

## 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2013に準拠して作成

経口プロスタグランジンE<sub>1</sub>誘導体制剤

# オパルモン<sup>®</sup>錠 5 $\mu$ g

OPALMON<sup>®</sup> Tablets 5 $\mu$ g

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：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 リマプロスト5 $\mu$ gをリマプロスト アルファデクスとして含有
一般名	和名：リマプロスト アルファデクス（JAN） 洋名：Limaprost Alfadex（JAN） limaprost（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2005年2月2日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2005年6月10日（販売名変更による） 発売年月日：2005年7月25日（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：小野薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806 受付時間 9:00～17:00（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL <a href="http://www.ono.co.jp/">http://www.ono.co.jp/</a>

本IFは2014年10月改訂（第16版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## IF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、IFと略す）の位置付け並びにIF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IF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IF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、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。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、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。
- ②IF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「IF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。

#### [IF の作成]

- ① IF 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。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF 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 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF 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。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 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、「IF 記載要領 2013」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 IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF 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ある。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構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、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薬剤師等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、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、IF の利用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

IF 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。IF 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、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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。

(2013 年 4 月改訂・一部改変)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 3
2. 一般名 ..... 3
3. 構造式又は示性式 ..... 3
4. 分子式及び分子量 ..... 3
5. 化学名(命名法) ..... 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 3
7. CAS登録番号 ..... 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 5
3. 有効成分の確認試験法 ..... 5
4. 有効成分の定量法 ..... 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 7
2. 製剤の組成 ..... 7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 10
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ..... 10
7. 溶出性 ..... 10
8. 生物学的試験法 ..... 10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 10
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 10
11. 力価 ..... 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 10
14. その他 ..... 10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 11
2. 用法及び用量 ..... 11
3. 臨床成績 ..... 11
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 11
  - (2) 臨床効果 ..... 11
  - (3) 臨床薬理試験 ..... 13
  - (4) 探索的試験 ..... 14
  - (5) 検証的試験 ..... 14

1) 無作為化並行用量反応試験	14
2) 比較試験	15
3) 安全性試験	16
4) 患者・病態別試験	16
(6) 治療的使用	16

## 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	18
2. 薬理作用	18
(1) 作用部位・作用機序	18
(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
(3) 作用発現時間・持続時間	25

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	26
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 吸収	27
4. 分布	27
5. 代謝	28
6. 排泄	29
7. トランスポーターに関する情報	30
8. 透析等による除去率	30

## 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	31
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	31
5. 慎重投与内容とその理由	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31
7. 相互作用	32
(1) 併用禁忌とその理由	32
(2) 併用注意とその理由	32
8. 副作用	33
(1) 副作用の概要	33
(2) 重大な副作用と初期症状	34
(3) その他の副作用	34
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	35
(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	39
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	40
9. 高齢者への投与	40
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	40
11. 小児等への投与	41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
13. 過量投与	41

14. 適用上の注意 .....	41
15. その他の注意 .....	41
16. その他 .....	41
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験 .....	42
2. 毒性試験 .....	47
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分 .....	50
2. 有効期間又は使用期限 .....	50
3. 貯法・保存条件 .....	50
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	50
5. 承認条件等 .....	50
6. 包装 .....	50
7. 容器の材質 .....	50
8. 同一成分・同効薬 .....	51
9. 国際誕生年月日 .....	51
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	51
11. 薬価基準収載年月日 .....	51
12. 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 .....	51
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	51
14. 再審査期間 .....	52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	52
16. 各種コード .....	52
17. 保険給付上の注意 .....	52
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献 .....	53
2. その他の参考文献 .....	54
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況 .....	55
2. 海外における臨床支援情報 .....	55
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料 .....	56

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

オパルモン錠5 $\mu$ g（一般名：リマプロスト アルファデクス）は、末梢血管拡張による血流量増加作用及び血小板凝集抑制作用を有する生理活性物質プロスタグランジンE<sub>1</sub>（PGE<sub>1</sub>）を、経口で投与可能にしたPGE<sub>1</sub>誘導体制剤である。

### (1) 閉塞性血栓血管炎\*

末梢循環障害患者の虚血性潰瘍及び安静時疼痛に対する治療剤としてPGE<sub>1</sub>注射用製剤（アルプロスタジル アルファデクス：プロスタンディン注射用20 $\mu$ g）が広く用いられているが、血管内投与であるため、より簡便な内服薬による慢性疾患の治療法の確立が望まれていた。本剤は、小野薬品工業株式会社と大日本住友製薬株式会社との共同開発において数百種類の化合物の中から選択された、主作用（抗血小板作用、血管拡張作用）量と副作用（子宮収縮作用）量の差が大きく、作用選択性を有する化合物である。1988年1月20日に「\*閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善」の効能・効果で製造承認を得て、その後の市販後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、1995年6月8日に再審査を終了した。

### (2) 腰部脊柱管狭窄症\*

高齢化に伴い腰部脊柱管狭窄症の患者が増加しているが、低下した神経組織血流量が改善すれば、患者の日常生活における行動範囲の拡大及びそれに伴う生活意欲の向上が期待されることより、1991年より治験を行った。その結果、本剤は腰部脊柱管狭窄症患者の歩行時の自覚症状を改善する効果と、間欠跛行における歩行距離を改善させる効果が認められ、2001年4月4日に「\*後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善」の効能・効果が追加された。その後の市販後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、2009年12月21日に再審査を終了した。

### (3) 販売名の変更

当初は「オパルモン錠（1錠中にリマプロスト5 $\mu$ gをリマプロスト アルファデクスとして含有する素錠）」の販売名で承認を得ていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日 医薬発第935号）の別添5「医療用医薬品の販売名の取扱い」で有効成分の含量を付した販売名が望ましいとされたことにより、2005年2月2日「オパルモン錠5 $\mu$ g」と販売名の変更の承認を得た。

### (4) 製剤の安定性向上

本剤は湿気に対し不安定であり、防湿性を高めた特殊なPTP包装を使用することにより十分な安定性が保持されていたが、PTP包装から取り出した無包装の状態では、湿度の条件により約1～2週間で有効成分の5%以上が分解していた。このため医療現場及び患者さんの利便性から湿気に安定な製剤を検討した結果、添加物を変更することで従来製剤より湿度に対しての安定性を向上させた製剤の開発に成功し、2006年5月8日製造方法の一部変更が承認された。

さらに、バラ包装及び一包化を可能にするほど安定性を向上させた製剤の開発に取り組み、2014年10月3日製造方法の一部変更が承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 世界初の循環器領域における経口投与可能なPGE<sub>1</sub>誘導体である。
- (2) 血小板凝集抑制作用を有し、その強度はプロスタグランジンI<sub>2</sub>に匹敵する。  
(P.18～21参照)
- (3) 血管拡張作用は持続性を有し、腰部交感神経切除によって影響されない。  
(P.18～20参照)
- (4) 末梢循環障害改善作用（ラット）、血流増加・皮膚温上昇作用（イヌ）を有する。  
(P.18～20参照)
- (5) 臨床において閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状を改善する。  
(P.11～12参照)
- (6) 神経組織血流量増加作用（イヌ、ラット）、神経機能改善作用（イヌ、ラット）、痛覚過敏改善作用（ラット）、歩行障害改善作用（ラット）を有する。(P.22～25参照)
- (7) 臨床において後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力を改善する。(P.12～13参照)
- (8) 承認時の臨床試験及び市販後調査において、〈閉塞性血栓血管炎〉での副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は4.0%（184例/4,582例、249件）で、主な副作用は下痢49件（1.1%）、悪心・嘔気・嘔吐22件（0.5%）、潮紅・ほてり22件（0.5%）、発疹17件（0.4%）、腹部不快感・心窩部不快感18件（0.4%）、腹痛・心窩部痛15件（0.3%）、頭痛・頭重14件（0.3%）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常12件（0.3%）、食欲不振10件（0.2%）等である。  
（再審査終了時）  
また〈腰部脊柱管狭窄症〉での副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は6.3%（170例/2,700例、223件）で、主な副作用は胃・腹部不快感42件（1.6%）、腹痛15件（0.6%）、下痢14件（0.5%）、頭痛14件（0.5%）、発疹11件（0.4%）等である。（再審査終了時）  
なお、重大な副作用として、**肝機能障害**、**黄疸**が報告されている。(P.33～34参照)



## II. 名称に関する項目

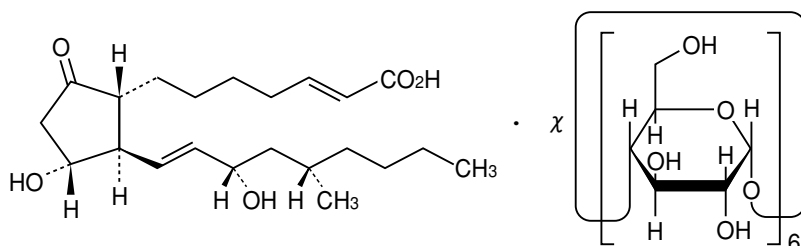
### 1. 販売名

- (1) 和名 オパルモン錠  $5\mu\text{g}$
- (2) 洋名 OPALMON Tablets  $5\mu\text{g}$
- (3) 名称の由来 弊社 (ONO) とプロスタグランジン (PG) の頭文字より OP、またPGが局所ホルモンといわれることから、これらを合成し命名した。

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) リマプロスト アルファデクス (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Limaprost Alfadex (JAN)  
limaprost (INN)
- (3) ステム プロスタグランジン類: -prost

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5 \cdot \chi \text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_{30}$   
分子量: 380.52 (リマプロストとして)

### 5. 化学名 (命名法)

(2E)-7-((1R,2R,3R)-3-Hydroxy-2-[(1E,3S,5S)-3-hydroxy-5-methylnon-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl)-hept-2-enoic acid- $\alpha$ -cyclodextrin (日局)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: OP-1206 ·  $\alpha$ -CD  
慣用名: 17S,20-Dimethyl-trans- $\Delta^2$ -PGE<sub>1</sub> ·  $\alpha$ -CD

### 7. CAS登録番号

74397-12-9 (limaprost)  
100459-01-6 (Limaprost Alfadex)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

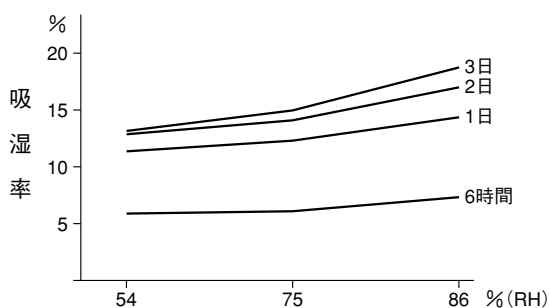
本品は白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶 媒	本品1gを溶かすのに必要な溶媒の量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	2.7	溶けやすい
エタノール (95)	3700	極めて溶けにくい
酢酸エチル	10000以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000以上	ほとんど溶けない
アセトニトリル	10000以上	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。〔臨界相対湿度：54%RH (23℃)〕



##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：260℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+125～+135° (脱水物に換算したもの0.1g、希エタノール、20mL、100mm)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

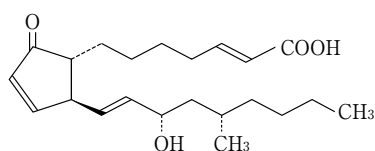
### (1) 各種条件下における安定性

条件	開始時	40℃	25℃	23℃	23℃	陽光ランプ 1800lx シリカゲル	5℃	-10℃
		シリカゲル	シリカゲル	75%RH	54%RH	シリカゲル	シリカゲル	シリカゲル
期間		6ヵ月	24ヵ月	4週間	4週間	2ヵ月	36ヵ月	42ヵ月
外観	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色
定量(%)	100	96.3	98.3	97.7	98.8	99.8	99.3	100.8

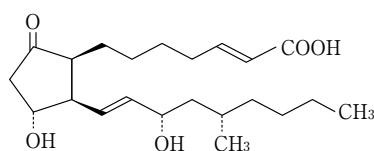
定量値は開始時の量を100%として表した。

### (2) 強制分解による生成物

加湿下 (94%RH)、室温1ヵ月保存で生成した分解物



17S, 20-Dimethyl-*trans*- $\Delta^2$ -PGA<sub>1</sub>



17S, 20-Dimethyl-*trans*- $\Delta^2$ -8-*iso*-PGE<sub>1</sub>

## 3. 有効成分の確認試験法

第十七改正 日局「リマプロスト アルファデクス」の確認試験法による

- (1) 本品20mgを水5mLに溶かし、酢酸エチル5mLを加えて振り混ぜた後、遠心分離して上層液をとり、試料溶液 (1) とする。別に本品20mgに酢酸エチル5mLを加えて振り混ぜた後、遠心分離して上澄液をとり、試料溶液 (2) とする。これらの液につき、溶媒を減圧で留去し、残留物に硫酸2mLを加えて5分間振り混ぜるとき、試料溶液 (1) から得た液は橙黄色を呈するが試料溶液 (2) から得た液は呈しない。
- (2) 本品20mgを水5mLに溶かし、酢酸エチル5mLを加えて振り混ぜた後、遠心分離して上層液をとり、溶媒を減圧で留去する。残留物をエタノール (95) 2mLに溶かし、1,3-ジニトロベンゼン試液5mLを加え、氷冷しながら水酸化カリウムのエタノール (95) 溶液 (17→100) 5mLを加えた後、氷冷して暗所に20分間放置するとき、液は紫色を呈する
- (3) 本品50mgにヨウ素試液1mLを加え、水浴中で加熱して溶かし、放置するとき、暗青色の沈殿を生じる。
- (4) 本品の希エタノール溶液 (3→10000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、200～400nmに吸収の極大を認めない。また、この液10mLに水酸化カリウム・エタノール試液1mLを加えて15分間放置した液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 4. 有効成分の定量法

第十七改正 日局「リマプロスト アルファデクス」の定量法による

本品約0.1gを精密に量り、水5mLに溶かし、内標準溶液5mLを正確に加え、試料溶液とする。別にリマプロスト標準品約3mgを精密に量り、内標準溶液5mLを正確に加えて溶かし、水5mLを加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液3 $\mu$ Lにつき、次の試験条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するリマプロストのピーク面積の比 $Q_T$ 及び $Q_S$ を求める。

$$\text{リマプロスト (C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{) の量 (mg) = } M_S \times Q_T / Q_S$$

$M_S$ ：リマプロスト標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸プロピルのエタノール (95) 溶液 (1 $\rightarrow$ 4000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：215nm)

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：0.02mol/Lリン酸二水素カリウム試液/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/液体クロマトグラフィー用2-プロパノール混液 (9：5：2)

流量：リマプロストの保持時間が約12分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液3 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、リマプロストの順に溶出し、その分離度は7以上である。




システムの再現性：標準溶液3 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するリマプロストのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

本品は定量するとき、表示量の90.0～110.0%に対応するリマプロストを含む。

販売名	オパルモン錠5 $\mu$ g		
剤形	素錠		
外形	表面	裏面	側面
			
直径(mm)	6.5		
厚さ(mm)	2.9		
質量(mg)	約95		
色調	白色		

#### (2) 製剤の物性

- ・圧縮錠
- ・(日局)崩壊試験：本剤は錠剤の試験法により試験を行うとき、これに適合する。

#### (3) 識別コード

ONO 201 (本体及びPTP包装に表示)

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中 リマプロスト5 $\mu$ gを日局リマプロスト アルファデクスとして含有

#### (2) 添加物

- 日局 デキストラン40
- 薬添規  $\beta$ -シクロデキストリン
- 日局 カルメロース
- 日局 軽質無水ケイ酸
- 日局 ステアリン酸マグネシウム
- 日局 乳糖水和物

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 長期保存試験 25℃、60%RH、最終包装形態

###### 1) PTP、乾燥剤入りアルミピロー

項目 \ 期間	開始時	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月
外 観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	98.3	99.8	99.2	100.0	100.0	98.2
分解物(%)	0.3	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7

###### 2) ポリボトル、乾燥剤入り

項目 \ 期間	開始時	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月
外 観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	98.9	100.0	100.4	99.8	100.0	98.9
分解物(%)	0.2	0.4	0.5	0.6	0.7	0.9	0.7

##### (2) 加速試験 40℃、75%RH、最終包装形態

###### 1) PTP、乾燥剤入りアルミピロー

項目 \ 期間	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外 観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	98.2	98.3	97.5	97.1
分解物(%)	0.3	0.4	0.5	0.6	0.9

###### 2) ポリボトル、乾燥剤入り

項目 \ 期間	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外 観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	98.9	98.1	97.6	96.5
分解物(%)	0.3	0.4	0.5	0.8	1.1

##### (3) PTP包装での安定性

###### 1) 25℃、75%RH

項目 \ 期間	開始時	6ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月	21ヵ月	24ヵ月
外 観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	98.1	97.7	97.8	95.9	95.2	92.3
分解物(%)	0.3	0.8	1.8	2.5	3.5	4.3	5.7

