

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 E₁ 誘導体制剤

リマプロストアルファデクス錠 5 μ g[F]

LIMAPROST ALFADEX tablets

リマプロスト アルファデクス錠

剤形	錠剤（白色の素錠）
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、日局リマプロストアルファデクスを (リマプロストとして) 5 μ g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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2006年2月20日 薬価基準収載年月日：2006年7月7日 発売年月日：2006年7月7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL:076-478-0032、FAX:076-478-0336（電話受付時間 8:30～17:00、 土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.fujipharma.jp/

本 IF は、2015年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.info.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 を掲載する医薬品情報提供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。

平成 20 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。
- ② IF 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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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 の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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があり、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、今後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)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	13
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	13
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	13
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	13
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	13
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	13
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	14
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	14
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	14
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	15
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	15
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	15
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	15
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	16
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	16
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	2. 毒性試験	16
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	17
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	1. 規制区分	17
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	2. 有効期間又は使用期限	17
7. 溶出性	5	3. 貯法・保存条件	17
8. 生物学的試験法	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	5. 承認条件等	17
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	6. 包装	17
11. 力価	8	7. 容器の材質	17
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 同一成分・同効薬	17
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	8	9. 国際誕生年月日	18
14. その他	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	18
V. 治療に関する項目	9	11. 薬価基準収載年月日	18
1. 効能又は効果	9	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	18
2. 用法及び用量	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	18
3. 臨床成績	9	14. 再審査期間	18
VI. 薬効薬理に関する項目	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	18
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	16. 各種コード	18
2. 薬理作用	10	17. 保険給付上の注意	18
VII. 薬物動態に関する項目	11	XI. 文献	19
1. 血中濃度の推移・測定法	11	1. 引用文献	19
2. 薬物速度論的パラメータ	12	2. その他の参考文献	19
3. 吸収	12	XII. 参考資料	20
4. 分布	12	1. 主な外国での発売状況	20
5. 代謝	12	2. 海外における臨床支援情報	20
6. 排泄	12	XIII. 備考	20
7. トランスポーターに関する情報	12	その他の関連資料	20
8. 透析等による除去率	12		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リマプロストアルファデクスは、PGE_i誘導体で、抗血小板作用、血管拡張作用量と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。「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・効果に加え、2005年4月3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・効果の再審査が終了し、その有用性が確認されている。

本剤 リマプロストアルファデクス錠 5 μ g「F」は、富士製薬工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第481号（平成11年4月8日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2006年2月に承認を取得、同年7月に発売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- PTPシートの材質を高防湿のものに変更し、PTPシートで乾燥剤とアルミ袋での保存が必要だったのが不要になり、外箱を小さくすることができた。
- 既存の210錠及び1050錠包装に、100錠包装を追加した。
- 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用として、肝機能障害、黄疸が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

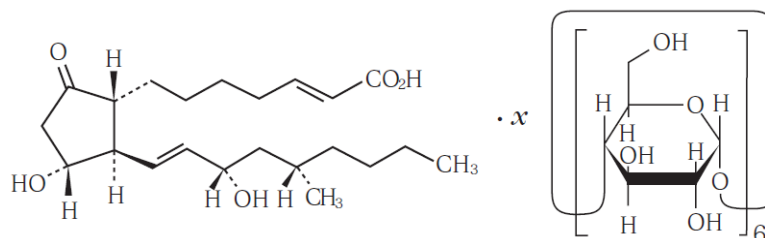
1. 販売名

- (1) 和 名 : リマプロストアルファデクス錠 $5\mu\text{g}$ 「F」
- (2) 洋 名 : LIMAPROST ALFADEX tablets
- (3) 名称の由来 : 有効成分に係る一般名+剤型+含量+会社名 (屋号) に基づく。
「F」は富士製薬工業株式会社の屋号である。

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 : prostaglandin 類 -prost

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

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：白色の粉末である。
- (2) 溶解性：水に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、酢酸エチルにほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性：吸湿性である。
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数：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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

- (1) 硫酸による呈色反応
- (2) 1, 3-ジニトロベンゼン試液及び水酸化カリウムのエタノール溶液による呈色反応
- (3) ヨウ素試液による呈色反応
- (4) 紫外可視吸光度測定法


