

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(PGI₂)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 μ g「オーハラ」BERAPROST Na TABLETS 20 μ g「OHARA」

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中日局ベラプロストナトリウム 20 μ g を含有する。
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	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 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2013年6月21日(販売名変更による) 発売年月日：2002年7月5日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL https://www.ohara-ch.co.jp

本 IF は 2023 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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に審査・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。

X I 文献

- 1. 引用文献…………… 29
- 2. その他の参考文献…………… 30

X II 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況…………… 31
- 2. 海外における臨床支援情報…………… 31

X III 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…………… 32
- 2. その他の関連資料…………… 32

付表 …………… 33

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミントランスペプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
t _{1/2}	elimination half-life	半減期
t _{max}	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロスタサイクリン(PGI₂)は、1976年、Vaneらによって発見されたが、生体内では不安定であるため、生体内でも安定なPGI₂誘導体が開発された。

ベラプロストナトリウム(一般名)は、PGI₂誘導体であり、経口投与によって、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善が認められており、本邦では1992年に上市されている。

ベラプロストNa錠20 μ g「オーハラ」は、大原薬品工業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)(付表参照)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、2002年3月に承認を取得、2002年7月に上市した。

その後、原発性肺高血圧症の効能・効果、用法・用量の一部変更承認申請を行い、2010年3月に承認を取得した。さらに2013年6月に医療事故防止のための販売名変更を行った。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善、原発性肺高血圧症に有用である。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (2) 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、Ca²⁺流入抑制及びトロンボキサンA₂生成抑制等により抗血小板作用、血管拡張作用等を示す。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (3) 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. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 成分名、含量、屋号が両面印字された錠剤である。
- (2) 成分名、含量、屋号、GS1コードが表示されたPTPシートである。
- (3) 個装箱には、製品名カード、剤形イメージ、GS1コードの3つの製品情報が盛り込まれている。また、解体用ミシン目を設けることによって廃棄時の負担軽減に配慮している。

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、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

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 μ g 「オーハラ」

(2) 洋名

BERAPROST Na TABLETS 20 μ g 「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ベラプロストナトリウム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

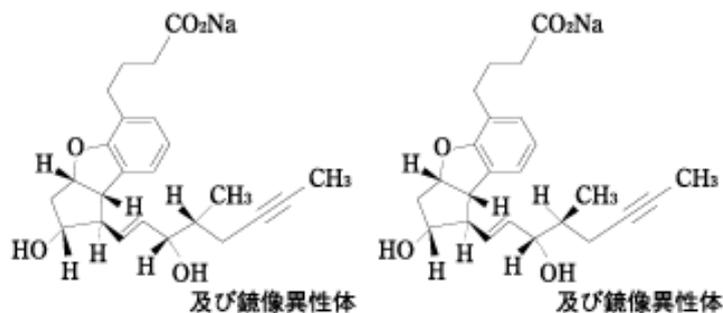
Beraprost Sodium（JAN）

Beraprost（INN）

(3) ステム

prost : prostaglandins(プロスタグランジン類)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

(1) 分子式 : C₂₄H₂₉NaO₅

(2) 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 命名法)

Monosodium (1*RS*, 2*RS*, 3*aSR*, 8*bSR*)-2, 3, 3*a*, 8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-
[(1*E*, 3*SR*, 4*SR*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta
[*b*]benzofuran-5-butanoate (IUPAC 命名法)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号 : OHK-4971

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	極めて溶けやすい
水	溶けやすい
エタノール(99.5)	溶けやすい

溶解度(37℃)¹⁾

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

本品は吸湿性である。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pK_a : 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

旋光度：本品の水溶液(1→200)は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

溶解後の安定性(37℃)

pH1.2	6時間は安定である。
pH4.0	6時間は安定である。
pH6.8	6時間は安定である。
水	6時間は安定である。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ベラプロストナトリウム」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

日局「ベラプロストナトリウム」による。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	性状	外形・サイズ		
		表面	裏面	側面
フィルムコーティング錠	白色 ～ 淡黄白色			
		直径：6.1mm 厚さ：2.7mm 質量：83 mg		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：ベラプロスト 20 オーハラ

(4) 製剤の物性^{2,3)}

崩壊試験 ²⁾ (min, n=3) ^{※1}	硬度 ³⁾ (kp, n=5) ^{※2}
5.0[2.9～6.6]	3.3

※1: 平均値[最小値～最大値] ※2: 平均値

(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

有効成分	1錠中日局ベラプロストナトリウム 20 μ g を含有
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