###### 2) 30℃、75%RH

項目 \ 期間	開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
外 観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	99.1	96.4	97.2	94.0
分解物(%)	0.3	0.7	1.6	2.8	4.0

(4) 無包装状態での安定性

1) 湿度安定性

①25℃、75%RH

・開放シャーレ

項目 \ 期間	開始時	2ヵ月	4ヵ月	5ヵ月	6ヵ月	7ヵ月
外 観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	97.0	95.1	94.4	92.5	92.9
分解物 (%)	0.2	1.8	3.6	4.0	4.9	5.8

・透明分包紙 (材質：セロファン、ポリエチレン)

項目 \ 期間	開始時	2ヵ月	4ヵ月	5ヵ月	6ヵ月
外 観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	97.5	95.4	94.6	93.1
分解物 (%)	0.2	1.8	3.7	4.2	5.1

・半透明分包紙 (材質：グラシン紙、ポリエチレン)

項目 \ 期間	開始時	2ヵ月	4ヵ月	5ヵ月	6ヵ月
外 観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	96.3	96.5	94.0	92.9
分解物 (%)	0.2	2.0	3.7	4.2	5.1

②30℃、75%RH

・ポリボトル (開栓)

項目 \ 期間	開始時	4週	8週	13週	17週	19週	20週
外 観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	97.7	95.5	93.8	92.4	91.8	92.0
分解物 (%)	0.3	1.7	2.5	3.8	4.6	5.0	5.4

・透明分包紙 (材質：セロファン、ポリエチレン)

項目 \ 期間	開始時	4週	8週	13週	16週	17週
外 観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	97.9	95.8	93.9	93.3	93.3
分解物 (%)	0.2	1.5	2.9	4.1	4.8	5.1

・半透明分包紙 (材質：グラシン紙、ポリエチレン)

項目 \ 期間	開始時	4週	8週	13週	16週	17週
外 観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	95.6	96.1	94.0	92.8	93.6
分解物 (%)	0.2	1.8	2.9	3.9	4.8	5.2

2) 光安定性：1000 lx (D65 ランプ)、25℃、ガラス瓶、乾燥剤入り (密栓)

項目 \ 期間	開始時	25日 60万lx・hr	50日 120万lx・hr
外 観	白色	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	99.0	98.1
分解物 (%)	0.2	0.2	0.2

・  : 規格外を示す。

・ 定量値は開始時の量を 100%として表した。

・ 分解物：11-deoxy- $\Delta^{10}$  体 (17S,20-Dimethyl-*trans*- $\Delta^2$ -PGA<sub>1</sub>)。規格値は5.0%以下。

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

該当資料なし（含量微量のため）

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 活性メチレンの呈色反応（Zimmermann反応）
- (2) 紫外可視吸光度測定法：波長275～280nmに吸収の極大を示す

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：215nm）

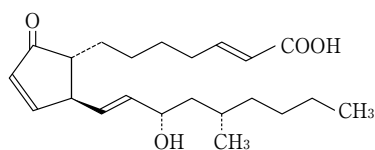
充填剤：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：pH4.3の0.02mol/Lリン酸二水素カリウム/アセトニトリル/2-プロパノール混液  
(9：5：2)

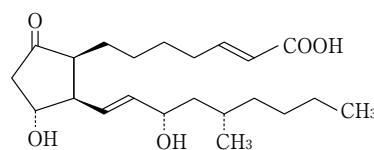
## 11. 力価

安定化のためアルファデクス包接化合物にしているが、活性はリマプロストのみで、リマプロスト量で表示している。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物



17S,20-Dimethyl-*trans*- $\Delta^2$ -PGA<sub>1</sub>



17S,20-Dimethyl-*trans*- $\Delta^2$ -8-*iso*-PGE<sub>1</sub>

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- (1) 閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善
- (2) 後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善

### 2. 用法及び用量

- (1) 閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善には通常成人に、リマプロストとして1日30  $\mu\text{g}$ を3回に分けて経口投与する。
- (2) 後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善には通常成人に、リマプロストとして1日15  $\mu\text{g}$ を3回に分けて経口投与する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

《閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善》

該当しない

《後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善》

該当しない

#### (2) 臨床効果

《閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善》

- 1) 二重盲検比較試験において閉塞性血栓血管炎に対する有用性が認められている。<sup>1)</sup>
- 2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善が認められ、全般改善度は56%（77/138例）である。

〈全般改善度〉

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上(%)
26	51	30	21	10	138	55.8

〈潰瘍改善度〉

治癒	縮小	やや縮小	不変	拡大	計	治癒・縮小(%)
28	40	18	17	17	120	56.7

〈自覚症状改善度〉

#### ①疼痛改善度

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上(%)
13	51	30	23	5	122	52.5

#### ②冷感改善度

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上(%)
7	30	27	44	1	109	33.9

#### ③しびれ改善度

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上(%)
3	29	24	33	2	91	35.2

〈臨床試験別全般改善度〉

	総症例数	改善以上	改善率(%)
第Ⅱ相比較試験 <sup>2)</sup>	30	16	53.3
第Ⅲ相二重盲検比較試験 <sup>1)</sup>	54	30	55.6
第Ⅲ相一般臨床試験 <sup>3)</sup>	19	10	52.6
第Ⅲ相一般臨床試験 <sup>4)</sup>	35	21	60.0
合 計	138	77	55.8

《後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善》

1) 二重盲検比較試験において腰部脊柱管狭窄症に対する有用性が認められている。<sup>5)</sup>

注：原論文よりSLR試験陽性例を除いて集計

〈最終全般改善度〉

著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	判定不能	計	改善以上(%)
9	23	11	12	1	9	65	49.2

〈歩行時の自覚症状改善度〉

著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	判定不能	計	改善以上(%)
9	18	16	11	2	9	65	41.5

〈安静時の自覚症状(患者愁訴)改善度〉

①下肢疼痛改善度

3段階改善	2段階改善	1段階改善	不 変	1段階悪化	計	1段階改善以上(%)
2	4	16	9	1	32	68.8

②下肢しびれ改善度

3段階改善	2段階改善	1段階改善	不 変	1段階悪化	計	1段階改善以上(%)
0	7	18	16	0	41	61.0

注釈：安静時の患者愁訴(下肢疼痛、下肢しびれ)について、「まったく症状なし」「気になる程度の症状あり」「かなりの症状あり」「耐えられないほどの激しい症状がある」の4段階で評価した。

〈歩行能力の改善度(間欠跛行距離の変化)〉

(投与前)

	500m以上	100m以上 500m未満	100m未満	計
	16	24	16	56

(投与後)

治 癒	500m以上	100m以上 500m未満	100m未満	計
1	32	18	5	56

注釈：日本整形外科学会腰痛疾患治療成績判定基準の歩行能力のカテゴリー(治癒、500m以上、100m以上500m未満、100m未満)を用いた。

- 2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善が認められ、全般改善度は56%（94/168例）である。なお、これらの評価は6週間投与で実施されている。

注：原論文よりSLR試験陽性例を除いて集計

〈全般改善度〉

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計	改善以上(%)
31	63	38	26	1	9	168	56.0

〈臨床試験別全般改善度〉

	総症例数	改善以上	改善率(%)
第Ⅱ相二重盲検比較試験 <sup>6)</sup>	32	19	59.4
第Ⅲ相二重盲検比較試験 <sup>5)</sup>	65	32	49.2
第Ⅲ相一般臨床試験 <sup>7)</sup>	37	21	56.8
第Ⅲ相一般臨床試験 <sup>8)</sup>	19	11	57.9
第Ⅲ相一般臨床試験 <sup>9)</sup>	15	11	73.3
合計	168	94	56.0

(3) 臨床薬理試験（第Ⅰ相試験）

1) 単回投与試験

健康成人男子12例に対して、本剤20 μg、30 μg及び40 μgを各6例に1回単回経口投与した結果、降圧の程度には、用量依存の傾向がみられたが、血小板数、出血時間、血小板粘着能には特記すべき変化は認められなかった。副作用としては一過性の顔のつっぱり、顔面紅潮、腹痛を伴う泥状便ないし下痢がみられたが、無処置で自然消退した。<sup>10)</sup>

山本 智英ほか：薬理と治療，9(4)：1463，1981

2) 反復投与試験

健康成人男子6例に対して、本剤1回20 μgを1日3回5日間反復経口投与した結果、血圧、脈拍、心電図、血小板数、出血時間、血小板粘着能には明らかな変化はみられなかったが、血小板凝集能の抑制が認められた。副作用としては顔面紅潮と軟便がみられたが、いずれも一過性で自然消退した。<sup>11)</sup>

山本 智英ほか：薬理と治療，9(5)：1935，1981

注) 本剤の〈閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善〉に対して承認されている用法・用量は、「通常成人に、リマプロストとして1日30 μgを3回に分けて経口投与する。」である。

また、本剤の〈後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善〉に対して承認されている用法・用量は、「通常成人に、リマプロストとして1日15 μgを3回に分けて経口投与する。」である。

#### (4) 探索的試験（第Ⅱ相比較試験）

##### 《閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善》

阻血性潰瘍を有する閉塞性血栓血管炎等の慢性動脈閉塞症患者60例に本剤15 $\mu$ g/日あるいは30 $\mu$ g/日を4～6週間経口投与した結果、自覚症状に対する全般改善度は改善以上が15 $\mu$ g/日投与群で56.5%、30 $\mu$ g/日投与群で51.4%と両群間で有意差はみられなかった。阻血性潰瘍に対する改善率でも改善以上が15 $\mu$ g/日投与群で60.9%、30 $\mu$ g/日投与群で56.8%と両群間で有意差はみられなかった。また、安静時疼痛に対する改善率は改善以上が15 $\mu$ g/日投与群で71.4%、30 $\mu$ g/日投与群で80.0%と両群間で有意差はみられなかったが、30 $\mu$ g/日投与群でより高い改善率が得られた。本剤の投与に伴う副作用は64例中7例（10.9%）に認められた。人工肛門よりの出血、嘔気、腹部不快感、下痢、乳腺腫脹、肝機能障害等であり、投薬が中止されたのは1例のみであった。<sup>2)</sup>

草場 昭ほか：臨床医薬，2(2)：211，1986

注) 本剤の〈閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善〉に対して承認されている用法・用量は、「通常成人に、リマプロストとして1日30 $\mu$ gを3回に分けて経口投与する。」である。

##### 《後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善》

腰部脊柱管狭窄症患者129例に本剤6 $\mu$ g/日、15 $\mu$ g/日あるいは30 $\mu$ g/日を6週間経口投与した結果、SLR試験異常例を除いて集計を行った全般改善度は改善以上が6 $\mu$ g/日投与群で34.8%、15 $\mu$ g/日投与群で59.4%、30 $\mu$ g/日投与群で51.7%であり、15 $\mu$ g/日群は6 $\mu$ g/日群に対して自覚症状改善度、日常生活動作改善度及び全般改善度において約15～20%改善率が高かった。30 $\mu$ g/日群は15 $\mu$ g/日群とほぼ同等の成績であった。腰部脊柱管狭窄症の重要な観察項目である歩行能力については15 $\mu$ g/日群の改善率が高く、概括安全度等を総合すると本剤の至適投与量は15 $\mu$ g/日であり、腰部脊柱管狭窄症に対し、有効な薬剤であると考えられた。副作用は15 $\mu$ g/日群では3例（6.4%）で胃部不快感、腹痛、発疹、血痰各1件であった。<sup>6)</sup>

裏辻 雅章ほか：臨床医薬，12(3)：489，1996

注) 本剤の〈後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善〉に対して承認されている用法・用量は、「通常成人に、リマプロストとして1日15 $\mu$ gを3回に分けて経口投与する。」である。

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

##### 《閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善》

該当資料なし

##### 《後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善》

該当資料なし

2) 比較試験（第Ⅲ相比較試験）

《閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善》

阻血性潰瘍を有する閉塞性血栓血管炎患者149例を対象に行われた本剤30 $\mu$ g/日投与群とチクロピジン塩酸塩500mg/日投与群での二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた。本剤の全般改善度は55.6%（30/54例）であった。副作用の発現率は13.1%（8/61例）で、主なものは消化器症状であった。<sup>1)</sup>

〈全般改善度〉

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上(%)
12	18	10	9	5	54	55.6

〈潰瘍改善度〉

治癒	縮小	やや縮小	不変	拡大	計	治癒・縮小(%)
15	15	10	7	7	54	55.6

〈自覚症状改善度〉

①疼痛改善度

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上(%)
5	18	11	14	3	51	45.1

②冷感改善度

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上(%)
4	6	13	19	0	42	23.8

③しびれ改善度

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上(%)
1	9	6	16	1	33	30.3

草場 昭ほか：医学のあゆみ，138(3)：217，1986

《後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善》

腰部脊柱管狭窄症患者146例を対象に15 $\mu$ g/日と3 $\mu$ g/日を6週間経口投与した二重盲検比較試験を実施した結果、全般改善度は改善以上が15 $\mu$ g/日投与群で50.7%、3 $\mu$ g/日投与群で27.3%と15 $\mu$ g/日投与群が有意に高かった。また、概括安全度は同様に95.7%と97.4%で差は認められなかった。副作用は15 $\mu$ g/日投与群では発疹2件、下痢1件、肝機能異常1件の3例4件であった。<sup>5)</sup>

〈最終全般改善度〉

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計	改善以上(%)	Wilcoxon順位和検定
15 $\mu$ g/日投与群	10	25	11	13	1	9	69	50.7	**
3 $\mu$ g/日投与群	7	14	17	21	7	11	77	27.3	

〈間欠跛行距離改善度〉

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計	改善以上(%)	Wilcoxon順位和検定
15 $\mu$ g/日投与群	10	23	7	18	2	9	69	47.8	**
3 $\mu$ g/日投与群	9	12	16	23	5	12	77	27.3	

〈自覚症状改善度〉

	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	判定 不能	計	改善以上 (%)	Wilcoxon 順位和検定
15 $\mu$ g/日投与群	10	19	17	12	2	9	69	42.0	**
3 $\mu$ g/日投与群	5	15	15	24	7	11	77	26.0	

\*\* : p<0.01

栗原 章ほか：臨床医薬，12(3)：511，1996

3) 安全性試験（長期投与試験）

《閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善》

該当資料なし

《後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善》

腰部脊柱管狭窄症患者に対して本剤15 $\mu$ g/日（1日3回）を原則として24週間投与する長期投与試験において、全般改善度は62.5%であった。副作用は蕁麻疹1件、胃部不快感1件、腹痛1件、LDH上昇1件、赤血球減少2件、ヘモグロビン減少2件、ヘマトクリット値減少1件、BUN上昇1件の4例10件で認められたが、各症状とも軽度から中等度であり臨床上問題となるものはなかった。<sup>12)</sup>

裏辻 雅章ほか：臨床医薬，12(3)：543，1996

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用（再審査結果）

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）

《閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善》

○使用成績調査

全国の医療機関167施設より810例の症例を収集した。有効性解析対象は780例で、全般改善度、潰瘍改善度、肉芽改善度における改善率はそれぞれ61.3%（478/780例）、56.5%（113/200例）、50.2%（102/203例）であった。また、症状別の自覚症状改善度における改善率は、安静時疼痛39.9%（250/627例）、冷感53.8%（386/718例）、しびれ感47.4%（342/722例）、間欠性跛行32.5%（202/621例）であった。

一方、安全性については副作用発現頻度調査を追加実施し、全国の医療機関487施設より3,486例の症例を収集した。安全性解析対象は3,486例で、副作用発現率は3.2%であった。主な副作用は下痢、嘔気、腹痛等の消化管障害61例（1.8%）、顔面潮紅、全身倦怠感等の一般的全身障害22例（0.6%）、頭痛、めまい等の中枢・末梢神経系障害16例（0.5%）、発疹、かゆみ等の皮膚・皮膚付属器障害9例（0.3%）であった。副作用のうち重篤とされたものはなく、ほとんどの症例で投与継続中もしくは中止後に回復した。また、1年以上の長期使用例においても副作用発現率が上昇することはなく、新たな副作用の発現もみられなかった。

●再審査結果

1994年4月に再審査申請を行った結果、1995年6月に『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

《後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善》

○使用成績調査

プロスペクティブな中央登録方式による使用成績調査で、全国の医療機関405施設より2,169例の症例を収集した。有効性解析対象1,800例における改善率は49.9%（898/1,800例）で、中等度の下肢痛（安静時・歩行時）の症状ありの症例比率は、本剤の使用前後でそれぞれ30.8%が10.8%に、75.2%が25.7%に減少した。同様に下肢しびれ（安静時・歩行時）の症状ありの症例比率は、それぞれ31.7%が12.0%に、68.6%が24.9%に減少した。また、歩行能力は本剤の使用前の歩行時間 $12.98 \pm 13.35$ 分が、 $21.23 \pm 18.38$ 分に延長した。

