

2022年4月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87219

経口プロスタサイクリン（PGI₂）誘導体徐放性製剤
 劇薬、処方箋医薬品^注
 ベラプロストナトリウム徐放錠

ケアロード[®] LA錠60μg

Careload[®] LA Tablets 60μg

貯 法：室温保存
 有効期間：3年

承認番号	21900AMX01753000
販売開始	2007年12月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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、咯血、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. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 日局 ベラプロストナトリウム 60μg
添加剤	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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 肺高血圧症のWHO機能分類クラスIV[※]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。

注) 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。

6. 用法及び用量

通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日120μg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360μgまでとし、2回に分けて朝夕食後に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

8. 重要な基本的注意

- 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。
- 8.2 本剤の有効成分は「ドルナー錠20μg」、「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。
- 8.3 本剤から「ドルナー錠20μg」、「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20μg」、「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60μg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20μg」、「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。[16.1.1参照]

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。
- 9.2 腎機能障害患者
最高血漿中濃度（C_{max}）及び曝露量（AUC）が増加するおそれがある。[16.6.1参照]
- 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]
- 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。
- 9.8 高齢者
一般に生理機能が低下している。

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 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製剤 エポプロステノール ペラプロスト ^(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「ドルナー錠20 μ g」、「プロサイリン錠20」等との併用に注意すること。

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。

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（頻度不明）、失神（10%未満）、意識消失（10%未満）

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）

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
出血傾向		出血傾向、皮下出血、鼻出血	
血液		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		そう痒	発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑
精神・神経系	頭痛(73.9%)、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	振戦
消化器系	嘔気(28.3%)、下痢(21.7%)、腹痛、胃不快感、嘔吐	上腹部痛、食欲不振	胃潰瘍、胃障害、口渴、胸やけ
肝臓		ALT上昇	黄疸、AST上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇、Al-P上昇
腎臓		血尿	頻尿、BUN上昇

	10%以上	10%未満	頻度不明
循環器系	顔面潮紅(67.4%)、ほてり(56.5%)、動悸	血圧低下、潮紅、頻脈	のぼせ
その他	倦怠感(28.3%)、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、熱汗、脱力感	脱毛、咳嗽、背部痛、トリグレイド上昇、気分不良

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

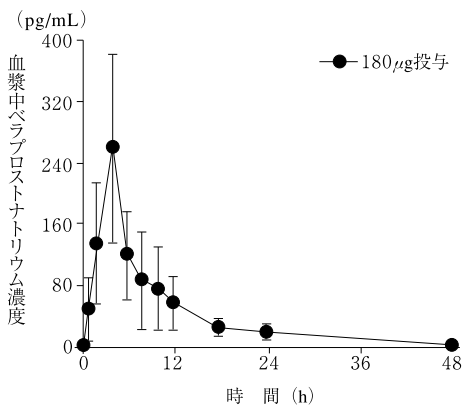
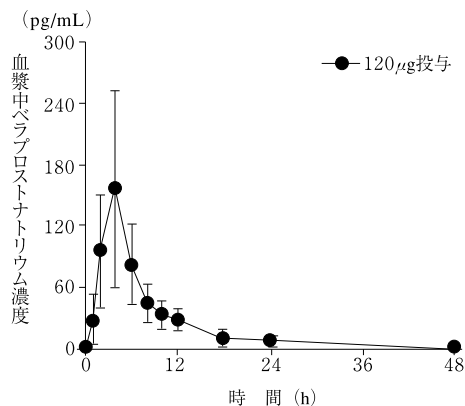
14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤120 μ g又は180 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った¹⁾。



投与量	薬物動態パラメーター(平均値 \pm SD)			
	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₄₈ (pg·h/mL)	MRT ₀₋₄₈ (h)
本剤 120 μ g (n=12)	178.5 \pm 74.3	3.2 \pm 1.0	1076 \pm 322	8.38 \pm 2.69
本剤 180 μ g (n=12)	264.5 \pm 112.9	3.9 \pm 1.1	1989 \pm 847	10.70 \pm 1.60

健康成人に「ドルナー錠20 μ g」又は「プロサイリン錠20」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った²⁾。[8.3参照]

投与量	薬物動態パラメーター(平均値 \pm 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 μ g (n=12)	228.4 \pm 94.6	1.3 \pm 0.6	462 \pm 144

16.1.2 反復投与

健康成人に本剤240 μ 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²⁾。

1日用量	投与日	薬物動態パラメーター(平均値 \pm SD)		
		C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (pg·h/mL)
240 μ g (n=12)	1日目	170.4 \pm 63.1	4.2 \pm 2.6	810 \pm 295
	7日目	214.7 \pm 89.1	3.0 \pm 1.0	1225 \pm 343

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子に単回投与クロスオーバー法で180 μ g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。血漿中ベラプロストナトリウム濃度から計算した食後投与及び空腹時投与のC_{max}及びAUC₀₋₄₈について検討した結果、いずれも同等性を示さず、食事の影響があると判断された¹⁾。