(1) 長期保存条件下での安定性試験⁴⁾

- 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニル及びアルミ箔)包装したものをポリプロピレン製袋に入れ封を施し、紙箱に入れた。

- 保存条件：25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)
- 保存期間：36 ヶ月
- 試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験、定量
- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃(±2℃)、 60%RH(±5%RH)	36 ヶ月	PTP 包装	全て変化なし。

(2) 加速条件下での安定性試験²⁾

- 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニル及びアルミ箔)包装したものをポリプロピレン製袋に入れ封を施し、紙箱に入れた。

- 保存条件：40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)
- 保存期間：6 ヶ月
- 試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、崩壊試験、定量
- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	保存形態	結果
40℃(±1℃)、 75%RH(±5%RH)	6 ヶ月	PTP 包装	全て変化なし。

(3) 無包装状態での安定性試験³⁾

無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、溶出試験、定量、硬度)を行った。

	試験条件	結果
湿度	25℃、60%RH、2 週間(遮光・開放)	全て変化なし。
光	総照射量 60 万 lx・hr(開放)	硬度低下(規格内)。その他は変化なし。

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)

該当しない

9. 溶出性

(1) 日局溶出試験⁵⁾

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により、試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 水

試験結果：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(30 分間の溶出率が 85%以上)に適合した。

時間	溶出率※(最小値～最大値)
30 分	96.0%(93.0～98.5%)

※:3Lot 平均値

(2) 品質再評価における溶出挙動の同等性⁶⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審 786 号)における溶出挙動の同等性の判定に従い比較検討した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37℃±0.5℃

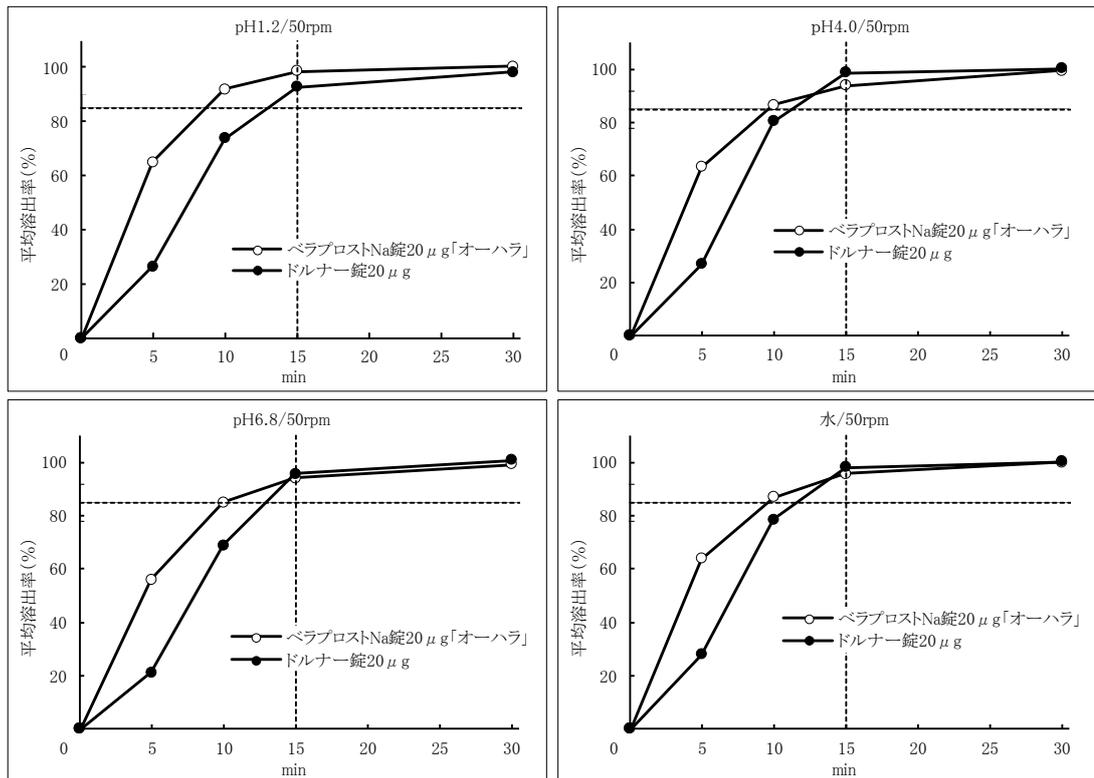
試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。これによりベラプロスト Na 錠 20 μg「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤(ドルナー錠 20 μg)と同等であると判定された。