4. 有効成分の定量法¹⁾

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	リマプロストアルファデクス 5 μ g 「F」	
有効成分	日局 リマプロストアルファデクス	
含量 (1錠中)	リマプロストとして (5 μ g)	
添加物	ステアリン酸 デキストリン トレハロース水和物 結晶セルロース トウモロコシデンプン 軽質無水ケイ酸	
色・剤形	白色の素錠	
外形		
大きさ	直径	6.5mm
	厚さ	2.3mm
	質量	100mg
識別コード (PTPシート)	FJ18	

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：上記表参照

(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：上記表参照

(2) 添加物：上記表参照

(3) その他：なし

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

加速試験²⁾

最終包装製品を用いた加速試験（温度 40±1℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月）の結果、リマプロストアルファデクス錠 5 μg 「F」は、全ての試験において、いずれも規格を満たすものであり、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

	0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の素錠であった。			
確認試験 1) 注1	適合	—	—	適合
確認試験 2) 注2	適合	—	—	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	—	—	適合
微生物限度試験	適合	—	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
定量値(%)	100.2	100.4	98.3	98.5

注 1：液は紫色を呈した。

注 2：メタノール溶液：波長 275～280nm に吸収の極大を認めない。

水酸化カリウムのメタノール溶液：波長 275～280nm に吸収の極大を認める。

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

溶出挙動における類似性³⁾

リマプロストアルファデクス錠 5 μg 「F」の医薬品製造承認申請にあたり、標準製剤とリマプロストアルファデクス錠 5 μg 「F」を試験製剤とし、「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）に従い生物学的同等性試験を実施した。

試験法：日局 一般試験法 溶出試験法第 2 法（パドル法）

回転数：毎分 50 及び 100 回転（pH1.2 のみ）

温度：37±0.5℃

試験液量：900mL

試験液：日本薬局方 溶出試験法第 1 液（pH1.2）

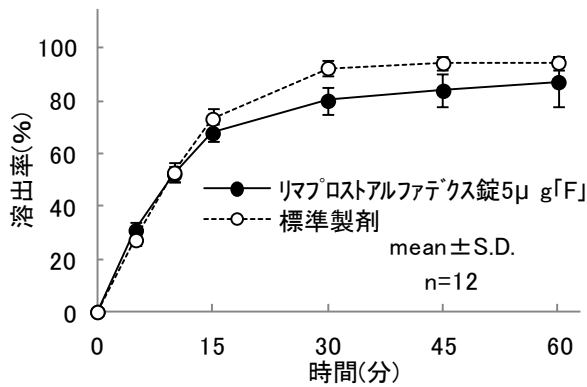
薄めた McIlvaine の緩衝液（pH4.0）

日本薬局方の溶出試験法第 2 液（pH6.8）

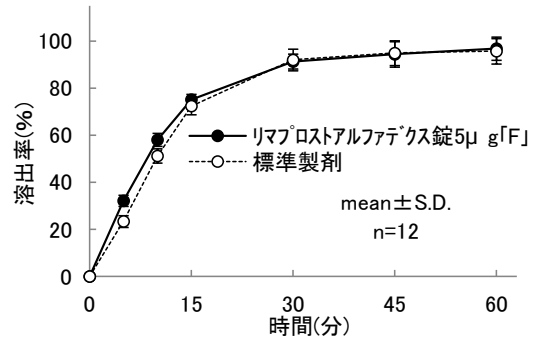
日本薬局方 精製水（水）

ベッセル数：各 12 ベッセル

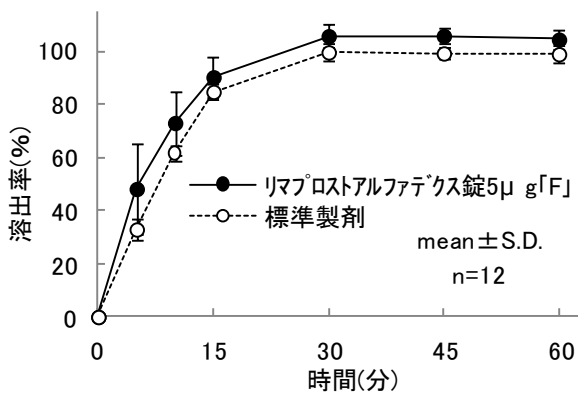
測定方法：液体クロマトグラフィー



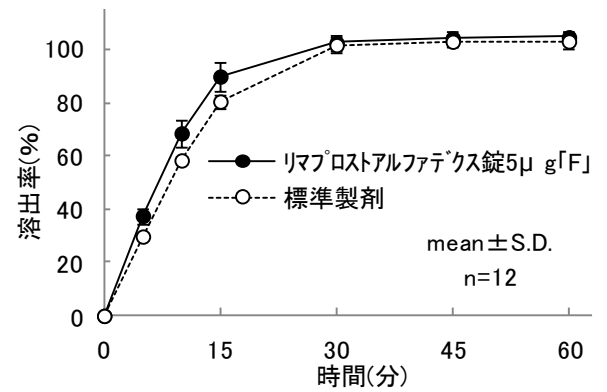
溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)