投与量	食事	薬物動態パラメーター(平均値 \pm SD)		
		C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₄₈ (pg·h/mL)
180 μ g (n=12)	あり	264.5 \pm 112.9	3.9 \pm 1.1	1989 \pm 847
	なし	177.4 \pm 69.2	2.3 \pm 1.4	2242 \pm 1078

16.3 分布

血漿蛋白結合率は約90%であった³⁾(*in vitro*)。

16.4 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、グルクロン酸抱合により代謝された⁴⁾。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⁵⁾(*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⁵⁾(*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人に本剤120 μ g又は180 μ g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¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者を対象に本剤120 μ gを空腹時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、腎機能障害患者でC_{max}及びAUC₀₋₄₈が増加する傾向が認められた⁶⁾。[9.2参照]

	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄₈ (pg·h/mL)
腎機能正常者 (eGFR \geq 90mL/min/1.73m ²)	84.917 \pm 22.933	3.3 \pm 3.4	14.73 \pm 9.45	977.802 \pm 226.339
軽度腎機能障害患者 (60 \leq eGFR<90mL/min/1.73m ²)	119.800 \pm 36.428	3.8 \pm 3.3	8.02 \pm 4.50	1252.389 \pm 427.457
中等度腎機能障害患者 (30 \leq eGFR<60mL/min/1.73m ²)	190.583 \pm 137.329	4.2 \pm 1.6	13.76 \pm 5.45	1862.457 \pm 964.327
重度腎機能障害患者 (15 \leq eGFR<30mL/min/1.73m ²)	240.167 \pm 110.512	3.7 \pm 0.5	18.82 \pm 17.15	1766.488 \pm 806.401

eGFR: 推算糸球体濾過量

n=6、平均値 \pm SD

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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120 μ g、2週目は240 μ g、3週目以降は360 μ g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⁷⁾。

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 \pm SD 95%信頼区間	402.1 \pm 124.6 [364.2, 440.0]	435.6 \pm 121.0 [398.8, 472.4]	33.4 \pm 66.0 [13.4, 53.5]	
PPH (n=25)	平均値 \pm SD 95%信頼区間	428.2 \pm 119.3 [378.9, 477.4]	442.6 \pm 123.4 [391.6, 493.5]	14.4 \pm 49.8 [-6.2, 35.0]	
CPH (n=19)	平均値 \pm SD 95%信頼区間	367.9 \pm 126.3 [307.0, 428.8]	426.4 \pm 120.5 [368.3, 484.5]	58.5 \pm 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	投与終了後又は中止時	投与終了後又は中止時	投与終了後又は中止時	投与終了後又は中止時
全症例	例数 平均値 \pm SD 95%信頼区間	44 46.8 \pm 14.2 [42.5, 51.1]	36 43.0 \pm 14.1 [38.2, 47.8]	39 44.0 \pm 14.3 [39.3, 48.6]	36 -3.3 \pm 5.4 [-5.1, -1.5]	39 -2.8 \pm 5.5 [-4.6, -1.0]
PPH	例数 平均値 \pm SD 95%信頼区間	25 52.6 \pm 14.4 [46.6, 58.5]	22 48.7 \pm 13.3 [42.8, 54.6]	24 49.5 \pm 13.5 [43.8, 55.3]	22 -2.5 \pm 6.1 [-5.2, 0.2]	24 -2.2 \pm 6.0 [-4.7, 0.4]
CPH	例数 平均値 \pm SD 95%信頼区間	19 39.2 \pm 9.7 [34.5, 43.9]	14 33.9 \pm 10.4 [27.9, 39.9]	15 35.1 \pm 10.9 [29.0, 41.1]	14 -4.6 \pm 4.0 [-6.9, -2.2]	15 -3.9 \pm 4.7 [-6.5, -1.2]

解析対象	基本統計量	肺血管抵抗係数(mmHg/L·min ⁻¹ ·m ²)				
		測定時期			0週に対する差	
		投与開始前	投与終了後又は中止時	投与終了後又は中止時	投与終了後又は中止時	投与終了後又は中止時
全症例	例数 平均値 \pm SD 95%信頼区間	41 15.0 \pm 7.6 [12.6, 17.4]	34 12.4 \pm 6.5 [10.1, 14.6]	37 13.3 \pm 7.6 [10.8, 15.8]	33 -1.4 \pm 3.6 [-2.6, -0.1]	36 -1.2 \pm 3.9 [-2.5, 0.1]
PPH	例数 平均値 \pm SD 95%信頼区間	23 17.7 \pm 7.6 [14.4, 20.9]	20 15.0 \pm 6.6 [11.9, 18.1]	22 16.0 \pm 7.9 [12.5, 19.5]	20 -1.0 \pm 3.0 [-2.4, 0.4]	22 -1.2 \pm 3.1 [-2.5, 0.2]
CPH	例数 平均値 \pm SD 95%信頼区間	18 11.6 \pm 6.3 [8.5, 14.7]	14 8.5 \pm 4.1 [6.2, 10.9]	15 9.3 \pm 4.9 [6.6, 12.0]	13 -2.0 \pm 4.4 [-4.6, 0.7]	14 -1.2 \pm 5.0 [-4.1, 1.7]