表 溶出挙動における同等性

試験条件	判定 時点 (分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定	
		試験製剤	ドルナー錠 20 μ g			
50rpm	pH1.2	15	98.5	92.7	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	pH4.0	15	93.7	98.6	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	pH6.8	15	94.1	95.5	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	水	15	95.6	98.1	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等

(n=6)

(溶出曲線)



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液
pH6.8=日本薬局方リン酸塩緩衝液(1→2)

pH4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
水=日本薬局方精製水

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

(PTP) 100錠(10錠×10×1袋)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装: ポリ塩化ビニル、アルミ箔、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

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 μ gを3回に分けて食後に経口投与する。

〈原発性肺高血圧症〉

通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日60 μ gを3回に分けて食後に経口投与することから開始し、症状(副作用)を十分観察しながら漸次増量する。増量する場合には、投与回数を1日3~4回とし、最高用量を1日180 μ gとする。

(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

〈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⁷⁾。

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

プロスタグランジン類縁体

アルプロスタジル(PGE₁)、リマプロストアルファデクス(PGE₁誘導体)、エポプロステノール(PGI₂)、トレプロスチニル(PGI₂誘導体)、セレキシバグ(IP受容体作動薬)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

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、Ca²⁺流入抑制及びトロンボキサンA₂生成抑制等により抗血小板作用、血管拡張作用等を示す^{8~12)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗血小板効果

- 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^{13,14)}。
- 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^{8,15)} (*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¹⁶⁾。
- 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¹⁷⁾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¹⁶⁾。
- ③ K⁺、PGF_{2α}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^{18~20)} (*in vitro*)、イヌの各種臓器血管の血流を増加させる⁹⁾。

3) 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¹⁹⁾ (*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²¹⁾。

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^{10, 22)}。

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²³⁾。

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^{19, 24)}。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¹⁹⁾。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¹⁹⁾。

(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

1) 単回投与

健康成人にベラプロストナトリウム100 μg ^{注)}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²⁵⁾。

C_{\max} (pg/mL)	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (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 μg 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った²⁶⁾。

C_{\max} (pg/mL)	t_{\max} (h)	AUC ₀₋₆ (pg·h/mL)
228.4±94.6	1.3±0.6	462±144

n=12、平均値±SD

なお、健康成人にベラプロストナトリウム徐放錠(120 μg 又は180 μg)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った²⁷⁾。

ベラプロスト ナトリウム徐放錠 投与量	C_{\max} (pg/mL)	t_{\max} (h)	AUC ₀₋₄₈ (pg·h/mL)	MRT ₀₋₄₈ (h)
120 μg (n=12)	178.5±74.3	3.2±1.0	1076±322	8.4±2.7
180 μg (n=12)	264.5±112.9	3.9±1.1	1989±847	10.7±1.6

平均値±SD

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 μg 、原発性肺高血圧症では1日60～180 μg である。

2) 反復投与

健康成人にベラプロストナトリウム50 μg ^{注)}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²⁸⁾。

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 μg 、原発性肺高血圧症では1日60～180 μg である。

