

再審査結果及び使用上の注意改訂のお知らせ

劇薬、処方箋医薬品

経口プロスタサイクリン（PGI₂）誘導体徐放性製剤

ケアロード[®] LA錠60 μ g

（一般名：ベラプロストナトリウム）

注意－医師等の処方箋により使用すること

2015年7月
アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、再審査の結果が公示されました。また、上記弊社製品について添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、併せてお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

I. 再審査結果

【概要】

ケアロードLA錠60 μ gは、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとされ、平成27年6月25日付薬食審査発0625第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知にて再審査結果が公示されました。これに基づく「効能・効果」及び「用法・用量」の変更はありません。

【経緯】

ケアロードLA錠60 μ gは、2007年10月に承認を取得し、4年間の再審査期間を経て、2012年1月に再審査申請を行いました。なお、本剤の「効能・効果」及び「用法・用量」を以下に示しておりますので、ご参照ください。

効能・効果	用法・用量
肺動脈性肺高血圧症	通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日120 μ 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、忍用性などに応じ適宜増減するが、最大1日360 μ gまでとし、2回に分けて朝夕食後に経口投与する。

次頁以降に「使用上の注意」の改訂について記載しています。

14～15頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

II. 「使用上の注意」の改訂（自主改訂）

【改訂の概要】

1. 「慎重投与」の項に「腎機能障害のある患者」を追記しました。
2. 「副作用」の項の「副作用発生状況の概要」に製造販売後調査等の結果を追記するとともに、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項の各副作用発現頻度にも反映しました。
3. 「その他の副作用」の項に「気分不良」を追記しました。
4. 「小児等への投与」の項の小児における使用経験を「ない」から「少ない」に変更しました。

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(3) （省略：現行のとおり） <u>(4)腎機能障害のある患者〔最高血漿中濃度(Cmax)及び曝露量（AUC）が増加するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕</u></p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(3) （省略）</p>
<p>4. 副作用 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象とした臨床試験において総症例46例中、45例（97.8％）に副作用（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、倦怠感各13例（28.3％）、下痢10例（21.7％）、動悸、腹痛各8例（17.4％）等であった。（承認時） <u>承認前から製造販売後まで継続して実施した臨床試験、使用成績調査及び製造販売後臨床試験において総症例1,002例中、170例（17.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、その主なものは頭痛54例（5.4％）、下痢15例（1.5％）、AST（GOT）上昇、ほてり各13例（1.3％）、ALT（GPT）上昇12例（1.2％）、顔面潮紅10例（1.0％）等であった。このうち、小児（15歳未満）については17例中、1例（5.9％）に脱毛の副作用が認められた。</u> （再審査終了時）</p>	<p>4. 副作用 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象とした臨床試験において総症例46例中、45例（97.8％）に副作用（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）</p>

改訂後（下線部改訂、波線部頻度変更箇所）	改訂前
<p>(1)重大な副作用</p> <p>1)出血傾向〔<u>脳出血（1%未満）</u>、<u>消化管出血（1%未満）</u>、<u>肺出血（1%未満）</u>、<u>眼底出血（頻度不明^{注2)}</u>〕：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。</p> <p>2)ショック（<u>1%未満</u>）、<u>失神（1%未満）</u>、<u>意識消失（1%未満）</u>：ショック、失神、意識消失を起こすことがあるので、観察を十分に行い、<u>血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等</u>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。</p> <p>3)<u>間質性肺炎（1%未満）</u>：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。</p> <p>4)<u>肝機能障害（1%未満）</u>：<u>黄疸や著しいAST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害</u>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。</p> <p>5)狭心症（<u>頻度不明^{注2)}</u>）：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。</p> <p>6)<u>心筋梗塞（1%未満）</u>：<u>心筋梗塞があらわれるとの報告がある</u>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。</p> <p>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20μg」、「プロサイリン錠20」の投与で認められた副作用のため頻度不明。</p>	<p>(1)重大な副作用</p> <p>1)出血傾向〔<u>脳出血（頻度不明^{注2)}</u>〕、<u>消化管出血（頻度不明^{注2)}</u>、<u>肺出血（頻度不明^{注2)}</u>、<u>眼底出血（頻度不明^{注3)}</u>〕：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。</p> <p>2)ショック（<u>頻度不明^{注2)}</u>）、<u>失神（10%未満）</u>、<u>意識消失（10%未満）</u>：ショック、失神、意識消失を起こすことがあるので、観察を十分に行い、<u>血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等</u>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。</p> <p>3)<u>間質性肺炎（頻度不明^{注2)}</u>：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。</p> <p>4)<u>肝機能障害（頻度不明^{注3)}</u>）：<u>黄疸や著しいAST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害</u>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。</p> <p>5)狭心症（<u>頻度不明^{注3)}</u>）：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。</p> <p>6)<u>心筋梗塞（頻度不明^{注3)}</u>）：<u>心筋梗塞があらわれるとの報告がある</u>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。</p> <p>注2)自発報告によるものについては頻度不明。 注3)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20μg」、「プロサイリン錠20」の投与で認められた副作用のため頻度不明。</p>