一方、安全性解析対象症例1,930例中100例123件に副作用が認められ、副作用発現率は5.2%であった。主な副作用は胃腸障害52例（2.7%）等で、患者背景及び本剤使用状況別の検討からは、安全性に影響を与えると考えられる要因は特に認められなかった（P.39参照）。<sup>13)</sup>

○特別調査

プロスペクティブな中央登録方式による長期使用（1年以上）に関する特別調査で、全国の医療機関116施設より439例の症例を収集した。有効性解析対象症例363例における改善率は52.9%（192/363例）で、1年以上使用した症例における改善率は60.7%（85/140例）であった。一方、安全性解析対象症例397例中36例46件に副作用が認められ、副作用発現率は9.1%で、主な副作用は胃腸障害22例（5.5%）等であった。1年以上使用した症例における副作用発現率は2.8%（4/141例）であったが、全て本剤の使用開始1年以内の発現であった。<sup>13)</sup>

●再審査結果

2005年6月に再審査申請を行った結果、2009年12月に『薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

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

## 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

アルプロスタジル アルファデクス、アルプロスタジル、ベラプロストナトリウム

### 2. 薬理作用

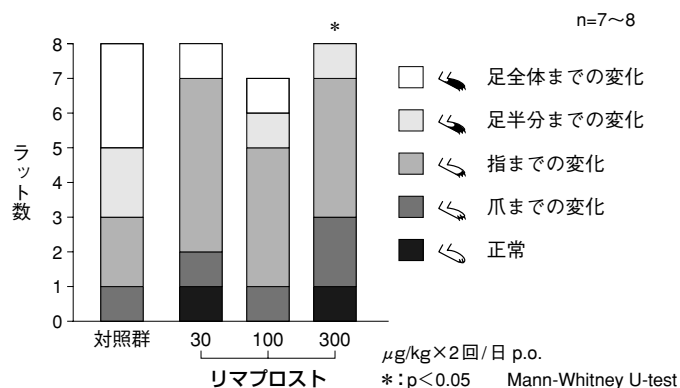
#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は強力な血管拡張作用、血流増加作用及び血小板凝集抑制作用を有し、臨床的には閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状に対する効果および後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力に対する効果が認められている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

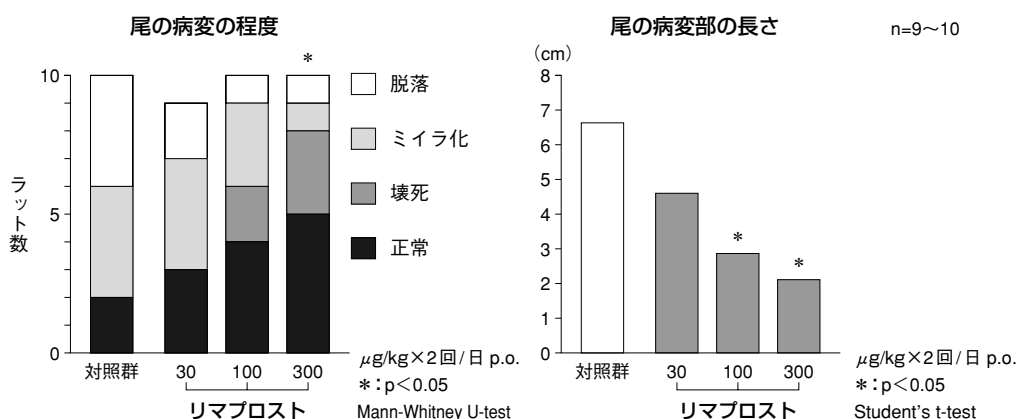
##### 1) 末梢循環障害改善作用

大腿動脈にラウリン酸を投与して作成した末梢（後肢）循環障害モデル及びアドレナリンとエルゴタミンを皮下投与して作成した末梢（尾）循環障害モデルにおいて、虚血性病変の進行を抑制する（ラット）。<sup>14)</sup>



#### ラウリン酸誘発ラット末梢循環障害モデル (10日後)

ラウリン酸を投与することにより誘発した末梢循環障害モデル（主に血小板凝集が関与）において、リマプロストの経口投与は足の虚血性病変を有意に改善した。



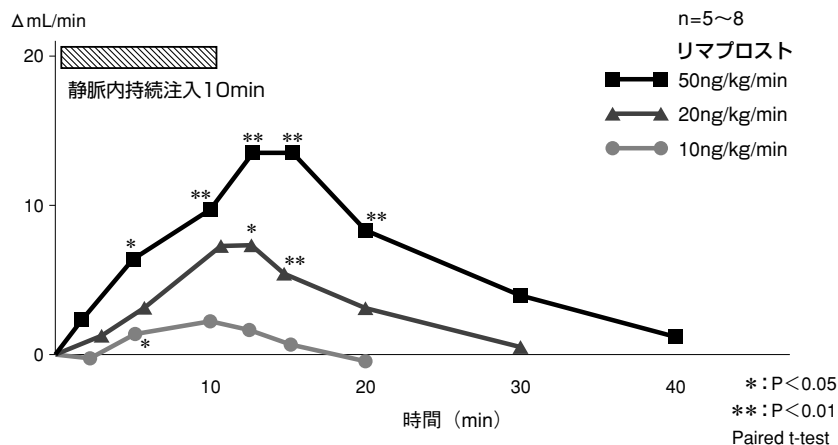
#### アドレナリン-エルゴタミン誘発ラット末梢循環障害モデル (14日後)

アドレナリンを尾の皮下にエルゴタミンを背中皮下に投与することにより誘発した末梢循環障害モデル（主に血管収縮が関与）において、リマプロストの経口投与は、尾の虚血性病変を有意に抑制した。



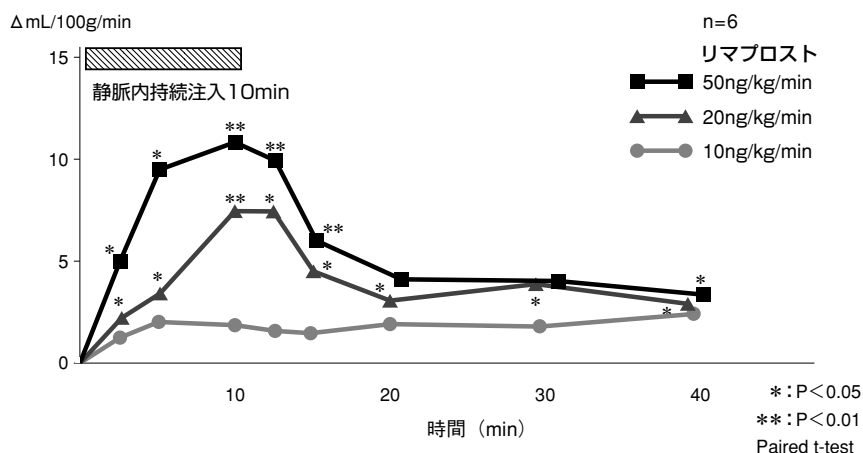
## 2) 血流増加・皮膚温上昇作用

①大腿動脈血流量及び後肢皮膚血流量を増加し、後肢皮膚温を上昇させるが、この血流増加作用は腰部交感神経切除によって影響されない (イヌ)。<sup>15,16)</sup>



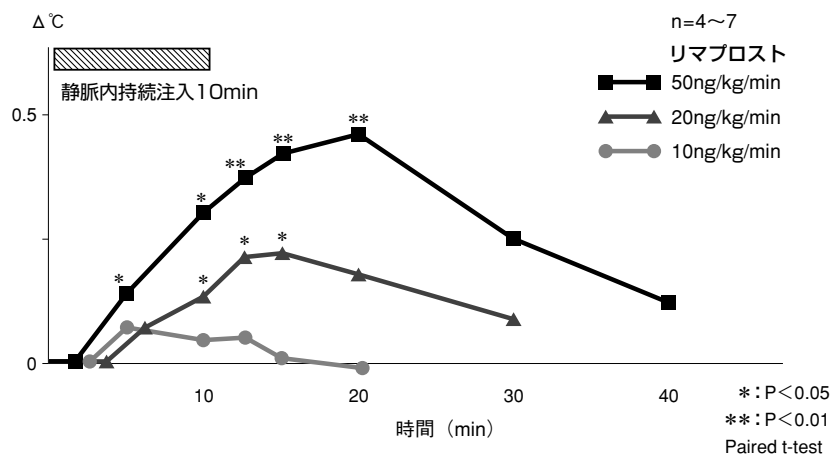
大腿動脈血流量 (イヌ) <sup>15)</sup>

リマプロストの静脈内持続注入は、大腿動脈血流量を有意に増加させた。尚、この血流増加作用は、腰部交感神経切除によって影響されなかった。



後肢皮膚血流量 (イヌ) <sup>16)</sup>

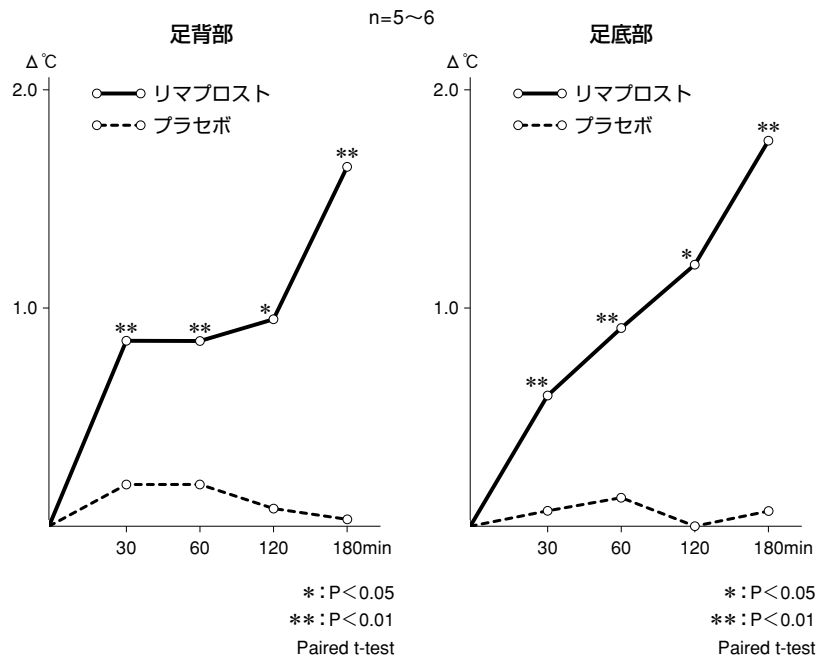
リマプロストとして20ng/kg/min及び50ng/kg/minの静脈内持続注入は、後肢皮膚血流量を有意に増加させた。



後肢皮膚温 (イヌ) <sup>15,16)</sup>

リマプロストとして20ng/kg/min及び50ng/kg/minの静脈内持続注入は、後肢皮膚温を有意に上昇させた。

②閉塞性血栓血管炎患者に経口投与すると、末梢側（足背、足底）の皮膚温が上昇する。<sup>17)</sup>



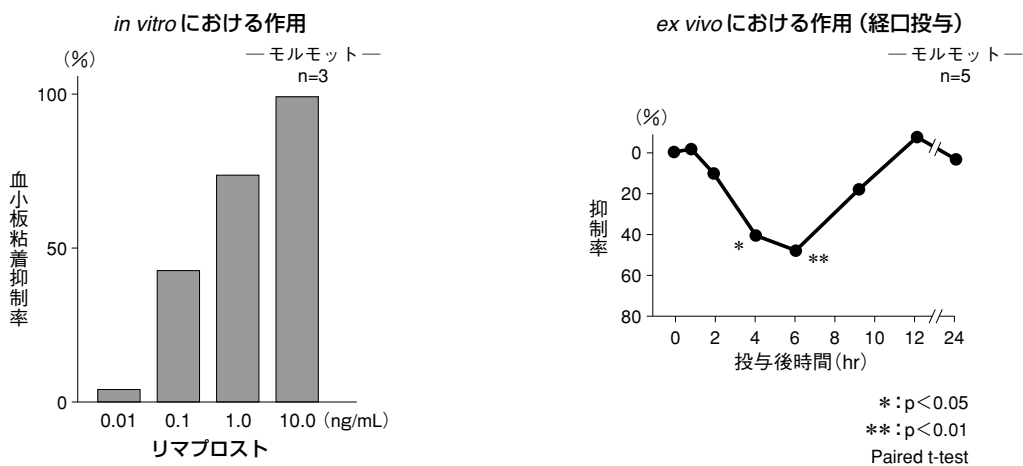
### 皮膚温の経時的変化（閉塞性血栓血管炎患者）

リマプロストとして $10\mu\text{g}$ 単回投与による皮膚温の上昇を投与前値との差をもって経時的に表した。足背部、足底部とも経時的に有意な皮膚温の上昇を示した。

## 3) 血小板に対する作用

### ①血小板粘着抑制作用

- ・血栓性疾患患者に経口投与すると、血小板粘着能が低下する。<sup>18)</sup>
- ・血小板の粘着を抑制し、その50%抑制濃度はリマプロストとして $0.186\text{ng/mL}$ である (*in vitro*)。経口投与においても、血小板粘着を抑制する (*ex vivo*)。<sup>19)</sup>

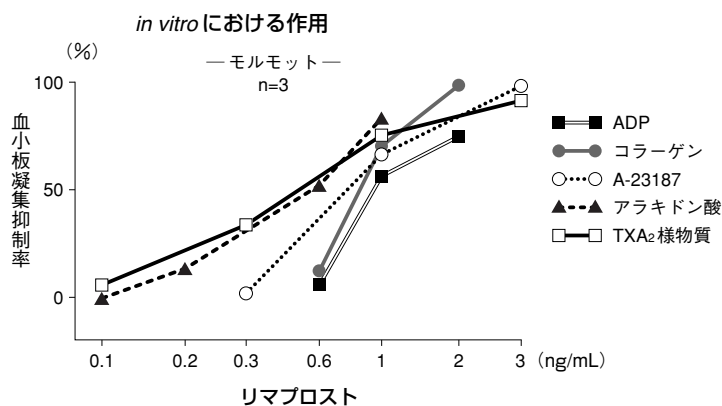


リマプロストはモルモット血小板のガラスビーズへの粘着を用量依存的に抑制した。

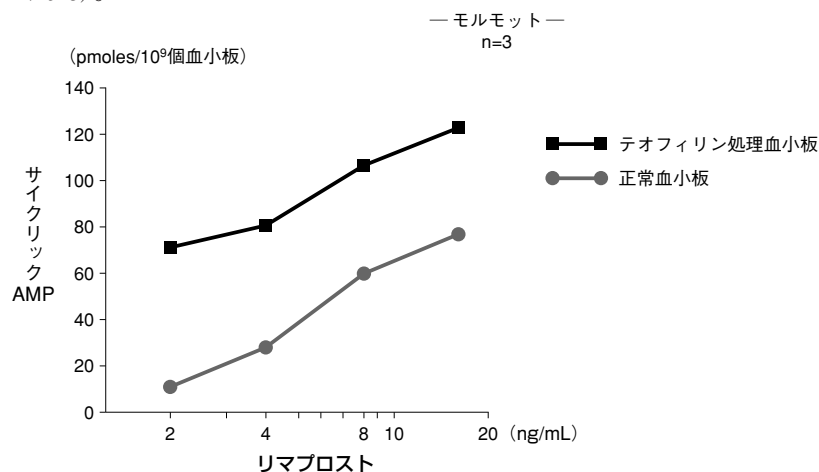
リマプロストとして $10\mu\text{g/kg}$ の経口投与による投与4～6時間後に最も強くモルモット血小板粘着を抑制した。

## ②血小板凝集抑制作用

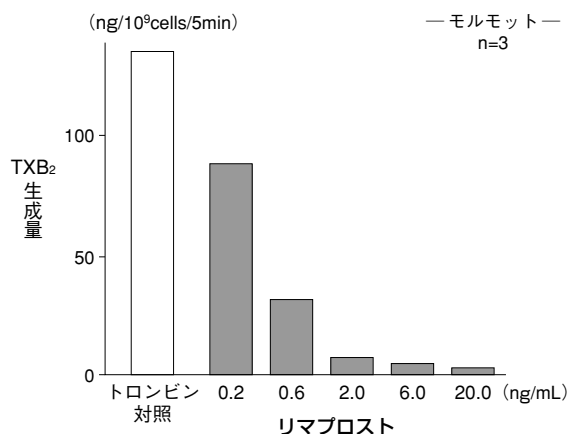
- ・血栓性疾患患者に経口投与すると、血小板凝集を抑制する。この作用の強さはプロスタグランジン<sub>I<sub>2</sub></sub>に匹敵する (*in vitro*)。<sup>18)</sup>
- ・種々の凝集誘発物質による血小板凝集を抑制し、また、ADP凝集を解離する (*in vitro*)。<sup>20)</sup> 経口投与においても、血小板凝集を抑制する (*ex vivo*)。<sup>19)</sup>