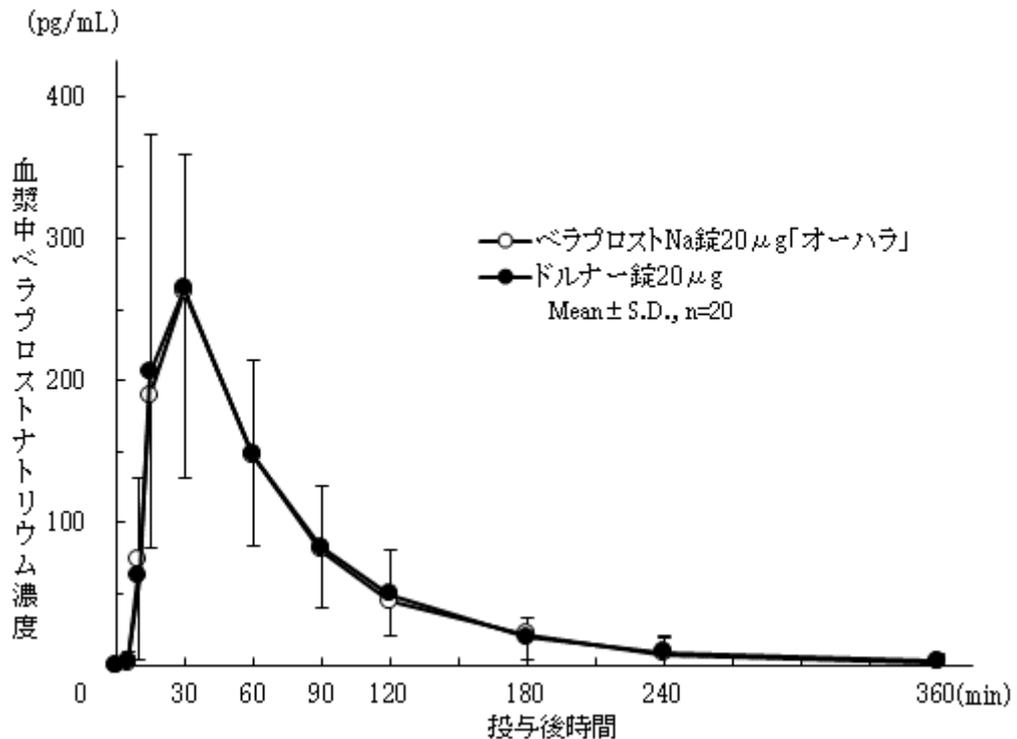
3) 生物学的同等性試験²⁹⁾

ベラプロストNa錠20 μ g「オーハラ」とドルナー錠20 μ gを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ベラプロストナトリウムとして20 μ 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、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→360} (pg・min/mL)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2}$ (min)
ベラプロスト Na 錠 20 μ g「オーハラ」	20	19086.87 \pm 8171.53	284.42 \pm 125.03	27.0 \pm 10.4	60.3 \pm 36.3
ドルナー錠 20 μ g	20	19595.09 \pm 8261.76	310.24 \pm 132.66	26.3 \pm 10.7	53.8 \pm 23.9

(平均値 \pm S.D.)



血漿中ベラプロストナトリウム濃度の推移

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、血液の採取回数・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

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 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

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²⁹⁾

健康成人男子単回投与

投与量	20 μ g (n=20)
Ke1 (/hr)	0.001 \pm 0.00

(平均値 \pm S. D.)

(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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (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³⁰⁾ (*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^{25,31)}。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³²⁾ (*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³²⁾ (*in vitro*)。

(2) 代謝に関する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

「VIII. 薬物動態に関する項目 6. 代謝 (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^{注)}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²⁵⁾。

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

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 AUC₀₋₂₄ が増加する傾向が認められた³³⁾。

	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (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*	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*	682.83 ± 189.27

Scr : 血清クレアチニン

n=8 (※ : n=7)、平均値 ± SD

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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 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. 治療に関する項目 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 μ g」、「ベラサス LA 錠 60 μ 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 μ g」、「ベラサス LA 錠 60 μ g」から本剤へ切り替える場合には、「ケアロード LA 錠 60 μ g」、「ベラサス LA 錠 60 μ g」の最終投与時から12時間以上が経過した後に、本剤をベラプロストナトリウムとして原則1日60 μ gを3回に分けて食後に経口投与することから開始すること。また、「ケアロード LA 錠 60 μ g」、「ベラサス LA 錠 60 μ g」と同用量の本剤に切り替えると、過量投与になるおそれがあるため注意すること。[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

9.1 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 合併症・既往歴等のある患者

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

暴露量(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

10.2 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 抗血小板剤 アスピリン チクロピジン 等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ 等	出血傾向を助長すること がある。	相互に作用を増強するこ とがある。
プロスタグランジン I ₂ 製剤 エポプロステノール ベラプロスト ^{注)} エンドセリン受容体拮抗剤 ボセンタン	血圧低下を助長するおそ れがあるので、血圧を十分 に観察すること。	相互に作用を増強するこ とが考えられる。

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

8. 副作用

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
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、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、ALP 上昇	黄疸
腎臓		BUN 上昇	血尿	頻尿
循環器系	顔面潮紅	ほてり、のぼせ	動悸、潮紅	血圧低下、頻脈
その他		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

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>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。</p>
--

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 μ g投与したとき、副作用発現頻度が高くなるとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 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 μ g「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ベラプロストナトリウム 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
- ・ 患者用指導箋：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：[普通錠]

ドルナー錠20 μ g、プロサイリン錠20

[徐放錠]

ケアロードLA錠60 μ g、ベラサスLa錠60 μ 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

[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

1992年1月21日

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

履歴	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
旧販売名 ベルラー錠 20 μ g	2002年3月15日	21400AMZ00422000	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 μ g「オーハラ」	2013年2月15日	22500AMX00465000	2013年6月21日	2013年6月21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

追加年月日：2010年3月19日

追加内容

【効能・効果】

○原発性肺高血圧症

【用法・用量】

○原発性肺高血圧症

通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日60 μ gを3回に分けて食後に経口投与することから開始し、症状(副作用)を十分観察しながら漸次増量する。増量する場合には、投与回数を1日3~4回とし、最高用量を1日180 μ gとする。

