条件等

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。

### 10-6. 包装

#### ●ドルナリン錠20 $\mu$ g

PTP包装：100錠（10錠×10）、1,200錠（10錠×120）  
210錠（21錠×10）、1,050錠（21錠×50）

バラ包装：500錠

#### ●ドルナリン錠40 $\mu$ g

PTP包装：100錠（10錠×10）

### 10-7. 容器の材質

#### ●ドルナリン錠20 $\mu$ g

PTP包装：ポリプロピレン、アルミニウム箔

バラ包装（袋）：ポリエチレン、アルミニウム箔

#### ●ドルナリン錠40 $\mu$ g

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

### 10-8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ドルナー錠20 $\mu$ g（東レ＝アステラス）、プロサイリン錠20（科研）

同 効 薬：チクロピジン塩酸塩製剤、シロスタゾール製剤、サルポグレラート塩酸塩製剤、クロピドグレル硫酸塩製剤、アルプロスタジル製剤、リマプロスト製剤、エポプロステノールナトリウム製剤 等

10－9. 国際誕生年月日

該当しない

10－10. 製造販売承認年月日及び承認番号

|           | ドルナリン錠 20 $\mu$ g | ドルナリン錠 40 $\mu$ g |
|-----------|-------------------|-------------------|
| 製造販売承認年月日 | 2002 年 3 月 12 日   | 2003 年 3 月 12 日   |
| 承認番号      | 21400AMZ00266000  | 21500AMZ00200000  |

10－11. 薬価基準収載年月日

- ドルナリン錠 20  $\mu$  g : 2002 年 7 月 5 日
- ドルナリン錠 40  $\mu$  g : 2003 年 7 月 4 日

10－12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

- 効能・効果追加 : 2011 年 1 月 13 日  
原発性肺高血圧症
- 用法・用量追加 : 2011 年 1 月 13 日  
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。

10－13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

品質再評価結果公示日 : 2005 年 10 月 13 日  
品質再評価結果の内容 : 薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

10－14. 再審査期間

該当しない

10－15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日付)による薬剤投与期間の制限をうけない。

10－16. 各種コード

| 販 売 名             | HOT 番号    | 厚生労働省薬価基準収載<br>医薬品コード | レセプト電算コード |
|-------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| ドルナリン錠 20 $\mu$ g | 114818301 | 3399005F1110          | 610463123 |
| ドルナリン錠 40 $\mu$ g | 115264701 | 3399005F2028          | 620000078 |

10－17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## 11. 文献

### 11- 1. 引用文献

- 1) 鷹野<sup>等</sup>：薬局，52 (6)，1699，2001
- 2) 日本公定書協会編：“医療用医薬品 品質情報集 No. 24”，2005
- 3) テバ製薬㈱社内資料（安定性試験）
- 4) テバ製薬工業㈱社内資料（安定性試験）
- 5) テバ製薬工業㈱社内資料（安定性試験）
- 6) テバ製薬工業㈱社内資料（安定性試験）
- 7) テバ製薬工業㈱社内資料（安定性試験）
- 8) テバ製薬工業㈱社内資料（安定性試験）
- 9) テバ製薬工業㈱社内資料（溶出試験）
- 10) テバ製薬工業㈱社内資料（溶出試験）
- 11) テバ製薬工業㈱社内資料（生物学的同等性試験）
- 12) テバ製薬工業㈱社内資料（生物学的同等性試験）
- 13) 岸本武利監修，改訂版，透析患者へのガイドブック，株式会社じほう，294-295，2003

### 11- 2. その他の参考文献

特になし

## 12. 参考資料

### 12－１．主な外国での発売状況

海外未発売

### 12－２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

## 13. 備考

### 13－１．その他の関連資料

特になし