副作用発現頻度は、97.8% (45/46例)であった。主な副作用は、頭痛73.9% (34/46例)、顔面潮紅67.4% (31/46例)、ほてり56.5% (26/46例)、嘔気、倦怠感各28.3% (13/46例)、下痢21.7% (10/46例)、動悸、腹痛各17.4% (8/46例)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 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₂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⁸⁾⁻¹⁴⁾。

18.2 血小板凝集抑制作用

18.2.1 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¹⁵⁾。

18.2.2 凝集誘発物質によるヒト血小板凝集を抑制し、ヒト血小板凝集塊解離作用を有する⁸⁾¹⁶⁾(*in vitro*)。

18.3 血管拡張・血流増加作用

K⁺、PGF_{2 α} により収縮させたイヌの大動脈、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⁹⁾¹⁷⁾(*in vitro*)、イヌの各種臓器血管の血流を増加させる¹⁰⁾。

18.4 血管平滑筋細胞増殖抑制作用

血小板由来増殖因子刺激によるヒト肺動脈血管平滑筋細胞の増殖を抑制する⁹⁾(*in vitro*)。

18.5 病態モデルに対する作用

18.5.1 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⁹⁾¹⁸⁾。

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⁹⁾。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⁹⁾。

18.5.2 血栓症モデル

ラット動脈血栓症及びラット静脈血栓症等に対し、血栓形成の抑制効果を認める¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベラプロストナトリウム(JAN)(beraprost(INN))

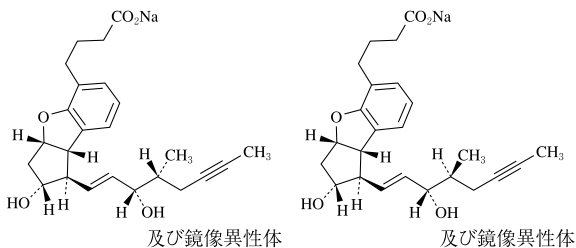
化学名：Monosodium(1*RS*,2*RS*,3*aSR*,8*bSR*)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*SR*,4*SR*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate
Monosodium(1*RS*,2*RS*,3*aSR*,8*bSR*)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*SR*,4*SR*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate

分子式：C₂₄H₂₉NaO₅

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)に溶けやすい。吸湿性である。水溶液(1→200)は旋光性を示さない。

化学構造式：



分配係数：(1-オクタノール/水系)

pH3 460

pH7 15

pH9 0.41

20. 取扱い上の注意

アルミビロー包装開封後は湿気を避けて遮光し、気密容器に保存すること。

22. 包装

100錠 [10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：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－(2007年10月19日承認、CTD2.7.6)
- 2) 社内資料：健康成人男子における第 I 相臨床試験－1日2回反復投与試験－(2007年10月19日承認、CTD2.7.6)
- 3) 社内資料：Beraprost Sodium (BPS) の血清蛋白結合率および血球移行率
- 4) 加藤隆一 他：臨床薬理. 1989；**20**(3)：515-527
- 5) Fukazawa, T. et al.：薬学雑誌. 2008；**128**(10)：1459-1465
- 6) 社内資料：腎機能正常者及び腎機能障害患者における臨床薬物動態試験－単回投与試験－
- 7) Kunieda, T. et al.：Int. Heart J. 2009；**50**(4)：513-529
- 8) Nishio, S. et al.：Japan. J. Pharmacol. 1988；**47**(1)：1-10
- 9) 車谷元 他：血栓と循環. 1999；**7**(2)：185-196
- 10) 西尾伸太郎 他：日本薬理学雑誌. 1989；**94**(6)：351-361
- 11) Umetsu, T. et al.：Japan. J. Pharmacol. 1987；**43**(1)：81-90
- 12) Umetsu, T. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1989；**39**(1)：68-73
- 13) Kajikawa, N. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1989；**39**(4)：495-499
- 14) 大森英爾 他：血栓と循環. 1994；**2**(1)：73-82
- 15) 社内資料：健康成人男子における臨床薬理試験－血小板凝集抑制作用：プラセボとの比較－(2007年10月19日承認、CTD2.7.6)
- 16) 安納重康 他：血栓と循環. 2001；**9**(3)：298-302
- 17) Akiba, T. et al.：Br. J. Pharmacol. 1986；**89**(4)：703-711
- 18) 結城秀樹 他：血栓と循環. 2001；**9**(3)：293-297

24. 文献請求先及び問い合わせ先

トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部
〒330-0834 さいたま市大宮区天沼町2-293-3
電話 0120-387-999

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

'TORAY' 東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

26.2 販売元

トーアエイヨー株式会社
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地