改訂後（下線部改訂、波線部頻度変更箇所）

改訂前

4. 副作用

(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。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
出血傾向 ^{注4)}			出血傾向、皮下出血、鼻出血	
血液 ^{注4)}			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 ^{注4)}			そう痒、 <u>発疹</u> 、 <u>蕁麻疹</u>	湿疹 ^{注2)} 、 <u>紅斑</u> ^{注2)}
精神・神経系	<u>頭痛</u>		ふらつき、 <u>不眠</u> 、 <u>眠気</u> 、めまい、立ちくらみ、もうろう状態、浮遊感、しびれ感、 <u>振戦</u>	
消化器系		<u>嘔気</u> 、 <u>下痢</u>	<u>腹痛</u> 、 <u>胃不快感</u> 、 <u>嘔吐</u> 、 <u>上腹部痛</u> 、 <u>食欲不振</u> 、 <u>口渇</u> 、 <u>胸やけ</u>	胃潰瘍 ^{注2)} 、 <u>胃障害</u> ^{注2)}
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	<u>γ-GTP上昇</u> 、 <u>LDH上昇</u> 、 <u>ビリルビン上昇</u> 、 <u>AI-P上昇</u>	黄疸 ^{注2)}
腎臓			血尿、 <u>BUN上昇</u>	頻尿 ^{注2)}
循環器系		<u>顔面潮紅</u> 、 <u>ほてり</u> 、 <u>動悸</u>	血圧低下、 <u>潮紅</u> 、 <u>頻脈</u>	のぼせ ^{注2)}
その他		<u>倦怠感</u>	<u>浮腫</u> 、 <u>疼痛</u> 、 <u>胸部不快感</u> 、 <u>胸痛</u> 、 <u>息苦しさ</u> 、 <u>関節痛</u> 、 <u>筋痛</u> 、 <u>顎痛</u> 、 <u>頸部痛</u> 、 <u>耳鳴</u> 、 <u>発熱</u> 、 <u>熱感</u> 、 <u>発汗</u> 、 <u>冷汗</u> 、 <u>脱力感</u> 、 <u>脱毛</u> 、 <u>咳嗽</u> 、 <u>気分不良</u>	背部痛 ^{注3)} 、 <u>トリグリセライド上昇</u> ^{注3)}

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

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20μg」、「プロサイリン錠20」の投与で認められた副作用のため頻度不明。

