

添付文書（案）

★★★★年★★月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87219

承認番号	★★★★★★★★★★
薬価収載	★★★★年★★月
販売開始	★★★★年★★月
国際誕生	1992年 1月

経口プロスタサイクリン（PGI<sub>2</sub>）誘導体徐放性製剤

劇薬、指定医薬品、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

# ケアロード<sup>®</sup> LA錠 60μg

ベラプロストナトリウム徐放錠

## CARELOAD<sup>®</sup> LA Tablets 60 μg

貯法：遮光、室温保存  
使用期限：ケース等に表示

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】




- (1) 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、喀血、眼底出血等）[出血を増大するおそれがある。]
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

有効成分（1錠中）	添加物
ベラプロスト ナトリウム 60 μg	ポリエチレンオキシド 5000K、マクロゴール 6000、L-グルタミン酸、ステアリン酸マグネシウム

#### 2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
素錠	白色～ 黄みの白色				TR60
		直径	厚さ	重量	
		7.0mm	2.9mm	120mg	

## 【効能・効果】

### 肺動脈性肺高血圧症

#### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。
- (2) 肺高血圧症の WHO 機能分類クラスIV<sup>※</sup>の患者における有効性・安全性は確立していない。また、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みられない場合は、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。

※ WHO 機能分類は NYHA (New York Heart Association) 心機能分類を肺高血圧症に準用したものである。[末尾の「参考」の項参照]

## 【用法・用量】

通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日 120 $\mu$ g を2回に分けて朝夕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。

なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日 360 $\mu$ g までとし、2回に分けて朝夕食後に経口投与する。

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

肺動脈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。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (2) 月経期間中の患者 [出血傾向を助長するおそれがある。]
- (3) 出血傾向並びにその素因のある患者 [出血傾向を助長するおそれがある。]

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の有効成分は「ドルナー錠 20 $\mu$ g」、「プロサイリン錠 20」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。
- (2) 本剤から「ドルナー錠 20 $\mu$ g」、「プロサイリン錠 20」へ切り替える場合には、本剤最終投与時から12時間以上が経過した後に、「ドルナー錠 20 $\mu$ g」、「プロサイリン錠 20」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、本剤と同用量の「ドルナー錠 20 $\mu$ g」、「プロサイリン錠 20」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。（「薬物動態」の項参照）

### 3. 相互作用

#### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリン 等 抗血小板剤 アスピリン チクロピジン 等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ 等	出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	相互に作用を増強することがある。
プロスタグランジン <sub>2</sub> 製剤 エポプロステノール ベラプロスト <sup>注1)</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1) 同一有効成分を含有する「ドルナー錠 20 $\mu$ g」、「プロサイリン錠 20」等との併用に注意すること。

### 4. 副作用

肺高血圧症の臨床試験において総症例 46 例中、45 例（97.8%）に 271 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛 34 例（73.9%）、顔面潮紅 31 例（67.4%）、ほてり 26 例（56.5%）、嘔気 13 例（28.3%）、倦怠感 13 例（28.3%）、下痢 10 例（21.7%）、動悸 8 例（17.4%）、腹痛 8 例（17.4%）等であった。（承認時）

#### (1) 重大な副作用

- 1) **出血傾向** [脳出血（頻度不明<sup>注2)</sup>）、消化管出血（頻度不明<sup>注2)</sup>）、肺出血（頻度不明<sup>注2)</sup>）、眼底出血（頻度不明<sup>注2)</sup>]: 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**（頻度不明<sup>注2)</sup>): 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**（頻度不明<sup>注2)</sup>): 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **肝機能障害**（頻度不明<sup>注2)</sup>): 黄疸や著しい AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **狭心症**（頻度不明<sup>注2)</sup>): 狭心症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **心筋梗塞**（頻度不明<sup>注2)</sup>): 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。