- ・血小板のサイクリックAMP含量を著明に増加し、<sup>20)</sup> また、トロンボキサン<sub>A<sub>2</sub></sub>の生成を抑制する (*in vitro*)。<sup>21)</sup>



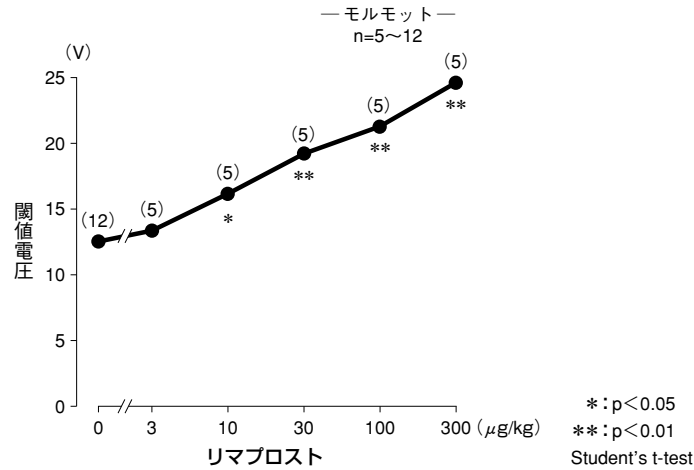
血小板のサイクリックAMP含量は、リマプロストとして2~10ng/mLにより増加し、この増加はホスホジエステラーゼ阻害剤テオフィリンの前処置により更に増強された。



血小板におけるトロンビン誘発TXB<sub>2</sub> (トロンボキサン<sub>A<sub>2</sub></sub>代謝産物) 生成は、リマプロストとして0.2~20ng/mLの添加により濃度依存的に抑制された。

#### 4) 抗血栓作用

電気刺激により腸間膜動脈に血栓を形成する実験において、用量依存的に血栓形成の閾値電圧を上昇させる（モルモット）。<sup>22)</sup>

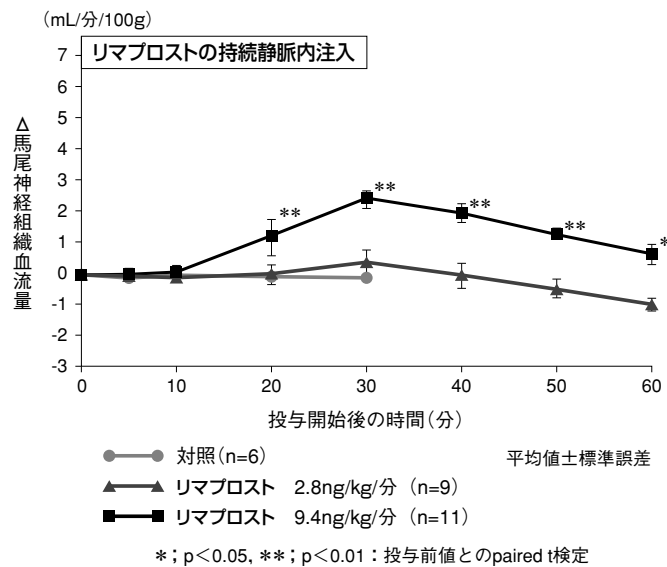


モルモットの腸間膜動脈に電圧を上昇させながら電気刺激を加えると、10～15Vの刺激電圧で血栓が形成され血流が停止した。リマプロストとして10、30、100及び300μg/kgの経口投与で、用量依存的に血栓形成閾値電圧\*を上昇させた。

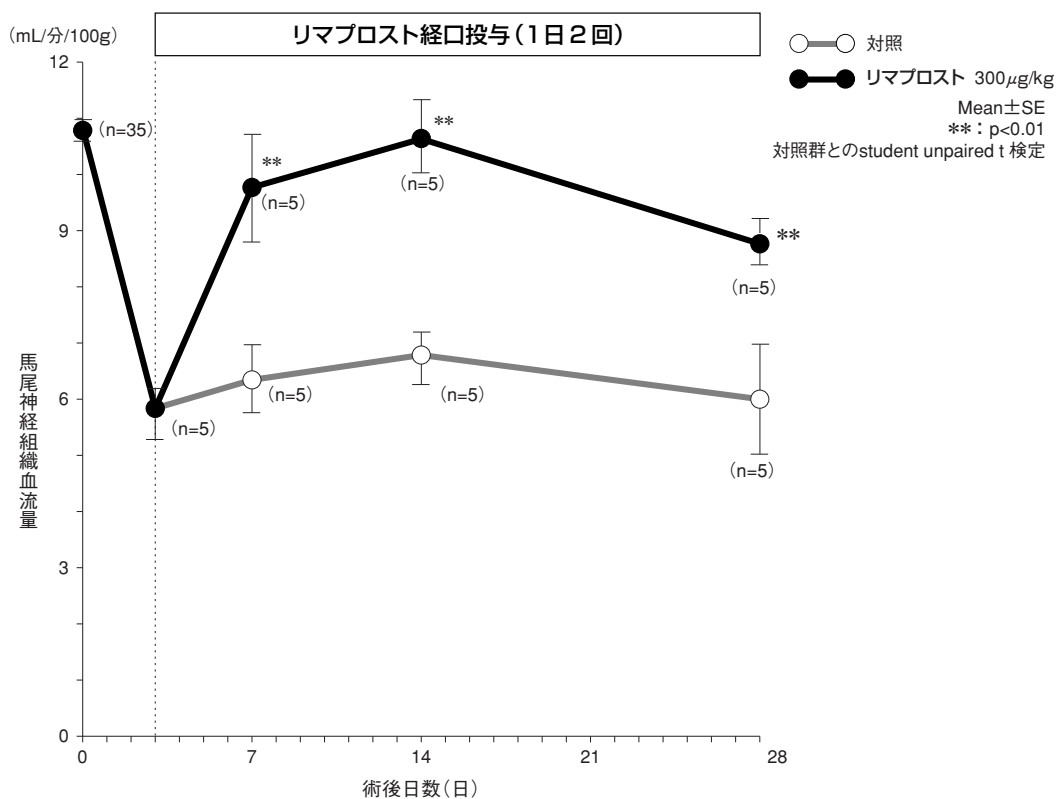
\* 血栓形成閾値電圧………血栓形成により当該血管が完全に閉塞する最低電圧

#### 5) 神経組織血流量増加作用

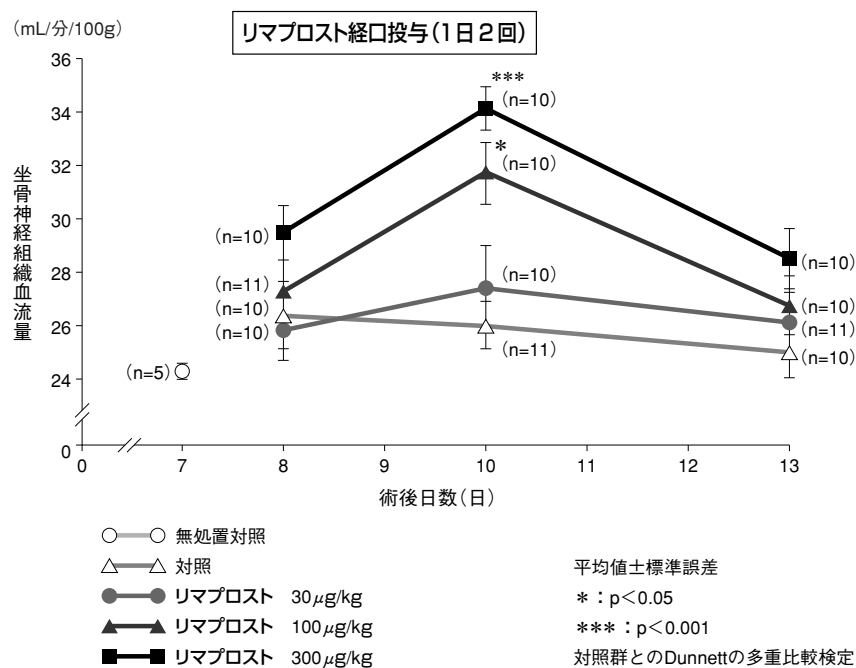
①第6腰椎の硬膜上にバルーンを挿入して馬尾神経を圧迫したモデルにおいて、馬尾神経組織血流量を改善する（イヌ）。<sup>23)</sup>



②第4及び第6腰椎脊柱管内にシリコンラバーを挿入して馬尾神経を圧迫したモデルにおいて馬尾神経組織血流量を改善する（ラット）。<sup>24)</sup>



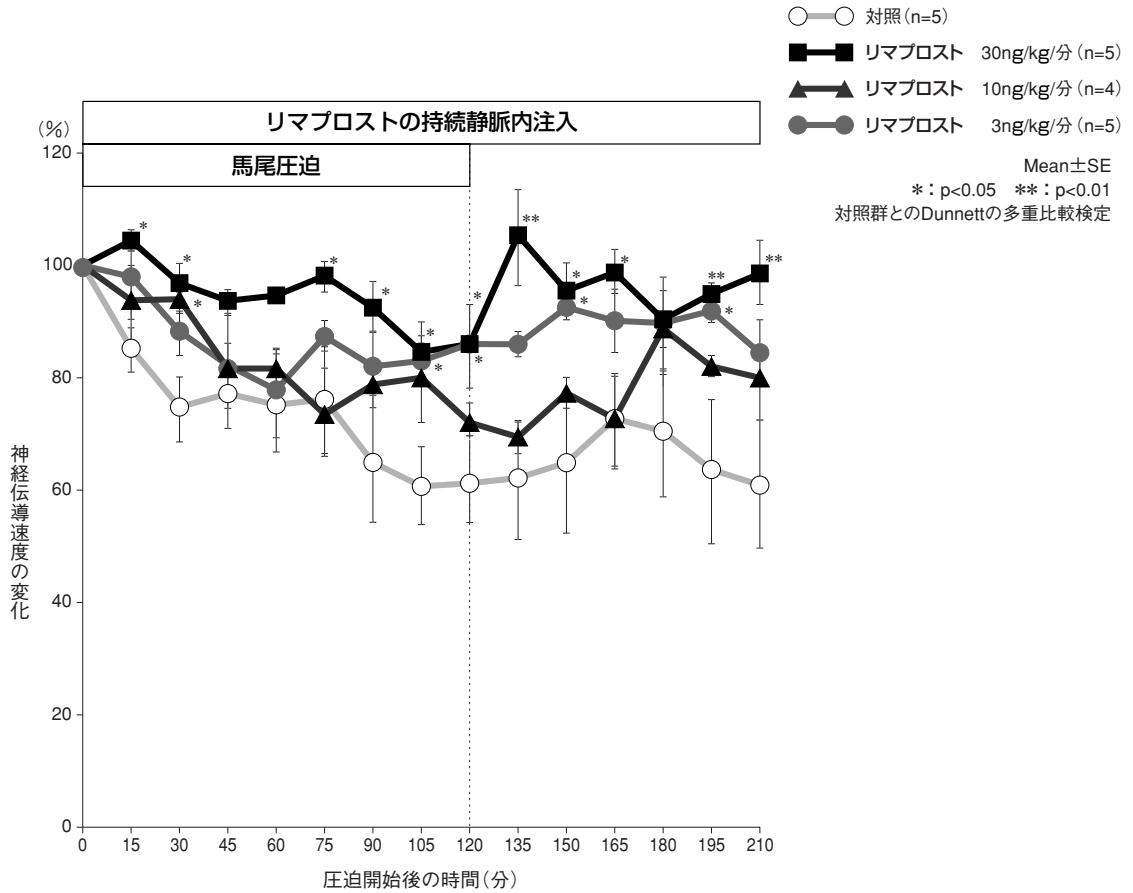
③右後肢の坐骨神経を2カ所結紮した坐骨神経結紮モデルにおいて、結紮中間部の坐骨神経組織血流量の低下を改善する（ラット）。<sup>25)</sup>



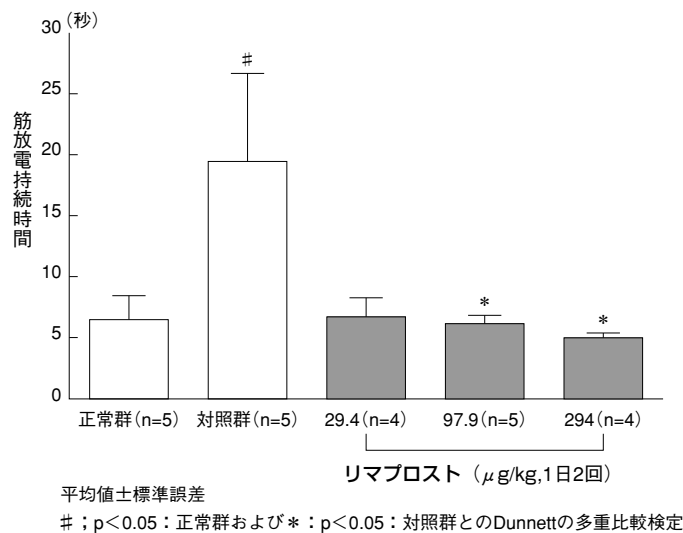
ラット右後肢の坐骨神経を2カ所結紮し、術後7日目午後よりリマブロストとして30、100及び300 $\mu$ g/kgを反復経口投与した。

6) 神経機能改善作用

①第7腰椎の硬膜上にバルーンを挿入して馬尾神経を圧迫したモデルにおいて、神経伝導速度の低下を抑制する (イヌ)。<sup>26)</sup>

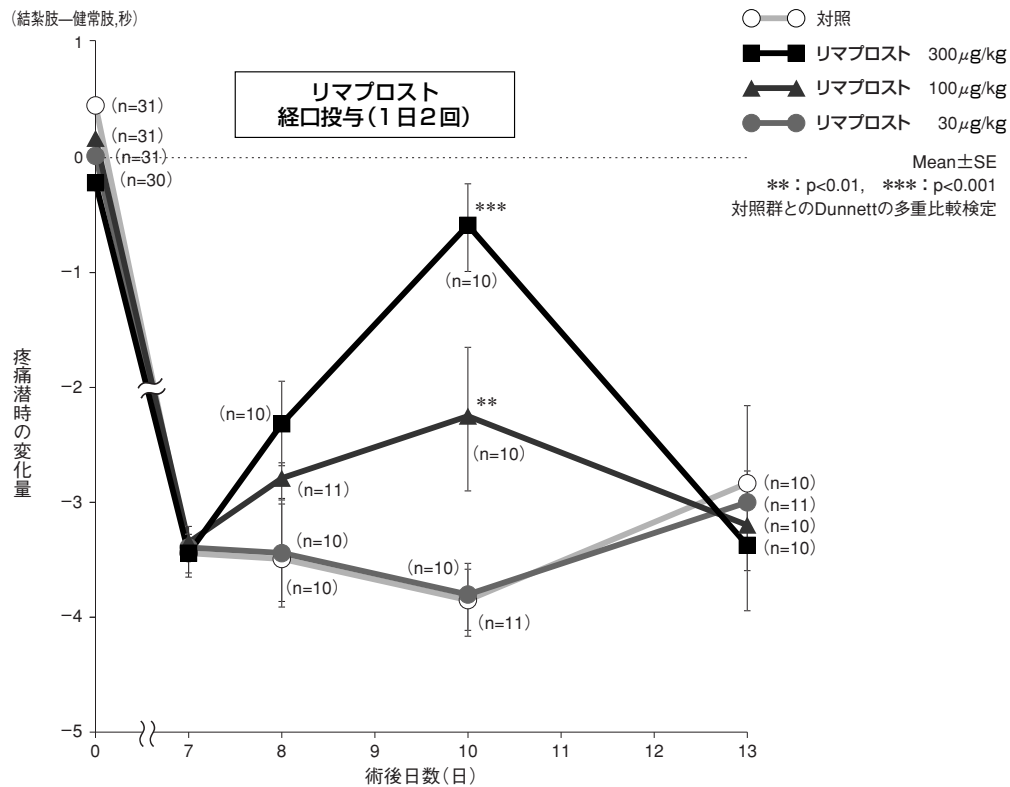


②右後肢の坐骨神経を4カ所結紮した坐骨神経結紮モデルにおいて、結紮側大腿部筋肉の熱刺激誘発筋放電持続時間の延長を抑制する (ラット)。<sup>27)</sup>