注3) 自発報告によるものについては頻度不明。

注4) 異常が認められた場合には投与を中止すること。

4. 副作用

(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
出血傾向 ^{注4)}		出血傾向、皮下出血、鼻出血	
血液 ^{注4)}		白血球減少、白血球増多、血小板減少	貧血 ^{注2)} 、好酸球増多 ^{注3)}
過敏症 ^{注4)}		そう痒	発疹 ^{注2)} 、 <u>湿疹</u> ^{注3)} 、 <u>紅斑</u> ^{注3)} 、 <u>蕁麻疹</u> ^{注3)}
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	振戦 ^{注2)}
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 ^{注3)} 、 <u>胃障害</u> ^{注3)} 、 <u>口渇</u> ^{注2)} 、 <u>胸やけ</u> ^{注2)}
肝臓		ALT(GPT)上昇	黄疸 ^{注3)} 、AST(GOT)上昇 ^{注2)} 、 <u>γ-GTP上昇</u> ^{注2)} 、 <u>LDH上昇</u> ^{注2)} 、 <u>ビリルビン上昇</u> ^{注2)} 、 <u>AI-P上昇</u> ^{注2)}
腎臓		血尿	頻尿 ^{注3)} 、 <u>BUN上昇</u> ^{注2)}
循環器系	顔面潮紅、ほてり、動悸	血圧低下、 <u>潮紅</u> 、 <u>頻脈</u>	のぼせ ^{注3)}
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、脱力感	脱毛 ^{注2)} 、 <u>咳嗽</u> ^{注2)} 、 <u>背部痛</u> ^{注2)} 、 <u>トリグリセライド上昇</u> ^{注2)}

注2) 自発報告によるものについては頻度不明。

注3) 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20μg」、「プロサイリン錠20」の投与で認められた副作用のため頻度不明。

注4) 異常が認められた場合には投与を中止すること。

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。(使用経験が少ない。)

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。)

【改訂理由】

1. 「慎重投与」の項に「腎機能障害のある患者」を追記

ベラプロストナトリウム徐放錠の臨床薬物動態試験において、腎機能障害患者では腎機能正常者と比較し、本剤の最高血漿中濃度（Cmax）及び曝露量（AUC₀₋₄₈）が増加する傾向が認められたことから、腎機能障害患者に対する注意喚起を行う必要があると考え、「慎重投与」の項に「腎機能障害のある患者」を追記することとしました。

なお、臨床薬物動態試験の結果を「薬物動態」の項に以下のとおり追記しました。

【薬物動態】

4. 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Cmax及びAUC₀₋₄₈が増加する傾向が認められた。

	Cmax (pg/mL)	Tmax (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

2. 「副作用」の項の「副作用発生状況の概要」に製造販売後調査等の結果を追記するとともに、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項の各副作用発現頻度にも反映

「副作用発生状況の概要」に製造販売後調査等の結果を追記しました。また、「重大な副作用」及び「その他の副作用」に記載されている各副作用の発現頻度を、承認時までの情報に製造販売後調査等の結果を加えて見直しました。さらに、副作用の発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等の結果に基づいていることがわかるように、「その他の副作用」の項の末尾にその旨を記載しました。

承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等で認められた副作用については、7～13頁の副作用一覧をご参照ください。

3. 「その他の副作用」の項に「気分不良」を追記

ベラプロストナトリウム製剤（ケアロードLA錠60 μ g、ベラサスLA錠60 μ g、プロサイリン錠20）の市販後において、「気分不良」の発現症例が集積されたことから、「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起することとしました。

4. 「小児等への投与」の項の小児における使用経験を「ない」から「少ない」に変更

再審査期間に実施した特定使用成績調査において、小児（15歳未満）への使用経験があったことから、記載を変更しました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.241 (2015年7月発行予定)」に掲載されます。

PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、最新添付文書は「アステラス製薬ホームページ— Astellas Medical Net」(<http://med.astellas.jp/>)にてご覧いただけます。