## (2) 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。

	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
出血傾向 <sup>注3)</sup>		出血傾向、皮下出血、鼻出血	
血液 <sup>注3)</sup>		白血球減少、白血球増多、血小板減少	貧血、好酸球増多
過敏症 <sup>注3)</sup>		掻痒	発疹、湿疹、紅斑
精神・神経系	頭痛、ふらつき、不眠	眠気、めまい、立ちくらみ、もうろう状態、浮遊感、しびれ感	
消化器系	嘔気、下痢、腹痛、胃不快感、嘔吐	上腹部痛、食欲不振	胃潰瘍、胃障害、口渇、胸やけ
肝臓		ALT (GPT) 上昇	黄疸、AST (GOT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、A1-P 上昇
腎臓		血尿	頻尿、BUN 上昇
循環器系	顔面潮紅、ほてり、動悸	血圧低下、潮紅、頻脈	のぼせ
その他	倦怠感、浮腫、疼痛	胸部不快感、胸痛、息苦しさ、関節痛、筋痛、顎痛、頸部痛、耳鳴、発熱、熱感、発汗、冷汗	脱毛、咳嗽、背部痛、トリグリセライド上昇

注 2) 本剤投与では認められていないが、同一有効成分を含有する「ドルナー錠 20 $\mu$ g」、「プロサイリン錠 20」の投与で認められた副作用。

注 3) 異常が認められた場合には投与を中止すること。

## 5. 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。]

## 6. 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。]

## 7. 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. 適用上の注意

(1) **服用時**：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。[割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。]

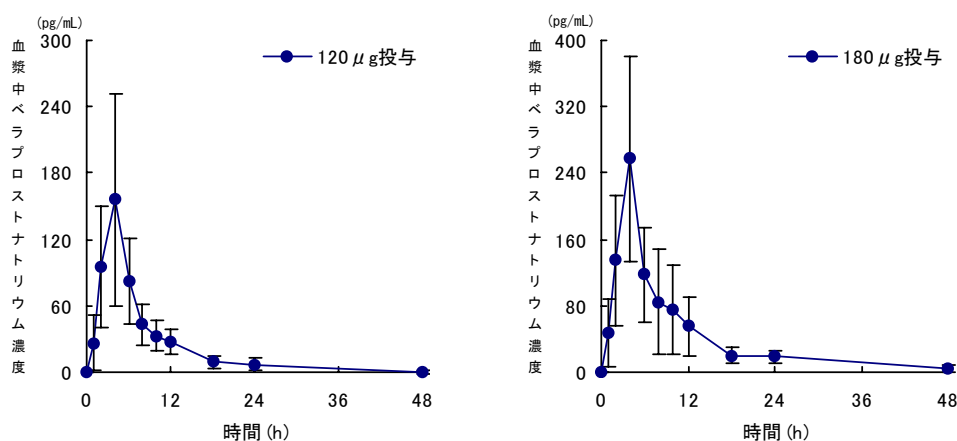
(2) **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 単回投与

健康成人に本剤 120 $\mu$ g 又は 180 $\mu$ 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った<sup>1)</sup>。



投与量	薬物動態パラメーター (平均値±SD)			
	$C_{max}$ (pg/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-48}$ (pg·h/mL)	$MRT_{0-48}$ (h)
本剤 120 $\mu$ g (n=12)	178.5±74.3	3.2±1.0	1076±322	8.38±2.69
本剤 180 $\mu$ g (n=12)	264.5±112.9	3.9±1.1	1989±847	10.70±1.60

健康成人に「ドルナー錠 20 $\mu$ g」又は「プロサイリン錠 20」40 $\mu$ 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った<sup>2)</sup>。

投与量	薬物動態パラメーター (平均値±SD)		
	$C_{max}$ (pg/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-6}$ (pg·h/mL)
ドルナー錠、プロサイリン錠 40 $\mu$ g (n=12)	228.4±94.6	1.3±0.6	462±144

#### (2) 反復投与

健康成人に本剤 240 $\mu$ g を朝夕食後 2 回に分けて 7 日間経口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。血漿中濃度は投与 3 日目に定常状態に達し、蓄積性は認められなかった<sup>2)</sup>。

1 日用量	投与日	薬物動態パラメーター (平均値±SD)		
		$C_{max}$ (pg/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-12}$ (pg·h/mL)
240 $\mu$ g (n=12)	1 日目	170.4±63.1	4.2±2.6	810±295
	7 日目	214.7±89.1	3.0±1.0	1225±343