### 7) 痛覚過敏改善作用

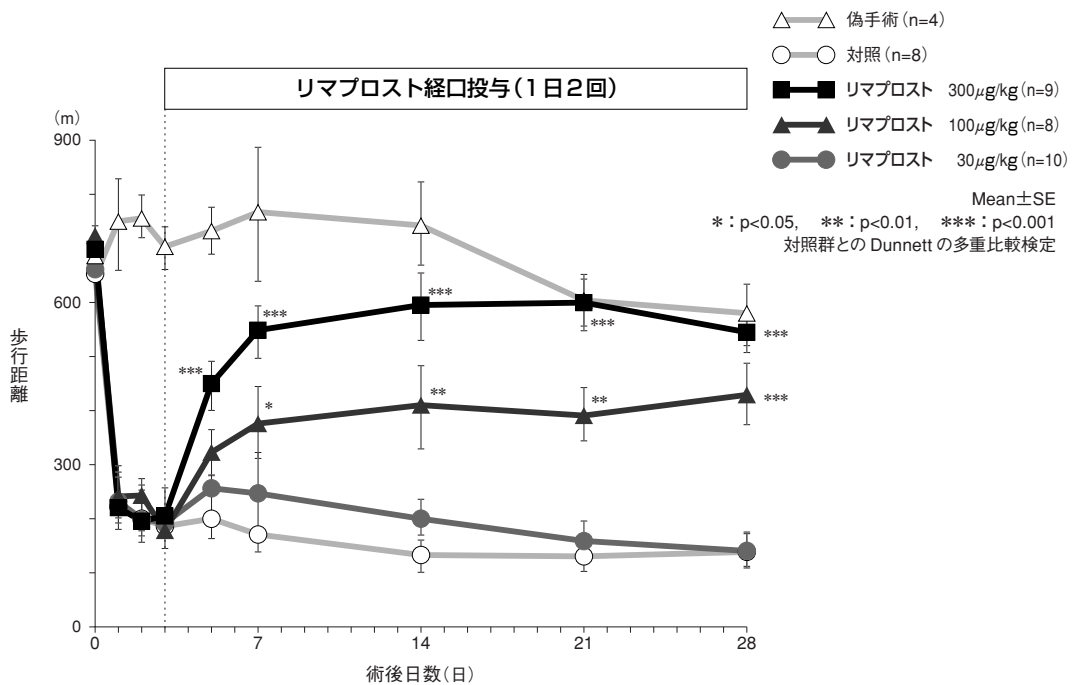
右後肢の坐骨神経を2ヶ所結紮した坐骨神経結紮モデルにおいて、結紮側の痛覚過敏を改善する（ラット）。<sup>25)</sup>



ラット右後肢の坐骨神経を2カ所結紮し、術後7日目午後よりリマプロストとして30、100及び300  $\mu$ g/kgを反復経口投与した。

### 8) 歩行障害改善作用

第4及び第6腰椎椎管内にシリコンラバーを挿入して馬尾神経を圧迫したモデルにおいて、歩行距離の低下を改善する（ラット）。<sup>24)</sup>



### (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・測定法

健康成人男子40例に本剤をリマプロストとして5 $\mu$ gを空腹時単回経口投与し、血漿中濃度を液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析 (LC/MS/MS) 法による高感度測定法で測定した。<sup>28)</sup>

#### (1) 治療上有効な血中濃度

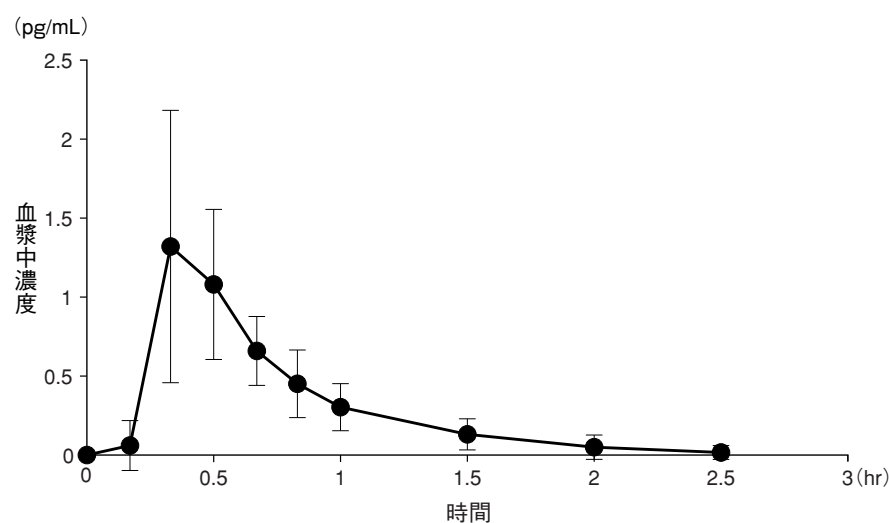
該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

健康成人40例にリマプロストとして5 $\mu$ gを空腹時経口投与した場合の最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は0.333時間であった。<sup>28)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人40例にリマプロストとして5 $\mu$ gを空腹時単回経口投与すると、血漿中濃度は0.333時間後に最高に達し、その濃度は1.55pg/mLである。また、消失半減期は0.511時間である。<sup>28)</sup>



$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
0.333 (0.333,0.830)	1.55 ± 0.798	0.870 ± 0.332	0.511 ± 0.286	6740 ± 3050

平均値 ± 標準偏差、 $T_{max}$  のみ中央値 (最小値、最大値)、AUC、 $T_{1/2}$  及び CL/F は n=39

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (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



## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析を行った。

### (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

〈参考〉

ラットに〔11β-<sup>3</sup>H〕リマプロスト アルファデクス 1.5μg/kgを経口及び尾静脈内投与時のAUCの結果から求めたバイオアベイラビリティは、雄で64.4%、雌で54.3%であった。<sup>29)</sup>

### (4) 消失速度定数

健康成人39例にリマプロストとして5μgを空腹時経口投与した場合の消失速度定数 (k<sub>el</sub>) は 1.74 ± 0.856hr<sup>-1</sup>であった。<sup>28)</sup>

### (5) クリアランス

健康成人39例にリマプロストとして5μgを空腹時経口投与した場合の経口クリアランス (CL/F) は6740 ± 3050L/hrであった。<sup>28)</sup>

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

本剤 (0.023mM) の *in vitro*における蛋白結合率 (限外濾過法) は、ヒト血漿蛋白に対しては95.8%、ヒト血清アルブミン (HSA) には100%、ラット血漿蛋白には94.7%であった。<sup>30)</sup>

## 3. 吸収

該当資料なし

〈参考〉

〔11β-<sup>3</sup>H〕リマプロスト アルファデクスをラットに経口投与したとき、投与量の90~95%が消化管から吸収される。<sup>29)</sup>

## 4. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

ラットにおける全身オートラジオグラフィによる体内分布の検討では、脳中には放射能は認められず、血液脳関門は通過し難いと考えられる。<sup>31)</sup>

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

全身オートラジオグラフィによる体内分布の検討では、妊娠ラットでは胎盤、羊膜に微量の放射能が認められているが、胎児への移行は認められていない。<sup>31)</sup>

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

授乳ラットに〔11β-<sup>3</sup>H〕リマプロスト アルファデクス15μg/kgを経口投与し、1、2、4、8及び24時間後に乳児に20分間哺乳させ、乳児胃内乳塊を採取し、その放射能濃度を測定した。乳汁中への排泄量は、どの時点でも母獣血漿中濃度の1/20～1/3と非常に低く、乳汁中排泄は少なかった。<sup>29)</sup>

(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

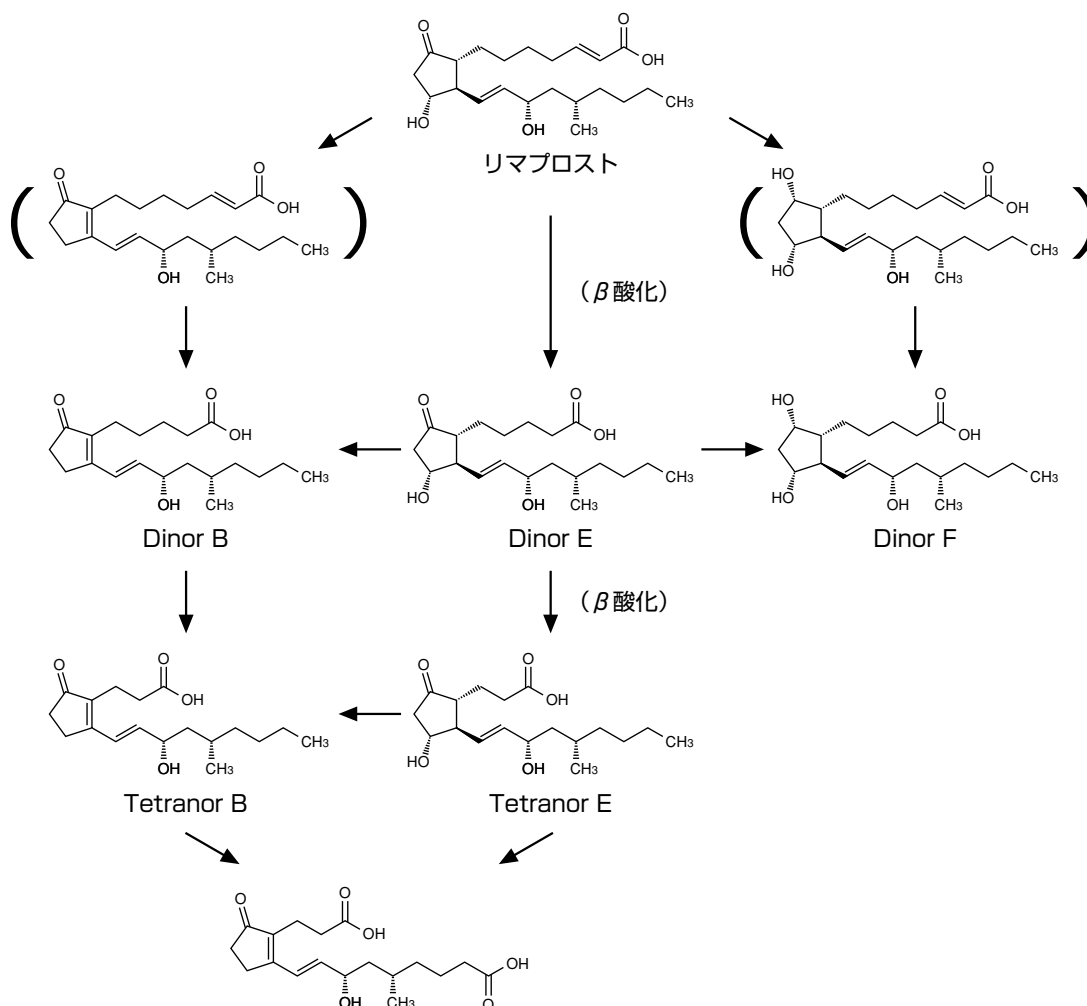
〈参考〉

〔11β-<sup>3</sup>H〕リマプロスト アルファデクス1.5μg/kgを雄ラットに単回経口投与し、各組織の放射能濃度を測定したところ、投与後1～3時間で最高濃度を示した。消化管以外の組織の中で血漿に比べて放射能濃度の高い組織は肝臓、腎臓、膀胱であった。しかし、時間の経過と共に減少し、投与後72時間には全組織から放射能はほとんど消失した。<sup>31)</sup>

## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤はα鎖のβ酸化、ω鎖末端の酸化、五員環の異性化、C-9位のカルボニル基の還元等を受けて代謝される。<sup>30)</sup>



## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

本剤は主に肝臓で一般の脂肪酸同様 $\beta$ 酸化を受けて $\alpha$ 側鎖が短縮されるとともに、 $\omega$ 鎖末端の酸化、五員環の異性化、C-9位のカルボニル基の還元等を受けて代謝されるが、15位の水酸基を酸化しケト基とする prostaglandin 15-hydroxy dehydrogenaseと13位の二重結合を還元する prostaglandin- $\Delta^{13}$ -reductaseの作用は受けない。

〈参考〉

### 肝薬物代謝酵素系に対する作用

- ①本剤の0.1、10及び1,000nmol/Lの濃度で、各種P450分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4) への阻害作用をヒトP450発現系ミクロソームを用いて検討したところ、いずれの分子種に対しても1,000nmol/L (ヒト最高血漿中濃度の10万倍以上高い濃度) でも阻害作用を示さなかった。<sup>32)</sup>
- ②雄ラットに本剤を0.5、15及び450 $\mu$ g/kgの用量で1日1回、7日間反復経口投与し、体重100g当たりの肝重量、ミクロソーム蛋白量、グルコース-6-フォスファターゼ、チトクロームP-450及びチトクロームb5含量、アミノピリンN-脱メチル化酵素、アニリン水酸化酵素、NADPHチトクロームC還元酵素及びNADHフェリシアニド還元酵素活性を測定したところ、高投与量群で一部の酵素系で抑制傾向が認められたが、臨床投与量では何ら影響を与えないものと考えられた。<sup>30)</sup>

## (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

本剤の主要代謝物17S,20-Dimethyl-2,3-dinor-PGF $_{1\alpha}$ は、イヌ大腿動脈血流量増加、モルモット血小板の粘着抑制及び凝集抑制にほとんど活性を示さなかった。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

〈参考〉

ラットに〔11 $\beta$ -<sup>3</sup>H〕リマプロスト アルファデクス1.5 $\mu$ g/kgを経口投与したとき、投与量の75～80%が胆汁中に排泄された。胆汁中に排泄された薬物のうち投与量の50～55%は再吸収され、再吸収されない約25%は糞中へ排泄された。再吸収された薬物は腸肝循環を繰り返し、最終的には糞中へ投与量の約70%、尿中へ投与量の約30%が排泄された。<sup>29)</sup>

### (2) 排泄率

該当資料なし

〈参考〉

ラットに〔11 $\beta$ -<sup>3</sup>H〕リマプロスト アルファデクス1.5 $\mu$ g/kgを経口投与したとき、雄では投与後24時間までに投与量の64%が糞中に、28%が尿中に、投与後72時間までに投与量の75%が糞中に、29%が尿中に排泄された。また、雌では投与後24時間までに投与量の55%が糞中に、27%が尿中に、投与後72時間までに投与量の72%が糞中に、28%が尿中に排泄された。<sup>29)</sup>

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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）

（解説）

本剤は動物実験（妊娠サル、妊娠ラット静脈内投与）で子宮収縮作用が報告されており、また、ヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので禁忌とした（「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項（P.40）を参照）。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 出血傾向のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (2) 抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

（解説）

- (1) 本剤の薬理作用（末梢血管拡張作用、血小板粘着・凝集抑制作用）から、出血傾向のある患者への使用に際しては注意が必要であるため慎重投与とした。
- (2) 本剤の薬理作用（末梢血管拡張作用、血小板粘着・凝集抑制作用）から類似の作用をもつ薬剤と併用した場合、出血傾向を増強する可能性が否定できないので併用注意とした（「7. 相互作用」の項（P.32）を参照）。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 腰部脊柱管狭窄症に対しては、症状の経過観察を行い、漫然と継続投与しないこと。
- (2) 腰部脊柱管狭窄症において、手術適応となるような重症例での有効性は確立していない。

（解説）

- (1) 腰部脊柱管狭窄症患者に本剤を投与する場合、症状に応じ投与継続か中止かを判断する。効果が認められない場合は、馬尾神経・神経根の機械的圧迫や神経組織の器質的障害などの要因が大きいと考えられる。本剤の治験時の二重盲検比較試験等の試験期間は6週で実施されているので、本剤を6週間投与して効果が認められない場合は、他の治療への変更を考慮する必要があることを注意喚起した。
- (2) 「手術適応となる重症例」は、神経組織の器質的障害という循環障害以外の要因が強く、本剤の治療対象として適していないことを注意喚起した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>抗血小板剤</b> アスピリン チクロピジン シロスタゾール <b>血栓溶解剤</b> ウロキナーゼ <b>抗凝血剤</b> ヘパリン ワルファリン	これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。観察を十分に行い、用量を調節するなど注意すること。	本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強することが考えられる。

(解説)

本剤の薬理作用（末梢血管拡張作用、血小板粘着・凝集抑制作用）から類似の作用をもつ薬剤と併用した場合、出血を増強する可能性が否定できないので併用注意とした。

(参考)

#### 1) 《閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善》使用成績調査での検討

使用成績調査（810例）及び副作用発現頻度調査（2,676例）の計3,486例中、抗血小板剤・抗凝血剤（アルガトロバン水和物、アルプロスタジル、アルプロスタジル アルファデクス、イコサペント酸エチル、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、トラピジル、バトロキソビン、アスピリン・ダイアルミネート（バファリン）、ベラプロストナトリウム、ワルファリン）が併用されたのは1,458例であった。

併用例における出血に関する副作用（血小板・出血凝血障害）の報告は無かった。

該当併用薬の有無	症例数	副作用発現症例数	副作用発現率
総計	3486	111	3.2%
無	2028	46	2.3%
有	1458	65	4.5%

#### 2) 《後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢シビレ）および歩行能力の改善》使用成績調査、長期使用に関する特別調査での検討<sup>13)</sup>

使用成績調査（1,930例）及び長期使用に関する特別調査（397例）の計2,327例中、抗血小板剤（アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート（バファリン）、イコサペント酸エチル、サルボグレラート塩酸塩、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、ベラプロストナトリウム）が併用されたのは、使用成績調査で57例、特別調査で19例であった。