副作用一覧

調査の種類 項目	承認時迄 の調査	承認前から製造販売 後まで継続して実施 した臨床試験	製造販売後 臨床試験	特定使用 成績調査 ^(注)	合計
調査症例数	46	22	11	969	1026 ^{**}
副作用等の発現症例数	45	15	6	149	200 ^{**}
副作用等の発現件数	278	55	11	227	552 ^{**}
副作用等の発現症例率	97.83%	68.18%	54.55%	15.38%	19.49%
副作用等の種類*	副作用等の種類別発現症例数及び件数 (%)**				
感染症および寄生虫症	1例(2.17)	2例(9.09)	0例	3例(0.31)	6例(0.58)
蜂巣炎	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
感染	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
肺炎	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
非定型マイコプラズマ感染	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
口腔ヘルペス	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0例	0例	0例	1例(0.10)	1例(0.10)
肝の悪性新生物	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
血液およびリンパ系障害	0例	0例	0例	7例(0.72)	7例(0.68)
貧血	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
好酸球増加症	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	3 (0.31)	3 (0.29)
血小板減少症	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
代謝および栄養障害	2例(4.35)	0例	1例(9.09)	4例(0.41)	7例(0.68)
糖尿病	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
低カリウム血症	0	0	1 (9.09)	1 (0.10)	2 (0.19)
食欲減退	2 (4.35)	0	0	2 (0.21)	4 (0.39)
精神障害	5例(10.87)	3例(13.64)	0例	2例(0.21)	7例(0.68) ^{**}
不眠症	5 (10.87)	3 (13.64)	0	0	6 (0.58) ^{**}
睡眠障害	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
抑うつ症状	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)

注) ケアロードLA錠60 μ g及び同一成分薬で共同開発品のベラススLA錠60 μ gの副作用を集計したものである。

調査の種類 副作用等の種類*	承認時迄 の調査	承認前から製造販売 後まで継続して実施 した臨床試験	製造販売後 臨床試験	特定使用 成績調査 ^{注)}	合計
	副作用等の種類別発現症例数及び件数 (%)**				
神経系障害	34例(73.91)	9例(40.91)	2例(18.18)	52例(5.37)	90例(8.77)**
脳出血	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
肝性昏睡	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
浮動性めまい	8 (17.39)	1 (4.55)	0	3 (0.31)	12 (1.17)
体位性めまい	2 (4.35)	0	0	0	2 (0.19)
味覚異常	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
頭部不快感	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
頭痛	37 (80.43)	8 (36.36)	2 (18.18)	44 (4.54)	83 (8.09)**
感覚鈍麻	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
意識消失	1 (2.17)	0	0	1 (0.10)	2 (0.19)
錯感覚	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
傾眠	4 (8.70)	0	0	0	4 (0.39)
失神	1 (2.17)	0	0	1 (0.10)	2 (0.19)
振戦	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
眼障害	3例(6.52)	0例	0例	1例(0.10)	4例(0.39)
結膜出血	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
眼痛	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
眼充血	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
光視症	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
耳および迷路障害	2例(4.35)	0例	0例	1例(0.10)	3例(0.29)
耳鳴	2 (4.35)	0	0	0	2 (0.19)
突発難聴	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
心臓障害	9例(19.57)	4例(18.18)	2例(18.18)	12例(1.24)	26例(2.53)**
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
完全房室ブロック	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
心不全	0	1 (4.55)	0	2 (0.21)	3 (0.29)
うっ血性心不全	0	0	1 (9.09)	0	1 (0.10)
心肺停止	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
心原性ショック	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
動悸	8 (17.39)	2 (9.09)	1 (9.09)	4 (0.41)	14 (1.36)**
右室不全	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
洞性頻脈	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
頻脈	1 (2.17)	1 (4.55)	0	0	2 (0.19)
血管障害	39例(84.78)	8例(36.36)	0例	15例(1.55)	57例(5.55)**
潮紅	33 (71.74)	6 (27.27)	0	4 (0.41)	39 (3.80)**
低血圧	0	0	0	3 (0.31)	3 (0.29)
末梢冷感	2 (4.35)	0	0	0	2 (0.19)
ほてり	28 (60.87)	4 (18.18)	0	9 (0.93)	38 (3.70)**