## 2. 代謝

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、グルクロン酸包合により代謝された<sup>3)</sup>。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 (*in vitro*)、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 (*in vitro*)<sup>4)</sup>。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 (*in vitro*)<sup>4)</sup>、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 (*in vitro*)<sup>4)</sup>。

## 3. 排泄

健康成人に本剤 120μg 又は 180μg を食後経口単回投与したとき、48 時間後までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ 0.87%、0.93%であった。

### 【臨床成績】

原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者 44 例に対し、本剤の 1 日用量を 1 週目は 120μg、2 週目は 240μg、3 週目以降は 360μg として、1 日 2 回、朝夕食後に計 12 週間投与したとき、0 週に対する 12 週又は投与中止時の 6 分間歩行距離、平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数の差は以下のとおりであった。

解析対象	基本統計量	6 分間歩行距離 (m)		
		測定時期		0 週に対する 12 週 又は中止時の差
		0 週	12 週又は中止時	
全症例 (n=44)	平均値±SD 95%信頼区間	402.1±124.6 [364.2, 440.0]	435.6±121.0 [398.8, 472.4]	33.4±66.0 [13.4, 53.5]
PPH (n=25)	平均値±SD 95%信頼区間	428.2±119.3 [378.9, 477.4]	442.6±123.4 [391.6, 493.5]	14.4±49.8 [-6.2, 35.0]
CPH (n=19)	平均値±SD 95%信頼区間	367.9±126.3 [307.0, 428.8]	426.4±120.5 [368.3, 484.5]	58.5±77.0 [21.4, 95.6]

解析対象	基本統計量	平均肺動脈圧 (mmHg)				
		測定時期			0 週に対する差	
		投与開始前	投与終了後	投与終了後 又は中止時	投与終了後	投与終了後 又は中止時
全症例	例数	44	36	39	36	39
	平均値±SD	46.8±14.2	43.0±14.1	44.0±14.3	-3.3±5.4	-2.8±5.5
	95%信頼区間	[42.5, 51.1]	[38.2, 47.8]	[39.3, 48.6]	[-5.1, -1.5]	[-4.6, -1.0]
PPH	例数	25	22	24	22	24
	平均値±SD	52.6±14.4	48.7±13.3	49.5±13.5	-2.5±6.1	-2.2±6.0
	95%信頼区間	[46.6, 58.5]	[42.8, 54.6]	[43.8, 55.3]	[-5.2, 0.2]	[-4.7, 0.4]
CPH	例数	19	14	15	14	15
	平均値±SD	39.2±9.7	33.9±10.4	35.1±10.9	-4.6±4.0	-3.9±4.7
	95%信頼区間	[34.5, 43.9]	[27.9, 39.9]	[29.0, 41.1]	[-6.9, -2.2]	[-6.5, -1.2]

解析対象	基本統計量	肺血管抵抗係数(mmHg/L・min・m <sup>2</sup> )				
		測定時期			0週に対する差	
		投与開始前	投与終了後	投与終了後 又は中止時	投与終了後	投与終了後 又は中止時
全症例	例数	41	34	37	33	36
	平均値±SD	15.0±7.6	12.4±6.5	13.3±7.6	-1.4±3.6	-1.2±3.9
	95%信頼区間	[12.6, 17.4]	[10.1, 14.6]	[10.8, 15.8]	[-2.6, -0.1]	[-2.5, 0.1]
PPH	例数	23	20	22	20	22
	平均値±SD	17.7±7.6	15.0±6.6	16.0±7.9	-1.0±3.0	-1.2±3.1
	95%信頼区間	[14.4, 20.9]	[11.9, 18.1]	[12.5, 19.5]	[-2.4, 0.4]	[-2.5, 0.2]
CPH	例数	18	14	15	13	14
	平均値±SD	11.6±6.3	8.5±4.1	9.3±4.9	-2.0±4.4	-1.2±5.0
	95%信頼区間	[8.5, 14.7]	[6.2, 10.9]	[6.6, 12.0]	[-4.6, 0.7]	[-4.1, 1.7]

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用

#### (1) 血小板凝集抑制作用

- 1) 健康成人への経口投与において、血小板凝集能を抑制する<sup>5)</sup>。
- 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 (*in vitro*)<sup>6) 7)</sup>。