併用例における出血に関する副作用（血小板・出血凝血障害）は、アスピリン・ダイアルミネート（バファリン）を併用した症例に鼻出血1例の報告があった。

〔使用成績調査〕

抗血小板剤が併用された症例は1,930例中57例であり、抗血小板剤の併用の有無で副作用発現率に有意な差は認められなかった。

なお、血栓溶解剤（ウロキナーゼ）併用例はなく、抗凝血剤（ヘパリン、ワルファリン）併用例は1例で副作用は認められなかった。

抗血小板剤併用の有無	症例数	副作用発現症例数	副作用発現率	$\chi^2$ 検定
総計	1930	100	5.2%	—
無	1873	96	5.1%	N.S.
有	57	4	7.0%	

N.S.：有意差なし

〔長期使用に関する特別調査〕

抗血小板剤が併用された症例は397例中19例であり、抗血小板剤の併用の有無で副作用発現率に有意な差は認められなかった。

なお、血栓溶解剤（ウロキナーゼ）、抗凝血剤（ヘパリン、ワルファリン）併用例はなかった。

抗血小板剤併用の有無	症例数	副作用発現症例数	副作用発現率	$\chi^2$ 検定
総計	397	36	9.1%	—
無	378	34	9.0%	N.S.
有	19	2	10.5%	

N.S.：有意差なし

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

〈閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善〉

承認時までの調査及び市販後調査において副作用集計の対象となった4,582例中184例（4.0％）に249件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは下痢49件（1.1％）、悪心・嘔気・嘔吐22件（0.5％）、潮紅・ほてり22件（0.5％）、発疹17件（0.4％）、腹部不快感・心窩部不快感18件（0.4％）、腹痛・心窩部痛15件（0.3％）、頭痛・頭重14件（0.3％）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常12件（0.3％）、食欲不振10件（0.2％）等であった。（再審査終了時）

〈後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善〉

承認時までの調査における373例中34例（9.1％）に54件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは胃部不快感8件（2.1％）、発疹6件（1.6％）、頭痛・頭重4件（1.1％）、下痢4件（1.1％）、貧血3例（0.8％）等であった。（承認時）

市販後の使用成績調査等では、2,327例中136例（5.8％）に169件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは胃・腹部不快感34件（1.5％）、腹痛13件（0.6％）、下痢10件（0.4％）、頭痛10件（0.4％）、悪心7件（0.3％）、胸やけ7件（0.3％）等であった。（再審査終了時）

（解説）

承認時の臨床試験及び市販後調査において発現した副作用及び臨床検査値の異常変動を各適応別に記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT) の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明※）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。

※：頻度不明は自発報告による。

(解説)

肝機能障害、黄疸

市販後において、重篤な肝機能障害、黄疸が報告されている。初発症状として倦怠感、食欲不振等が認められ、肝障害の病型としては多くが肝細胞障害型であり、胆汁うっ滞型、混合型は少数であった。投与開始から発現までの期間に一定の傾向は認められず、本剤投与終了後に発現（判明）した症例もある。転帰については、本剤の投与中止（又は終了）により、ほとんどの症例で回復・軽快している。本剤投与後、肝機能の著しい異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、発症機序は不明であるが、本剤の反復投与毒性試験において肝毒性は認められていないことから、本剤もしくは本剤の代謝物等によるアレルギー性肝障害であることが推測される。

(3) その他の副作用

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明※
過 敏 症 <sup>注1)</sup>	発疹、痒痒感等	蕁麻疹	光線過敏症
出血傾向 <sup>注2)</sup>		出血	
血 液		貧血、血小板減少	
消 化 器	下痢、悪心、腹部不快感、腹痛、食欲不振、胸やけ	嘔吐、腹部膨満感、口渇、口内炎	舌しびれ
肝 臓	AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常		
循 環 器	心悸亢進	頻脈、低血圧、四肢のチアノーゼ、血圧上昇	
精神神経系	頭痛、めまい	しびれ感、眠気、不眠	
そ の 他	潮紅、ほてり	全身倦怠感、胸痛、胸部不快感、四肢痛、浮腫、乳腺腫脹、身ぶるい、下肢多毛、味覚異常	

※：頻度不明は自発報告による。

注1)：発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

(注) MedDRA/J (ICH国際医薬用語集日本語版) Ver.8.0で作成。各副作用名はPT (基本語) で示した。

〈閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善〉

	承認時	市販後調査	合計
調査症例数	243例	4339例	4582例
副作用発現症例数(%)	33例(13.58)	151例(3.48)	184例(4.02)
副作用発現件数	49件	200件	249件
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
<b>心臓障害</b>			
動悸	1件(0.41)	7件(0.16)	8件(0.17)
頻脈	—	2件(0.05)	2件(0.04)
チアノーゼ	1件(0.41)	—	1件(0.02)
<b>耳及び迷路障害</b>			
回転性眩暈	—	1件(0.02)	1件(0.02)
<b>胃腸障害</b>			
十二指腸潰瘍	—	1件(0.02)	1件(0.02)
悪心(嘔気)	5件(2.06)	13件(0.30)	18件(0.39)
嘔吐	2件(0.82)	2件(0.05)	4件(0.09)
下痢	12件(4.94)	37件(0.85)	49件(1.07)
胃不快感	—	3件(0.07)	3件(0.07)
腹部不快感	2件(0.82)	8件(0.18)	10件(0.22)
心窩部不快感	—	4件(0.09)	4件(0.09)
胃腸障害	—	2件(0.05)	2件(0.04)
腹痛	4件(1.65)	6件(0.14)	10件(0.22)
上腹部痛	—	5件(0.12)	5件(0.11)
腹部膨満	2件(0.82)	2件(0.05)	4件(0.09)
消化不良(胸やけ)	—	6件(0.14)	6件(0.13)
消化器不調(胃もたれ感)	—	2件(0.05)	2件(0.04)
口唇炎(口角炎)	—	1件(0.02)	1件(0.02)
<b>全身障害及び投与局所様態</b>			
異常感(もうろう状態)	—	1件(0.02)	1件(0.02)
倦怠感	—	4件(0.09)	4件(0.09)
末梢性浮腫	—	2件(0.05)	2件(0.04)
顔面浮腫	—	2件(0.05)	2件(0.04)
熱感	2件(0.82)	1件(0.02)	3件(0.07)
疼痛	—	1件(0.02)	1件(0.02)
口渇	—	1件(0.02)	1件(0.02)
<b>肝胆道系障害</b>			
肝機能異常	—	3件(0.07)	3件(0.07)
<b>臨床検査</b>			
肝機能検査値異常	—	1件(0.02)	1件(0.02)
AST(GOT)増加	3件(1.23)	1件(0.02)	4件(0.09)
ALT(GPT)増加	3件(1.23)	1件(0.02)	4件(0.09)
血中乳酸脱水素酵素増加	1件(0.41)	—	1件(0.02)
血中クレアチニン増加	—	1件(0.02)	1件(0.02)
血中尿素増加	—	1件(0.02)	1件(0.02)
<b>代謝及び栄養障害</b>			
食欲不振	—	6件(0.14)	6件(0.13)
食欲減退	—	4件(0.09)	4件(0.09)
高脂血症	—	1件(0.02)	1件(0.02)

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
<b>筋骨格及び結合組織障害</b>			
背部痛	—	1件(0.02)	1件(0.02)
四肢痛	—	1件(0.02)	1件(0.02)
<b>神経系障害</b>			
頭痛	2件(0.82)	12件(0.28)	14件(0.31)
浮動性めまい	1件(0.41)	3件(0.07)	4件(0.09)
体位性めまい	—	1件(0.02)	1件(0.02)
感覚減退	—	1件(0.02)	1件(0.02)
感覚障害	—	1件(0.02)	1件(0.02)
味覚異常	—	1件(0.02)	1件(0.02)
傾眠(眠気)	—	1件(0.02)	1件(0.02)
振戦	1件(0.41)	—	1件(0.02)
<b>生殖系及び乳房障害</b>			
乳房腫脹	1件(0.41)	—	1件(0.02)
勃起不全	—	1件(0.02)	1件(0.02)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>			
鼻出血	—	1件(0.02)	1件(0.02)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>			
発疹	2件(0.82)	15件(0.35)	17件(0.37)
蕁麻疹	—	1件(0.02)	1件(0.02)
紅斑	1件(0.41)	—	1件(0.02)
そう痒症	1件(0.41)	4件(0.09)	5件(0.11)
多汗症	—	1件(0.02)	1件(0.02)
皮下出血	—	1件(0.02)	1件(0.02)
多毛症(下肢)	1件(0.41)	—	1件(0.02)
<b>血管障害</b>			
潮紅	—	13件(0.30)	13件(0.28)
ほてり	—	6件(0.14)	6件(0.13)
起立性低血圧	—	2件(0.05)	2件(0.04)
出血(人工肛門)	1件(0.41)	—	1件(0.02)

再審査終了時 (小野薬品工業株式会社・大日本住友製薬株式会社 集計)

〈後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善〉

	承認時	市販後調査	合計
調査症例数	373例	2327例	2700例
副作用発現症例数(%)	34例(9.12)	136例(5.84)	170例(6.30)
副作用発現件数	54件	169件	223件
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
<b>心臓障害</b>	1例(0.27)	4例(0.17)	5例(0.19)
動悸	1件(0.27)	4件(0.17)	5件(0.19)
頻脈	1件(0.27)	—	1件(0.04)
<b>耳及び迷路障害</b>	1例(0.27)	1例(0.04)	2例(0.07)
耳鳴	1件(0.27)	1件(0.04)	2件(0.07)
<b>眼障害</b>	—	2例(0.09)	2例(0.07)
網膜出血	—	1件(0.04)	1件(0.04)
眼瞼浮腫	—	1件(0.04)	1件(0.04)
<b>胃腸障害</b>	13例(3.49)	74例(3.18)	87例(3.22)
胃炎	—	3件(0.13)	3件(0.11)
出血性十二指腸潰瘍	—	1件(0.04)	1件(0.04)
悪心(嘔気)	—	7件(0.30)	7件(0.26)
下痢	4件(1.07)	10件(0.43)	14件(0.52)
胃不快感	7件(1.88)	24件(1.03)	31件(1.15)
腹部不快感	1件(0.27)	10件(0.43)	11件(0.41)
腹痛	2件(0.54)	4件(0.17)	6件(0.22)
上腹部痛	—	9件(0.39)	9件(0.33)
腹部膨満	—	2件(0.09)	2件(0.07)
消化不良(胸やけ)	—	7件(0.30)	7件(0.26)
便秘	—	1件(0.04)	1件(0.04)
舌障害	—	1件(0.04)	1件(0.04)
口唇炎	—	1件(0.04)	1件(0.04)
口唇乾燥	—	1件(0.04)	1件(0.04)
歯肉出血	—	1件(0.04)	1件(0.04)
<b>全身障害及び投与局所様態</b>	3例(0.80)	9例(0.39)	12例(0.44)
胸痛	1件(0.27)	—	1件(0.04)
胸部不快感	—	1件(0.04)	1件(0.04)
異常感(気分不良)	1件(0.27)	2件(0.09)	3件(0.11)
倦怠感	—	2件(0.09)	2件(0.07)
全身性浮腫	—	1件(0.04)	1件(0.04)
末梢性浮腫	—	1件(0.04)	1件(0.04)
顔面浮腫	—	1件(0.04)	1件(0.04)
口渇	1件(0.27)	2件(0.09)	3件(0.11)
<b>肝胆道系障害</b>	1例(0.27)	—	1例(0.04)
肝機能異常	1件(0.27)	—	1件(0.04)
<b>感染症及び寄生虫症</b>	—	1例(0.04)	1例(0.04)
带状疱疹	—	1件(0.04)	1件(0.04)
<b>臨床検査</b>	9例(2.41)	12例(0.52)	21例(0.78)
AST(GOT)増加	1件(0.27)	3件(0.13)	4件(0.15)
ALT(GPT)増加	1件(0.27)	2件(0.09)	3件(0.11)
ALT(GPT)減少	—	2件(0.09)	2件(0.07)
血中ビリルビン増加	2件(0.54)	2件(0.09)	4件(0.15)
血中乳酸脱水素酵素増加	1件(0.27)	—	1件(0.04)
血中クレアチニン増加	—	1件(0.04)	1件(0.04)

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
血中尿素増加	1件(0.27)	1件(0.04)	2件(0.07)
血中免疫グロブリンA増加	—	1件(0.04)	1件(0.04)
C-反応性蛋白増加	—	1件(0.04)	1件(0.04)
赤血球数減少	3件(0.80)	1件(0.04)	4件(0.15)
ヘマトクリット減少	1件(0.27)	1件(0.04)	2件(0.07)
ヘモグロビン減少	2件(0.54)	—	2件(0.07)
白血球数減少	1件(0.27)	1件(0.04)	2件(0.07)
血小板数減少	—	1件(0.04)	1件(0.04)
尿中蛋白陽性	1件(0.27)	—	1件(0.04)
血圧低下	1件(0.27)	—	1件(0.04)
血圧上昇	—	1件(0.04)	1件(0.04)
<b>代謝及び栄養障害</b>	1例(0.27)	4例(0.17)	5例(0.19)
食欲不振	—	3件(0.13)	3件(0.11)
食欲減退	1件(0.27)	1件(0.04)	2件(0.07)
<b>良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)</b>	—	1例(0.04)	1例(0.04)
多発性骨髄腫	—	1件(0.04)	1件(0.04)
<b>筋骨格及び結合組織障害</b>	—	1例(0.04)	1例(0.04)
筋力低下	—	1件(0.04)	1件(0.04)
<b>神経系障害</b>	6例(1.61)	14例(0.60)	20例(0.74)
頭痛	4件(1.07)	10件(0.43)	14件(0.52)
浮動性めまい	2件(0.54)	4件(0.17)	6件(0.22)
感覚減退(しびれ感)	1件(0.27)	1件(0.04)	2件(0.07)
<b>精神障害</b>	1例(0.27)	2例(0.09)	3例(0.11)
不眠症	1件(0.27)	—	1件(0.04)
不快気分	—	2件(0.09)	2件(0.07)
<b>生殖系及び乳房障害</b>	1例(0.27)	—	1例(0.04)
会陰痛	1件(0.27)	—	1件(0.04)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	1例(0.27)	2例(0.09)	3例(0.11)
喀血	1件(0.27)	—	1件(0.04)
鼻出血	—	2件(0.09)	2件(0.07)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	7例(1.88)	15例(0.64)	22例(0.81)
発疹	6件(1.61)	5件(0.21)	11件(0.41)
蕁麻疹	1件(0.27)	1件(0.04)	2件(0.07)
湿疹	—	3件(0.13)	3件(0.11)
薬疹	—	1件(0.04)	1件(0.04)
紅斑	—	2件(0.09)	2件(0.07)
紅斑性皮膚疹	—	1件(0.04)	1件(0.04)
全身紅斑	—	1件(0.04)	1件(0.04)
そう痒症	—	2件(0.09)	2件(0.07)
全身性そう痒症	—	1件(0.04)	1件(0.04)
<b>血管障害</b>	—	9例(0.39)	9例(0.33)
潮紅	—	2件(0.09)	2件(0.07)
ほてり	—	5件(0.21)	5件(0.19)
末梢冷感	—	1件(0.04)	1件(0.04)
高血圧	—	1件(0.04)	1件(0.04)