注) ケアロードLA錠60 μ g及び同一成分薬で共同開発品のベラススLA錠60 μ gの副作用を集計したものである。

調査の種類 副作用等の種類*	承認時迄 の調査	承認前から製造販売 後まで継続して実施 した臨床試験	製造販売後 臨床試験	特定使用 成績調査 ^{注)}	合計
	副作用等の種類別発現症例数及び件数 (%)**				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4例(8.70)	3例(13.64)	0例	15例(1.55)	22例(2.14)
咳嗽	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
鼻出血	1 (2.17)	2 (9.09)	0	2 (0.21)	5 (0.49)
喀血	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
間質性肺疾患	0	0	0	6 (0.62)	6 (0.58)
鼻閉	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
気胸	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
肺胞出血	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
肺線維症	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
肺高血圧症	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
呼吸停止	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
呼吸窮迫	1 (2.17)	0	0	1 (0.10)	2 (0.19)
呼吸不全	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
アレルギー性鼻炎	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
口腔咽頭不快感	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
胃腸障害	24例(52.17)	6例(27.27)	3例(27.27)	24例(2.48)	56例(5.45)**
腹部不快感	6 (13.04)	2 (9.09)	0	1 (0.10)	8 (0.78)**
腹部膨満	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
腹痛	8 (17.39)	1 (4.55)	0	0	8 (0.78)**
上腹部痛	3 (6.52)	1 (4.55)	1 (9.09)	0	4 (0.39)**
便秘	0	2 (9.09)	0	1 (0.10)	3 (0.29)
下痢	10 (21.74)	4 (18.18)	1 (9.09)	11 (1.14)	24 (2.34)**
消化不良	0	0	1 (9.09)	0	1 (0.10)
胃腸出血	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
歯肉出血	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
イレウス	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
メレナ	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
悪心	13 (28.26)	0	0	7 (0.72)	20 (1.95)
舌障害	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
嘔吐	5 (10.87)	1 (4.55)	0	4 (0.41)	10 (0.97)
下部消化管出血	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
心窩部不快感	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
直腸しぶり	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
腸出血	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
消化管運動障害	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)

注) ケアロードLA錠60 μ g及び同一成分薬で共同開発品のベラススLA錠60 μ gの副作用を集計したものである。

調査の種類 副作用等の種類*	承認時迄 の調査	承認前から製造販売 後まで継続して実施 した臨床試験	製造販売後 臨床試験	特定使用 成績調査 ^{注)}	合計
	副作用等の種類別発現症例数及び件数 (%)**				
肝胆道系障害	0例	0例	0例	10例(1.03)	10例(0.97)
肝硬変	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
肝臓うっ血	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
肝機能異常	0	0	0	7 (0.72)	7 (0.68)
肝障害	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
皮膚および皮下組織障害	8例(17.39)	3例(13.64)	0例	5例(0.52)	16例(1.56)
脱毛症	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
冷汗	2 (4.35)	0	0	0	2 (0.19)
薬疹	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
紅斑	2 (4.35)	0	0	0	2 (0.19)
皮下出血	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
多汗症	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
爪の障害	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
そう痒症	2 (4.35)	0	0	1 (0.10)	3 (0.29)
紫斑	0	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)
発疹	0	1 (4.55)	0	1 (0.10)	2 (0.19)
顔面腫脹	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
筋骨格系および結合組織障害	12例(26.09)	2例(9.09)	1例(9.09)	4例(0.41)	18例(1.75)**
関節痛	3 (6.52)	0	0	0	3 (0.29)
関節炎	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
筋力低下	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
筋骨格痛	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
筋肉痛	3 (6.52)	0	0	1 (0.10)	4 (0.39)
頸部痛	1 (2.17)	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)**
四肢痛	2 (4.35)	0	1 (9.09)	1 (0.10)	4 (0.39)
顎痛	3 (6.52)	0	0	1 (0.10)	4 (0.39)
筋骨格硬直	1 (2.17)	1 (4.55)	0	0	2 (0.19)
腎および尿路障害	1例(2.17)	0例	0例	3例(0.31)	4例(0.39)
排尿異常	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
ネフローゼ症候群	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
腎障害	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
腎機能障害	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
生殖系および乳房障害	3例(6.52)	0例	0例	2例(0.21)	5例(0.49)
月経過多	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
月経遅延	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
不規則月経	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
性器出血	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)