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
ベラプロストNa錠 20 μ g「オーハラ」	114813801	3399005F1013	621481301

14. 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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集 No. 24(薬事日報社) p159 (2005)
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 加速試験(2000年)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 苛酷試験(2006年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期保存試験(2019年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 第十六改正日本方適合性確認について(2011年)
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 品質再評価における溶出挙動の同等性(2004年)
- 7) 国枝武義 他: 臨牀と研究. 1997; 74(10): 2611-2629
- 8) Nishio, S. et al.: Japan. J. Pharmacol. 1988; 47(1): 1-10
- 9) 西尾伸太郎 他: 日本薬理学雑誌. 1989; 94(6): 351-361
- 10) Umetsu, T. et al.: Japan. J. Pharmacol. 1987; 43(1): 81-90
- 11) Umetsu, T. et al.: Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 1989; 39(1): 68-73
- 12) Kajikawa, N. et al.: Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 1989; 39(4): 495-499
- 13) 勝村達喜 他: 新薬と臨牀. 1989; 38(9): 1401-1406
- 14) 池田康夫 他: 現代医療. 1992; 24(特): 141-146
- 15) 安納重康 他: 血栓と循環. 2001; 9(3): 298-302
- 16) 木村忠広 他: 脈管学. 1992; 32(4): 327-331
- 17) 勝村達喜 他: 血管. 1989; 12(4): 195-199
- 18) Akiba, T. et al.: Br. J. Pharmacol. 1986; 89(4): 703-711
- 19) 車谷元 他: 血栓と循環. 1999; 7(2): 185-196
- 20) 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))
- 21) Murai, T. et al.: Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 1989; 39(8): 856-859
- 22) 平野哲也 他: 日本血栓止血学会誌. 1990; 1(2): 94-105
- 23) Nishio, S. et al.: Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 1989; 64(3): 381-393
- 24) 結城秀樹 他: 血栓と循環. 2001; 9(3): 293-297
- 25) 加藤隆一 他: 臨牀薬理. 1989; 20(3): 515-527
- 26) 健康成人男子における第I相臨牀試験(多回投与試験)(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)
- 27) 健康成人男子における第I相臨牀試験(単回投与試験)(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)
- 28) 加藤隆一 他: 臨牀薬理. 1989; 20(3): 529-539
- 29) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(2000年)

- 30) 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))
- 31) 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、申請資料概要へ. 1. (8). 1))
- 32) Fukazawa, T. et al. : 薬学雑誌. 2008 ; 128(10) : 1459-1465
- 33) 製造販売後臨床試験の概要(ドルナー錠/プロサイリン錠：2012年12月19日承認、再審査報告書)
- 34) 大原薬品工業株式会社 社内資料：粉碎後の安定性試験(2006年)
- 35) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(2000年)

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

本剤は海外では発売されていない。

尚、ベラプロストナトリウム製剤としては海外で販売されている。

(2024年2月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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。

(掲載根拠：「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する Q&A について(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課)

(1) 粉碎³⁴⁾

粉碎品について保存し、安定性試験(性状、定量)を行った。

試験条件	結果
25°C、60%RH、2週間(遮光・開放)	全て変化なし。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性³⁵⁾

試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサー内に試料1錠を入れ、約55°Cの温湯20mLをディスペンサーに吸い取り、筒先の蓋をしてディスペンサーを90度横転(15往復)させてかき混ぜた後、崩壊・懸濁の状態を観察した。

なお、5分後に崩壊・懸濁しない場合は、更に5分間放置した後の崩壊・懸濁の状態を観察した。

また、10分以内に崩壊・懸濁しない場合は、錠剤を破砕した後に注射器内に入れ、同様に操作した。

[通過性試験]

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、経管栄養チューブの注入端より2~3mL/秒の速度で注入し、チューブ(サイズ；8フレンチ)の通過性を確認した。

なお、8フレンチのチューブを通過しない場合は、18フレンチのチューブを用いて同様に通過性を確認した。

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	5分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ(8フレンチ)を通過した。	適1

2. その他の関連資料

特になし

付表

平成 11 年 4 月 8 日医薬発第 481 号「医薬品の承認申請について」*

別表 1 及び別表 2-(1) 医療用医薬品より改変

※注 平成 12 年 4 月 1 日から平成 17 年 3 月 31 日の間に申請した医薬品に適用された。

添付資料の内容		新有効成分含有 製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係 る医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の 経緯及び外国に おける使用状況 等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○添付 ×添付不要 △個々の医薬品により判断される。

*本通知は平成 17 年 3 月 31 日 薬食発 0331015 号により改正された。