再審査終了時（小野薬品工業株式会社・大日本住友製薬株式会社 集計）

## (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

〈後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善〉

市販後の使用成績調査1,930例、長期使用に関する特別調査397例における背景別副作用発現率は次の通りである。<sup>13)</sup>

		使用成績調査			長期使用に関する特別調査			
		調査症例数	副作用発現症例数	$\chi^2$ 検定	調査症例数	副作用発現症例数	$\chi^2$ 検定	
総計		1930	100 (5.2%)	—	397	36 (9.1%)	—	
性別	男	983	50 (5.1%)	N.S.	189	10 (5.3%)	*	
	女	947	50 (5.3%)		208	26 (12.5%)		
年齢	13～15歳未満	1	0 (0.0%)	N.S.	0	—	N.S.	
	15～65歳未満	450	26 (5.8%)		74	6 (8.1%)		
	65～96歳	1479	74 (5.0%)		323	30 (9.3%)		
合併症	無	1115	63 (5.7%)	N.S.	223	21 (9.4%)	N.S.	
	有	813	37 (4.6%)		172	15 (8.7%)		
	不明	2	0 (0.0%)	—	2	0 (0.0%)	—	
	内訳	肝臓	37	2 (5.4%)	—	6	1 (16.7%)	—
		腎臓	19	0 (0.0%)		2	1 (50.0%)	
心臓		62	6 (9.7%)	17		2 (11.8%)		
病型#	変性脊柱管狭窄症	1491	71 (4.8%)	N.S.	309	27 (8.7%)	N.S.	
	変性すべり症	274	18 (6.6%)		55	7 (12.7%)		
	混合型	103	8 (7.8%)		21	2 (9.5%)		
	分離すべり症	29	2 (6.9%)		9	0 (0.0%)		
	変性脊柱管狭窄症と変性すべり症	9	0 (0.0%)		2	0 (0.0%)		
	その他	12	1 (8.3%)		1	0 (0.0%)		
使用前重症度#	軽度	582	25 (4.3%)	N.S.	108	12 (11.1%)	N.S.	
	中等度	1188	72 (6.1%)		238	21 (8.8%)		
	重度	148	3 (2.0%)		51	3 (5.9%)		
SLR試験#	正常 (70°以上)	1515	85 (5.6%)	N.S.	341	35 (10.3%)	N.S.	
	70°未満30°以上	217	9 (4.1%)		55	1 (1.8%)		
	30°未満	43	4 (9.3%)		1	0 (0.0%)		
	未実施	143	2 (1.4%)		—	—		
併用薬	無	364	16 (4.4%)	N.S.	77	6 (7.8%)	N.S.	
	有	1564	84 (5.4%)		320	30 (9.4%)		
	不明	2	0 (0.0%)	—	0	—	—	
	抗血小板剤	無	1873	96 (5.1%)	N.S.	378	34 (9.0%)	N.S.
		有	57	4 (7.0%)		19	2 (10.5%)	
	血栓溶解剤	無	1930	100 (5.2%)	—	397	36 (9.1%)	—
		有	0	—		0	—	
	抗凝血剤	無	1929	100 (5.2%)	N.S.	397	36 (9.1%)	—
		有	1	0 (0.0%)		0	—	
	NSAIDs	無	1044	53 (5.1%)	N.S.	226	21 (9.3%)	N.S.
		有	886	47 (5.3%)		171	15 (8.8%)	
	降圧剤	無	1635	79 (4.8%)	N.S.	333	26 (7.8%)	N.S.
有		295	21 (7.1%)	64		10 (15.6%)		
併用療法	無	963	55 (5.7%)	N.S.	195	16 (8.2%)	N.S.	
	有	967	45 (4.7%)		202	20 (9.9%)		

\*：P<0.05、N.S.：有意差なし

#：診断名が「腰部脊柱管狭窄症」の1,918例（使用成績調査）、397例（特別調査）を解析対象とした。

〈閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善〉  
市販後の使用成績調査4,339例における背景別副作用発現率は次の通りである。

		調査症例数	副作用発現症例数(%)	$\chi^2$ -検定
総 計		4339	151 (3.5)	—
性 別	男	2854	100 (3.5)	N.S.
	女	1485	51 (3.4)	
年 齢	65歳未満	2085	100 (4.8)	***
	65歳以上	2232	51 (2.3)	
1日投与量 (最多)別	$\leq 15\mu\text{g}$	1054	35 (3.3)	N.S.
	$15\mu\text{g} < \leq 30\mu\text{g}$	3283	116 (3.5)	
	$30\mu\text{g} <$	2	0 (0.0)	
併用薬	無	946	29 (3.1)	N.S.
	有	3391	122 (3.6)	
合併症	無	2260	79 (3.5)	N.S.
	有	2078	72 (3.5)	

\*\*\* : P<0.001、N.S. : 有意差なし

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤は動物での抗原性試験で特異抗体の産生は認められていないが、発疹、痒痒感、アナフィラキシー様症状の副作用報告があるため、観察を十分に行い、このような症状があらわ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。過敏体質の患者では異常が認められないか特に注意する。また、過去に本剤に対する過敏症歴を有する患者には投与しないこと。

## 9. 高齢者への投与

該当しない

(解説)

当初は「高齢者への投与」の項が記載されていたが、使用成績調査において、高齢者と非高齢者の間で安全性、有効性に差がないことが認められたため削除された。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。〔動物実験（妊娠サル、妊娠ラット静脈内投与）で子宮収縮作用が報告されており<sup>33)</sup>、またヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(解説)

妊娠ラットに本剤を経口投与したとき胎児への移行はほとんど認められず (P.27参照)、ラットとウサギの生殖発生毒性試験においても催奇形作用は認められなかった (P.48参照) が、妊娠サル、妊娠ラット静脈内投与で子宮収縮作用が報告されており投与禁忌である。なお、現在まで本剤の妊婦使用例は報告されていない。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

（解説）

小児（15歳未満）への本剤使用例は少なく、安全性が確立されていないことを注意喚起した。小児への本剤投与例は、閉塞性血栓血管炎に対する使用成績調査において2例、腰部脊柱管狭窄症に対する使用成績調査において1例報告されているが、この3例において特に問題は認められていない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

健康成人に大量投与（30～40  $\mu\text{g}$ /回）したとき一過性の血圧下降を認めたとの報告がある。<sup>10)</sup>

（解説）

本剤の30～40  $\mu\text{g}$ /回投与により1～3時間で血圧が10mmHg程度低下し、3～6時間で前値に復するという報告があった。

なお、心電図に特記すべき変化は認められなかった。

## 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。）

（解説）

「PTPの誤飲対策について」（平成8年3月27日 日薬連発第240号）及び（平成8年4月18日 日薬連発第304号）に従い設定した。錠剤やカプセル剤のPTPシートの誤飲、すなわち患者がPTPシートから薬剤を取り出さず、分割したシートごと飲み込み、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発するという誤飲事故が報告されているので、薬剤交付時にはPTPシートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

該当しない

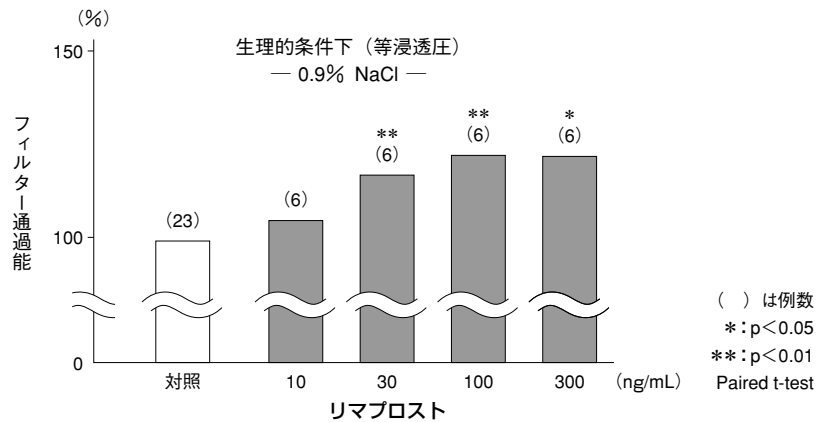
## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 (P.18~25) 参照)

(2) 副次的薬理試験 (その他の作用)

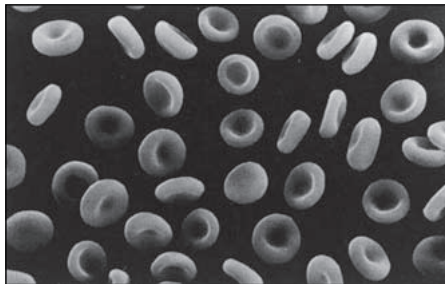
1) 赤血球変形能改善作用 (*in vitro*)



ヒト赤血球フィルター通過能に及ぼす影響 (*in vitro*) 参考文献1)

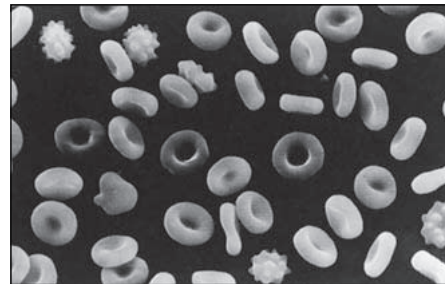
生理的な条件下においてリマプロストとして30~300ng/mLの添加は、赤血球フィルター通過能を有意に亢進させた。

無処置洗浄赤血球 (0.9%NaCl)



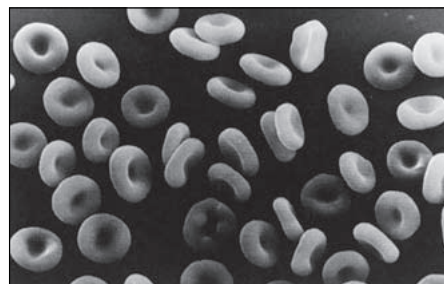
有棘赤血球は認められない

1.5%NaCl (高浸透圧) 添加群



有棘赤血球の出現頻度は上昇した

リマプロスト 300ng/mL+1.5%NaCl添加群

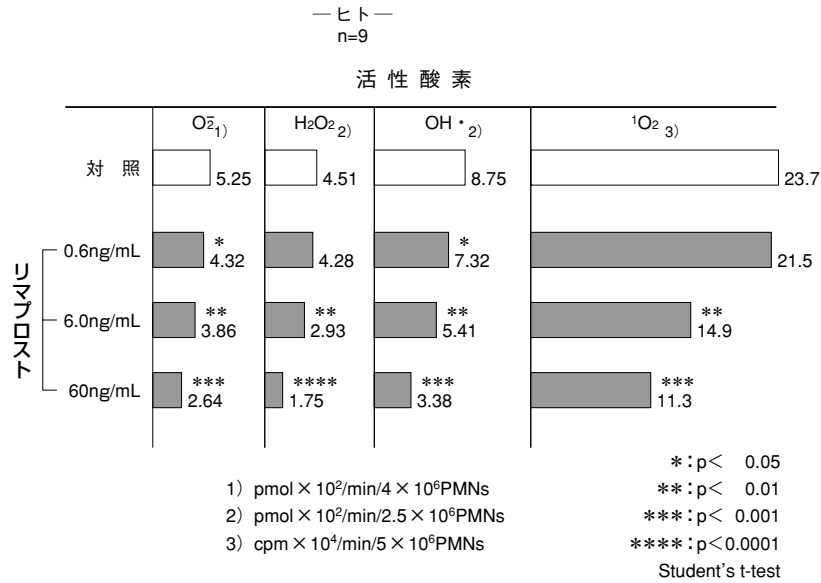


有棘赤血球の出現は有意に抑制された

ヒト赤血球形態に及ぼす影響 (走査電子顕微鏡による観察×2000) 参考文献1)

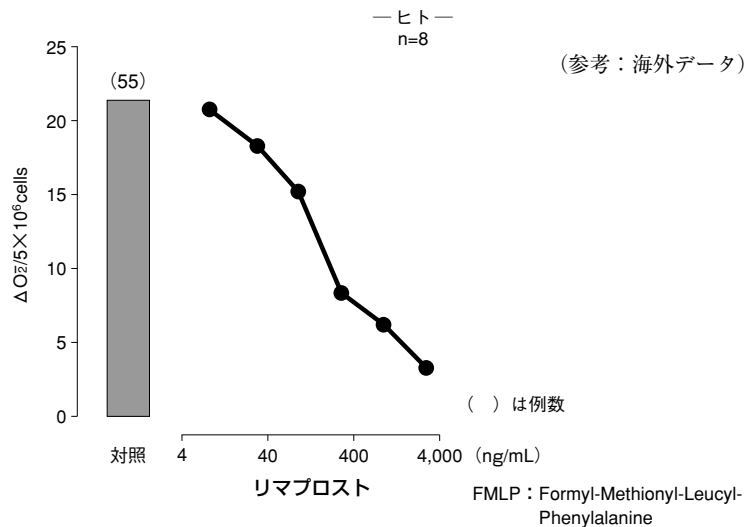


2) 活性酸素産生抑制作用 (*in vitro*)



好中球の活性酸素産生に対する作用 (*in vitro*) 参考文献2)

ヒト好中球を opsonized-zymosan で刺激することにより産生する4種の活性酸素 (O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>•</sup> 及び <sup>1</sup>O<sub>2</sub>) に対して、リマプロストは用量依存的にその産生を抑制した。このことから、リマプロストは細胞レベルで炎症細胞を抑制すると考えられた。



多核白血球の活性酸素産生に対する作用 (*in vitro*) 参考文献3)

ヒト多核白血球をFMLPで刺激することにより産生する活性酸素 (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) に対して、リマプロストは用量依存的にその産生を抑制した。

(3) 安全性薬理試験<sup>34)</sup>

## 1) 一般症状、中枢神経系に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
一般行動・症状 (Irwin20項目)	マウス (5)	0.1, 0.3, 1mg/kg (経口)	1mg/kgで末梢血管拡張による耳介及び皮膚の色が変化
自発運動 (Animex法)			0.3, 1mg/kgで30分後まで有意な減少
協調運動能			1mg/kgで異常が認められた
痙攣作用	マウス (6)	0.1, 0.3, 1mg/kg (経口)	影響なし
電撃痙攣			影響なし
ストリキニーネ痙攣			影響なし
PTZ痙攣			影響なし
レセルピン低体温・眼瞼下垂	マウス (6)	0.1, 0.3, 1mg/kg (経口)	影響なし
睡眠時間 (ヘキソバルビタール麻酔)			影響なし
鎮痛作用 (酢酸writhing法)	マウス (9)	0.1, 0.3, 1mg/kg (経口)	0.1mg/kgで発現時間の遅延及び発現回数の減少の傾向、0.3, 1mg/kgで有意な発現時間の遅延及び発現回数の減少
体温 (正常体温)	ラット (6)		0.3, 1mg/kgで3, 4時間後に有意な体温上昇
条件回避反応	マウス (5)	1mg/kg (経口)	影響なし
坐骨神経-腓腹筋収縮	麻酔ラット (5)	0.3, 1, 3 µg/kg (静脈内)	3µg/kgで坐骨神経電気刺激による腓腹筋の収縮を極軽度抑制
自発脳波	不動化ネコ (6)	3µg/kg (静脈内)	影響なし

PTZ: ペンチレンテトラゾール

## 2) 平滑筋に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
摘出回腸	ウサギ (4)	0.01~1µg/mL ( <i>in vitro</i> )	累積的適用で緊張が上昇し、顕著な場合は収縮幅を軽度に抑制
アセチルコリン収縮			
生体位子宮運動 (非妊娠・懸垂法)	麻酔ラット (5)	0.3, 1, 3 µg/kg (静脈内)	1, 3µg/kgで運動亢進
摘出子宮運動	ラット (5)	0.01~1µg/mL ( <i>in vitro</i> )	影響なし
非妊娠子宮			0.1µg/mLで軽度な、1µg/mLで著明な運動亢進 (緊張上昇、頻度増加)
妊娠子宮	ラット (4)		

3) 呼吸・循環器系に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
呼吸、血圧、心拍数	麻酔ネコ (9)	0.1、0.3、1、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (静脈内)	呼吸：1、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で軽度な振幅の抑制 血圧：0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で用量に応じた下降 (3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ：40～60mmHg下降) 心拍数：1、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で軽度な増加
呼吸、血圧、心拍数、 総頸動脈血流量、大腿 動脈血流量、心電図	麻酔イヌ (6)	0.1、0.3、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (静脈内)	呼吸：0.3、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で軽度な呼吸数減少、 振幅の増大、投与直後に呼吸数増加、 振幅の低下 血圧：0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で10～30mmHg、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で50～75 mmHgの下降 心拍数：0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で5～10beats/分、0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で20～30beats/分、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で45～60beats/分の増加 総頸動脈血流量：0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で60～80mL /分増加 大腿動脈血流量：0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で15～20mL /分増加 心電図：影響なし
心機能、血行動態	麻酔イヌ (5～6)	0.01、0.03、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分} \times 10\text{分}$ (静脈内)	0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分} \times 10\text{分}$ で血圧の有意な下降、 末梢血管抵抗の有意な減少を示したが、心 収縮力、心拍出量、1回拍出量、左室内圧 最大立ち上り速度 (dp/dt max.) に変化なし
摘出耳介血管			
単独作用	ウサギ (3)	0.01、0.1、1 $\mu\text{g}$ (注入)	流出滴数を0.01 $\mu\text{g}$ で60/分から46/分、0.1 $\mu\text{g}$ で59/分から34/分、1 $\mu\text{g}$ で58/分から 16/分に減少させたが、3～4分後に回復
ノルアドレナリン収縮			影響なし
摘出心房			
摘出心房運動		0.001～1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ( <i>in vitro</i> )	1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で収縮力・律動数の軽度な増加(20 分後まで持続)
ノルアドレナリンの陽 性変力、変時作用	モルモット (12)	0.01～1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ( <i>in vitro</i> )	影響なし
アセチルコリンの陰性 変力、変時作用			影響なし
摘出心臓運動 (八木法)	カエル (5)	0.0001～1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ( <i>in vitro</i> )	0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で著明な収縮幅の増大及 び徐脈・不整脈