注) ケアロードLA錠60 μ g及び同一成分薬で共同開発品のベラススLA錠60 μ gの副作用を集計したものである。

調査の種類 副作用等の種類*	承認時迄 の調査	承認前から製造販売 後まで継続して実施 した臨床試験	製造販売後 臨床試験	特定使用 成績調査 ^{注)}	合計
	副作用等の種類別発現症例数及び件数 (%)**				
一般・全身障害および投与部位の状態	23例 (50.00)	2例 (9.09)	2例 (18.18)	22例 (2.27)	49例 (4.78)
胸部不快感	4 (8.70)	1 (4.55)	0	1 (0.10)	6 (0.58)
胸痛	2 (4.35)	0	0	1 (0.10)	3 (0.29)
悪寒	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
死亡	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
顔面浮腫	3 (6.52)	0	0	2 (0.21)	5 (0.49)
顔面痛	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
異常感	3 (6.52)	0	0	4 (0.41)	7 (0.68)
冷感	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
熱感	2 (4.35)	0	0	1 (0.10)	3 (0.29)
倦怠感	13 (28.26)	1 (4.55)	1 (9.09)	4 (0.41)	19 (1.85)
浮腫	2 (4.35)	0	0	1 (0.10)	3 (0.29)
発熱	2 (4.35)	0	0	1 (0.10)	3 (0.29)
突然死	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
口渇	0	0	1 (9.09)	1 (0.10)	2 (0.19)
運動耐性低下	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)

注) ケアロードLA錠60 μ g及び同一成分薬で共同開発品のベラススLA錠60 μ gの副作用を集計したものである。

調査の種類 副作用等の種類*	承認時迄 の調査	承認前から製造販売 後まで継続して実施 した臨床試験	製造販売後 臨床試験	特定使用 成績調査 ^{注)}	合計
	副作用等の種類別発現症例数及び件数 (%)**				
臨床検査	16例 (34.78)	4例 (18.18)	0例	14例 (1.44)	31例 (3.02)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.17)	0	0	3 (0.31)	4 (0.39)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	4 (0.41)	4 (0.39)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	3 (0.31)	3 (0.29)
血圧低下	3 (6.52)	1 (4.55)	0	2 (0.21)	6 (0.58)
血中尿素増加	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
体温上昇	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (0.31)	3 (0.29)
尿中血陽性	1 (2.17)	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)**
INR増加	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
炭酸ガス分圧低下	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
血小板数減少	1 (2.17)	0	0	2 (0.21)	3 (0.29)
PO2低下	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
プロトロンビン時間延長	2 (4.35)	0	0	0	2 (0.19)
肺動脈圧上昇	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
体重増加	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)
白血球数異常	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
白血球数減少	3 (6.52)	1 (4.55)	0	1 (0.10)	4 (0.39)**
白血球数増加	3 (6.52)	0	0	0	3 (0.29)
血小板数増加	1 (2.17)	1 (4.55)	0	0	1 (0.10)**
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	2 (0.21)	2 (0.19)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.10)	1 (0.10)
便潜血	1 (2.17)	0	0	0	1 (0.10)

注) ケアロードLA錠60μg及び同一成分薬で共同開発品のバラサスLA錠60μgの副作用を集計したものである。

※: 「承認前から製造販売後まで継続して実施した臨床試験」の調査症例数22例 (副作用等の発現症例数: 15例) は、
「承認時までの調査」の調査症例数46例 (副作用等の発現症例数: 45例) と重複するため、合計には含めない。
※※: 「承認時までの調査」と「承認前から製造販売後まで継続して実施した臨床試験」で重複あり。

*: MedDRA PT: ICH国際医薬用語集日本語版Ver14.0 基本語

添付文書に記載している副作用で、複数のMedDRA PTを合算している副作用は以下のとおり

(添付文書/MedDRA PT):