#### (2) 血管拡張・血流増加作用

K<sup>+</sup>、PGF<sub>2α</sub>により収縮させたイヌの大腿動脈、腸管膜動脈等、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(*in vitro*)<sup>8) 9)</sup>、イヌの各種臓器血管の血流を増加させる<sup>10)</sup>。

#### (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 (*in vitro*)<sup>9)</sup>。

#### (4) 病態モデルに対する作用

##### 1) 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>9) 11)</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>9)</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>9)</sup>。

##### 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>12)</sup>。

### 2. 作用機序

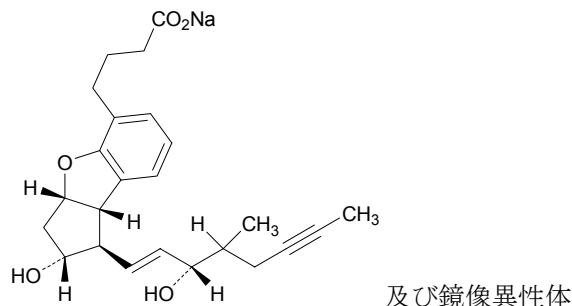
プロスタサイクリンと同様に、ベラプロストナトリウムは血小板及び血管平滑筋のプロスタサイクリン受容体を介して、アデニレートシクラーゼを活性化し、細胞内cAMP濃度上昇、Ca<sup>2+</sup>流入抑制及びトロンボキサンA<sub>2</sub>生成抑制等により、血管拡張作用、抗血小板作用及び血管平滑筋細胞増殖抑制作用を示す<sup>7) 9) 10) 12) ~15)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベラプロストナトリウム (JAN) beraprost (INN)

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

構造式：



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

分子量：420.47

性状：白色の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、水又はエタノール (99.5) に溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けやすい。ジエチルエーテルにほとんどとけない。吸湿性である。水溶液 (1→200) は旋光性を示さない。

融点：205～208℃

分配係数：(1-オクタノール/水系)

pH3	460
pH7	15
pH9	0.41

## 【包 装】

ケアロード LA 錠 60μg 100 錠 (PTP)

## 【主要文献及び文献請求先】

### 1. 主要文献

- 1) 社内報告書
- 2) 社内報告書
- 3) 加藤隆一 他：臨床薬理. **20**(3) : 515, 1989 [DOR-0045]
- 4) 社内報告書
- 5) 社内報告書
- 6) 安納重康 他：血栓と循環. **9**(3) : 298, 2001 [DOR-02230]
- 7) Nishio, S. et al. : Japan. J. Pharmacol. **47**(1) : 1, 1988 [DOR-0032]
- 8) Akiba, T. et al. : Br. J. Pharmacol. **89**(4) : 703, 1986 [DOR-0035]
- 9) 車谷元 他：血栓と循環. **7**(2) : 185, 1999 [DOR-01950]
- 10) 西尾伸太郎 他：日本薬理学雑誌. **94**(6) : 351, 1989 [DOR-0036]
- 11) 結城秀樹 他：血栓と循環. **9**(3) : 293, 2001 [DOR-02229]
- 12) Umetsu, T. et al. : Japan. J. Pharmacol. **43**(1) : 81, 1987 [DOR-0030]
- 13) Umetsu, T. et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res. **39**(1) : 68, 1989 [DOR-0033]
- 14) Kajikawa, N. et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res. **39**(4) : 495, 1989 [DOR-0039]
- 15) 大森英爾 他：血栓と循環. **2**(1) : 73, 1994 [DOR-0523]

## 2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 営業本部 DI センター  
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
《フリーダイヤルマーク》0120-189-371

### 【製造販売業者の名称及び住所】

製造販売

#### 東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

発売

#### アステラス製薬株式会社

東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

参考

#### WHO による肺高血圧症の機能分類<sup>注)</sup>

クラス I	身体活動に制限のない肺高血圧症患者： 普通の身体活動では過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。
クラス II	身体活動に軽度の制限がある肺高血圧症患者： 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で、過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
クラス III	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者： 安静時には自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で、過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
クラス IV	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者： これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも、呼吸困難及び/又は疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪が起こる。

注) Rich S, editor. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium-Primary Pulmonary Hypertension 1998.

® 登録商標