4) 消化器系に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
小腸輸送能 (炭末法)	マウス (8～10)	0.1、0.3、1、3、10 $\text{mg}/\text{kg}$ (経口)	0.3～10 $\text{mg}/\text{kg}$ で用量に応じた有意な抑制
便通・下痢作用	マウス (6)		1 $\text{mg}/\text{kg}$ で4～5時間後排便量の増加、3、 10 $\text{mg}/\text{kg}$ で著明な排便の抑制、10 $\text{mg}/\text{kg}$ で1/6例に下痢
胃液分泌 (幽門結紮)	ラット (7)	0.03、0.1、0.3、1 $\text{mg}/\text{kg}$ (十二指腸内)	0.1～1 $\text{mg}/\text{kg}$ で用量に応じた胃液量の減少、 酸排泄量の減少 (pHの上昇)、0.3 $\text{mg}/\text{kg}$ 以上は有意な作用
胆汁分泌	麻酔ラット (5)	0.01、0.1、1 $\text{mg}/\text{kg}$ (皮下)	影響なし

5) 自律神経系に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
瞬膜			
瞬膜緊張	麻酔ネコ (6)	0.1、0.3、1、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (静脈内)	影響なし
交感神経電気刺激 による収縮			1、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で軽度な抑制
アドレナリン収縮			1、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で軽度な抑制
血压・心拍数			
アドレナリン昇圧	麻酔ネコ (6)	0.1、0.3、1、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (静脈内)	1、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で抑制
ノルアドレナリン昇圧			影響なし
迷走神経電気刺激 による降圧・徐脈			影響なし
摘出気管平滑筋			
単独作用	モルモット (5)	0.0001～1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ( <i>in vitro</i> )	影響なし
アドレナリン弛緩			1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で50.5%の抑制
摘出輸精管 アドレナリン収縮	モルモット (8)	0.0001～1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ( <i>in vitro</i> )	0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で16.8%、0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で177.3%、 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で188.3%の増強
摘出胸部大動脈条片			
単独作用	ウサギ (4)	0.01～1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ( <i>in vitro</i> )	影響なし
ノルアドレナリン収縮			影響なし

6) 血液凝固及び線溶系に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
血液凝固系 ( <i>in vitro</i> )			
プロトロンビン時間	ラット (5)	0.1～10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ( <i>in vitro</i> )	影響なし
活性化部分トロンボ プラスチン時間			影響なし
血液線溶系 (フィブリン溶解面積)	ラット (5)	0.1～10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ( <i>in vitro</i> )	影響なし
血液凝固系 ( <i>ex vivo</i> )			
プロトロンビン時間	ラット (5)	0.1、0.3、1 $\text{mg}/\text{kg}$ (経口)	影響なし
活性化部分トロンボ プラスチン時間			影響なし

7) 水及び電解質代謝、その他に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
尿量及び尿中電解質排泄 (Na, K)	ラット (9)	0.01、0.1、1 $\text{mg}/\text{kg}$ (経口)	0.01 $\text{mg}/\text{kg}$ で尿量及び尿中Na, K排泄量 が軽度に減少、0.1、1 $\text{mg}/\text{kg}$ で用量に応じ て尿量及び尿中Na, K排泄量が著明に減少、 Na/K値が低下
局所麻酔作用	ウサギ (3)	0.1～10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ $\times$ 0.2 $\text{mL}$ (点眼)	影響なし
局所刺激作用			10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の点眼で閉眼状態の持続と充血

(4) 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

#### 急性毒性試験

動物種	性別 (動物数)	投与経路	LD50 (mg/kg)
マウス <sup>35)</sup>	雄 (8)	経口	824 (24.1)
	雌 (8)	経口	672 (19.7)
	雄 (8)	皮下	601 (17.6)
	雌 (8)	皮下	731 (21.4)
	雄 (8)	静脈内	737 (21.6)
	雌 (8)	静脈内	740 (21.7)
ラット <sup>35)</sup>	雄 (8)	経口	731 (21.4)
	雌 (8)	経口	648 (19.0)
	雄 (8)	皮下	78.9 (2.31)
	雌 (8)	皮下	142 (4.15)
	雄 (8)	静脈内	325 (9.5)
	雌 (8)	静脈内	399 (11.7)
サル <sup>36)</sup>	雌雄 (各1)	経口	> 341 (> 10)

( ) はリマプロスト量

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) 亜急性毒性試験

動物種 (性、動物数)	投与期間	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット <sup>37)</sup> (雌雄、各40)	1ヵ月間	0.1、0.4、1.6、 6.4mg/kg (経口)	流涎：0.4mg/kg以上(雌雄) 肝臓重量の増加：0.4mg/kg以上(雄) 鎮静、呼吸促進、耳介・足蹠・口腔 周囲等の紅潮、腹臥、軟便・下痢、 骨髄における脂肪細胞の増加： 1.6mg/kg以上(雌雄) 腹部膨満、四肢腫脹、胸腺、生殖器 系臓器の萎縮性変化、腎臓尿管 の変性等：6.4mg/kg(雌雄)	0.1mg/kg
サル <sup>36)</sup> (雌1、雄2)	1ヵ月間	0.003、0.01、 0.03mg/kg (経鼻経口)	嘔吐、軟便：0.01mg/kg以上 下痢、食欲減退、体重減少： 0.03mg/kg	0.003mg/kg

#### 2) 慢性毒性試験

動物種 (性、動物数)	投与期間	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット <sup>38)</sup> (雌雄、各72)	6ヵ月間	0.025、0.1、0.4、 1.6mg/kg (経口)	軟便、体重増加の抑制、摂餌量の減 少：0.4mg/kg以上(雄) 鎮静、足蹠・耳介の紅潮、飲水量の 増加：1.6mg/kg(雌雄) 副腎重量の増加：1.6mg/kg(雌)	0.1mg/kg

(3) 生殖発生毒性試験

1) 交配前・交配期間（雄）及び妊娠前・妊娠初期（雌）投与試験

動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット <sup>39)</sup> (雄、75)	0.098、0.394、 1.576mg/kg (経口)	親動物：0.394mg/kg以上で鎮静、 耳介・足蹠・口腔周囲等の紅潮、 体重増加の抑制 胎児 (F <sub>1</sub> )：1.576mg/kgで着床 率の低下、生胎児には影響な し	親動物：0.098mg/kg 生殖能、初期胚発生： 0.394mg/kg
ラット <sup>40)</sup> (雌、75)	0.061、0.303、 1.515mg/kg (経口)	親動物：1.515mg/kgで鎮静、体 重増加の抑制、摂餌量の減少 胎児 (F <sub>1</sub> )：1.515mg/kgで胎児 死亡率の上昇、生胎児には影 響なし	親動物：0.303mg/kg 胎児 (F <sub>1</sub> )：0.303mg/kg

2) 器官形成期投与試験

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット <sup>41)</sup> (96)	0.152、0.606、 2.424mg/kg (経口)	母動物：2.424mg/kgで鎮静、耳介・ 足蹠・口腔周囲等の紅潮、呼 吸促進、流涙、下痢等、0.606 mg/kg以上で体重増加の抑制 と摂餌量の減少 胎児 (F <sub>1</sub> )：2.424mg/kgで胎児 死亡率の上昇、生胎児には影 響なし	母動物：0.152mg/kg 胎児 (F <sub>1</sub> )：0.606mg/kg
ウサギ <sup>42)</sup> (30)	0.011、0.023、 0.045mg/kg (経口)	母動物：0.045mg/kgで体重増加 の抑制、摂餌量の減少 胎児 (F <sub>1</sub> )：影響なし	母動物：0.023mg/kg 胎児 (F <sub>1</sub> )：0.045mg/kg

3) 周産期及び授乳期投与試験

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット <sup>43)</sup> (75)	0.030、0.152、 0.758mg/kg (経口)	母動物：0.758mg/kgで体重増加 の抑制、摂餌量の減少 出生児 (F <sub>1</sub> )：0.152mg/kg以上 で新生児の生後21日目までの 死亡率の上昇	母動物：0.030mg/kg 出生児 (F <sub>1</sub> )：0.030mg/kg

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 依存性試験

一般薬理試験において中枢神経系に対する作用は認められず、また、ラット慢性毒性試験（経口投与、6カ月間）の休薬試験において体重減少をはじめモルヒネ型及びバルビタール型禁断症状は認められなかったことより、薬物依存性はないことが推察されたので実施しなかった。

##### 2) 抗原性試験<sup>44)</sup>

動物種 (性、動物数)	投与量 ( $\mu\text{g}$ )	試験法	試験結果
モルモット (雌、5)	10	全身アナフィラキシー (ASA) 反応	陰性
		受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応	
		間接赤血球凝集 (PHA) 反応	
		遅延型皮膚反応	
ウサギ (雄、4)	100	受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応	陰性
		間接赤血球凝集 (PHA) 反応	
マウス (雄、6)	10	受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応	陰性

##### 3) 遺伝毒性試験

試験名	細胞等	試験法	処置濃度・ 投与量	試験結果
復帰突然変異試験 <sup>45)</sup>	ネズミチフス菌 大腸菌	直接法	5、10、50、100、500、 1000、5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性
		代謝活性化法		
染色体異常試験 <sup>46)</sup>	CHL/IU	直接法	0.188、0.375、0.75、 1.50、3.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
		代謝活性化法		

##### 4) がん原性試験

本剤のがん原性試験については、遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であったことから実施しなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：オパルモン錠5 $\mu$ g 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リマプロスト アルファデクス 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（3年）。（安定性試験結果に基づく）

開封後はなるべく速やかに使用すること

### 3. 貯法・保存条件

乾燥剤を同封した気密容器、室温保存

（吸湿性を有するため、アルミピロー又は瓶の開封後は湿気を避けて保存すること）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」(P.41) 参照

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

オパルモン錠5 $\mu$ g：100錠（PTP、バラ）、210錠（PTP）、500錠（PTP、バラ）、1,050錠（PTP）

### 7. 容器の材質

PTP包装

PTP：アルミ、ポリ塩化ビニル

袋：アルミ、ポリエチレン

バラ包装

瓶本体：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

中蓋：ポリエチレン

パッキン：ポリプロピレン



## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プロレナール錠5 $\mu$ g（大日本住友製薬株式会社）

同効薬：（閉塞性血栓血管炎関連）

アルプロスタジル アルファデクス、アルプロスタジル、アルガトロバン水和物、イコサペント酸エチル、イソクスプリン塩酸塩、サルボグレラート塩酸塩、チクロピジン塩酸塩、カリジノゲナーゼ、シロスタゾール、トコフェロールニコチン酸エステル、ニセリトロール、バトロキソピン、ヘプロニカート、ベラプロストナトリウム、ジヒドロエルゴトキシシメシル酸塩

（腰部脊柱管狭窄症関連）

なし

## 9. 国際誕生年月日

1988年1月20日「国内開発」

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

（旧販売名）オパールモン錠

製造承認年月日：1988年1月20日（販売名変更に伴い2006年4月承認を整理）

承認番号：16300AMZ00091000

オパールモン錠5 $\mu$ g

製造承認年月日：2005年2月2日（販売名変更による）

承認番号：21700AMZ00066000

## 11. 薬価基準収載年月日

オパールモン錠5 $\mu$ g：2005年6月10日（販売名変更の薬価基準収載）

（旧販売名）オパールモン錠：1988年4月18日（2006年3月31日経過措置期間終了）

## 12. 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：2001年4月4日

〔効能・効果〕：後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善

〔用法・用量〕：後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善には通常成人に、リマプロストとして1日15 $\mu$ gを3回に分けて経口投与する。

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善

再審査結果通知年月日：1995年6月8日

『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善

再審査結果通知年月日：2009年12月21日

『薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

#### 14. 再審査期間

閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善

6年：1988年1月20日～1994年1月19日（再審査終了）

後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善

4年：2001年4月4日～2005年4月3日（再審査終了）

#### 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107号（平成18年3月6日付）とその一部改正の厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない

#### 16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
オパルモン錠5 $\mu$ g	108151001	3399003F1073	620002509

#### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 草場 昭ほか：医学のあゆみ, **138** (3) : 217, 1986
- 2) 草場 昭ほか：臨床医薬, **2** (2) : 211, 1986
- 3) 神谷 喜作ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 228, 1986
- 4) 小野薬品工業社内資料 (〈閉塞性血栓血管炎〉第Ⅲ相一般臨床試験)
- 5) 栗原 章ほか：臨床医薬, **12** (3) : 511, 1996
- 6) 裏辻 雅章ほか：臨床医薬, **12** (3) : 489, 1996
- 7) 植田 百合人ほか：臨床医薬, **12** (4) : 713, 1996
- 8) 那須 吉郎ほか：臨床医薬, **12** (3) : 531, 1996
- 9) 斉田 通則ほか：臨床医薬, **12** (4) : 701, 1996
- 10) 山本 智英ほか：薬理と治療, **9** (4) : 1463, 1981
- 11) 山本 智英ほか：薬理と治療, **9** (5) : 1935, 1981
- 12) 裏辻 雅章ほか：臨床医薬, **12** (3) : 543, 1996
- 13) オパルモン錠5 $\mu$ g「腰部脊柱管狭窄症」使用成績調査、特別調査結果の概要 (2006年6月)  
：小野薬品工業社内資料
- 14) 北川 敏一ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 1, 1986
- 15) 北川 敏一ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 12, 1986
- 16) 小野薬品工業社内資料 (皮膚血流量増加・皮膚温上昇作用)
- 17) 木谷 泰治ほか：現代医療, **20** (2) : 810, 1988
- 18) 前田 義春ほか：血液と脈管, **13** (1) : 142, 1982
- 19) 坪井 俊紀ほか：Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., **247** (1) : 89, 1980
- 20) 坪井 俊紀ほか：Thrombosis Res., **20** (5/6) : 573, 1980
- 21) 藤谷 武一ほか：小野薬品工業社内資料 (TXA<sub>2</sub>生成抑制作用)
- 22) 藤谷 武一ほか：Jpn. J. Pharmacol., **40** (1) : 31, 1986
- 23) 伊藤 邦臣ほか：基礎と臨床, **29** (10) : 2577, 1995
- 24) 竹信 敬史ほか：基礎と臨床, **30** (2) : 221, 1996
- 25) 榎木 博之ほか：基礎と臨床, **30** (2) : 237, 1996
- 26) 鹿山 悟ほか：基礎と臨床, **30** (2) : 229, 1996
- 27) 藤谷 武一ほか：基礎と臨床, **30** (2) : 245, 1996
- 28) 小野薬品工業社内資料 (ヒト(健康成人)血中濃度推移)
- 29) 宮本 茂敏ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 56, 1986
- 30) 宮本 茂敏ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 80, 1986
- 31) 宮本 茂敏ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 70, 1986
- 32) 中出 進ほか：小野薬品工業社内資料 (CYP分子種への影響)
- 33) 穂本 晃ほか：現代医療, **20** (2) : 817, 1988
- 34) 松野 幸男ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 21, 1986
- 35) 安場 正子ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 104, 1986
- 36) 安場 正子ほか：小野薬品工業社内資料 (サル急性・亜急性毒性試験)
- 37) 藤田 常夫ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 110, 1986
- 38) 満園 東治ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 136, 1986
- 39) 市川 祐三ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 170, 1986
- 40) 市川 祐三ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 177, 1986

- 41) 市川 祐三 ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 183, 1986
- 42) 市川 祐三 ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 209, 1986
- 43) 市川 祐三 ほか：現代医療, **18** (増Ⅱ) : 198, 1986
- 44) 長谷川 隆司 ほか：小野薬品工業社内資料 (抗原性試験)
- 45) 井上 了 ほか：小野薬品工業社内資料 (復帰突然変異試験)
- 46) 宗村 庚修 ほか：小野薬品工業社内資料 (染色体異常試験)

## 2. その他の参考文献

- 1) 瀬尾 留美 ほか：現代医療, **20** (4) : 1374, 1988 (赤血球変形能改善作用)
- 2) 丹波 鞠負 : 現代医療, **18** (増Ⅱ) : 243, 1986 (活性酸素産生抑制作用)
- 3) Karsten Schrör et al. : VASA-Suppl.**17** : 11, 1987 (活性酸素産生抑制作用)

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況（2016年1月現在）

国名	大韓民国（韓国）
会社名	東亜（Dong-A）製薬
販売名	東亜オパルモン錠
剤形・規格	錠剤・5 $\mu$ g/錠
発売年月	1993年10月
効能・効果	1) 閉塞性血栓血管炎（バージャー病）に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善（1992年4月8日承認） 2) 後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力の改善（2001年9月10日承認）
用法・用量	1) 通常成人に、リマプロストとして1日30 $\mu$ gを3回に分けて経口投与する。 2) 通常成人に、リマプロストとして1日15 $\mu$ gを3回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

---

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

特になし