消化管出血/胃腸出血、メレナ、下部消化管出血

肺出血/喀血、肺胞出血

心筋梗塞/急性心筋梗塞、心筋梗塞

皮下出血/皮下出血、紫斑

白血球増多/白血球数異常、白血球数増加

血小板減少/血小板減少症、血小板数減少

貧血／貧血、鉄欠乏性貧血

発疹／薬疹、発疹

頭痛／頭部不快感、頭痛

不眠／不眠症、睡眠障害

胃不快感／腹部不快感、心窩部不快感

ALT (GPT) 上昇／アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能異常、肝障害

AST (GOT) 上昇／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能異常、肝障害

γ-GTP上昇／γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能異常

LDH上昇／血中乳酸脱水素酵素増加、肝機能異常

Al-P上昇／血中アルカリフォスファターゼ増加、肝機能異常

血圧低下／低血圧、血圧低下

潮紅／潮紅、紅斑

頻脈／洞性頻脈、頻脈

浮腫／顔面腫脹、顔面浮腫、浮腫

疼痛／錯感覚、筋骨格痛、四肢痛、顔面痛

息苦しさ／呼吸困難、呼吸窮迫

発熱／発熱、体温上昇

**：器官別大分類は副作用等の発現症例数（副作用等の発現症例率）、基本語は副作用等の発現件数（副作用等の発現件数率）を示す

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

【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)

〈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*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。]
- (4)腎機能障害のある患者 [最高血漿中濃度 (Cmax) 及び曝露量 (AUC) が増加するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照)]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の有効成分は「ドルナー錠20 μ 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 μ 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 μ 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 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、本剤と同用量の「ドルナー錠20 μ 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)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。

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 ₁ 製剤 エボプロステノール ベラプロスト ^{注1)} 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 μ 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

原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象とした臨床試験において総症例46例中、45例 (97.8%) に副作用 (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、倦怠感各13例 (28.3%)、下痢10例 (21.7%)、動悸、腹痛各8例 (17.4%) 等であった。

(承認時)

承認前から製造販売後まで継続して実施した臨床試験、使用成績調査及び製造販売後臨床試験において総症例1,002例中、170例 (17.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、その主なものは頭痛54例 (5.4%)、下痢15例 (1.5%)、AST (GOT) 上昇、ほてり各13例 (1.3%)、ALT (GPT) 上昇12例 (1.2%)、顔面潮紅10例 (1.0%) 等であった。このうち、小児 (15歳未満) については17例中、1例 (5.9%) に脱毛の副作用が認められた。

(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) 出血傾向 [脳出血 (1%未満)、消化管出血 (1%未満)、肺出血 (1%未満)、眼底出血 (頻度不明^{注2)}): 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 (1%未満)、失神 (1%未満)、意識消失 (1%未満): ショック、失神、意識消失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 (1%未満): 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。

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

- 4) 肝機能障害 (1%未満)：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^{注2)})：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 (1%未満)：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。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
出血傾向 ^{注4)}			出血傾向、皮下出血、鼻出血	
血液 ^{注4)}			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 ^{注4)}			そう痒、発疹、蕁麻疹	湿疹 ^{注2)} 、紅斑 ^{注2)}
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、振戦	
消化器系		嘔気、下痢	腹痛、胃不快感、嘔吐、上腹部痛、食欲不振、口渴、胸やけ	胃潰瘍 ^{注2)} 、胃障害 ^{注2)}
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、Al-P 上昇	黄疸 ^{注2)}
腎臓			血尿、BUN 上昇	頻尿 ^{注2)}
循環器系		顔面潮紅、ほてり、動悸	血圧低下、潮紅、頻脈	のぼせ ^{注2)}

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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、脱力感、脱毛、咳嗽、気分不良	背部痛 ^{注3)} 、トリグリセライド上昇 ^{注3)}

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

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20μg」、「プロサイリン錠20」の投与で認められた副作用のため頻度不明。

注3) 自発報告によるものについては頻度不明。

注4) 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。(使用経験が少ない。)

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。]

発売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

'TORAY'

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