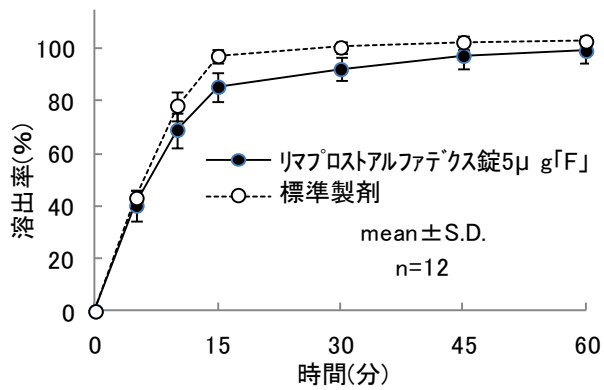
溶出試験結果 (pH3.0, 50rpm)



溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)



溶出試験結果 (水, 50rpm)



溶出試験結果 (pH1.2, 100rpm)

溶出試験の判定結果

回転数 (回転/分)	試験液	ガイドライン の判定区分	適当な 時点(分)	標準製剤 の平均溶 出率(%)	試験製剤の適合範囲(%)		試験製剤の 平均溶出率(%)	判定
					(±%)	下限～上限		
50	pH1.2	②	10	52.9	±15% 以内	37.9～67.9	52.3	適合
			30	92.6		77.6～107.6	80.2	
50	pH4.0	②	10	51.2	±15% 以内	36.2～66.2	58.1	適合
			30	92.0		77.0～107.0	91.3	
50	pH6.8	②	10	61.7	±15% 以内	46.7～76.7	73.2	適合
			15	84.9		69.9～99.9	90.4	
50	水	②	10	58.4	±15% 以内	43.4～73.4	68.6	適合
			15	80.5		65.5～95.5	89.9	
100	pH4.0	①	15	97.3	±15% 以内	82.3～112.3	85.6	適合

試験製剤及び標準製剤を用いて溶出試験を実施した (n=12)。各試験条件における個々の製剤の平均溶出曲線を上図に示した。以上の結果より、両製剤は溶出試験において同等であると判断した。

【参考】 溶出挙動の類似性の判定 (平成 24 年 2 月 29 日 2008 年 薬食審査発 0229 第 10 号別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」)

- ① 標準製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合
試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にある。
- ② 標準製剤が 15～30 分に平均 85% 以上溶出する場合
標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
- ③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85% 以上溶出しない場合
以下のいずれかの基準に適合する。
 - a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85% 以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
 - b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% 以上 85% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
 - c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。

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) 呈色反応 (Zimmermann 反応)
- (2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法
液体クロマトグラフィー

11. 力価
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

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
なし

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 μ 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 μ 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（2009年4月以降承認品目）
該当資料なし
- (2) 臨床効果
該当資料なし
- (3) 臨床薬理試験：忍容性試験
該当資料なし
- (4) 探索的試験：用量反応探索試験
該当資料なし
- (5) 検証的試験
 - 1) 無作為化並行用量反応試験
 - 2) 比較試験
 - 3) 安全性試験
 - 4) 患者・病態別試験
いずれも該当資料なし
- (6) 治療的使用
 - 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）
該当資料なし
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

本剤はリマプロストをPGE₁分解酵素による不活性化を防ぐため α -シクロデキストリンとの包接化合物としたものである。血管平滑筋に作用して血管拡張作用を示すほか、血小板凝集抑制作用も示す。¹⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

- (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：下記参照
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度：

生物学的同等性試験⁴⁾

リマプロストアルフアデクス錠 5 μ g「F」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ6錠（リマプロストとして30 μ g）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中リマプロスト濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。（「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」：平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号 に基づく）

（注）本試験における1回投与量は承認外の用量である。

薬物動態パラメータ（単回経口投与）

	AUC _{0→1h} (pg・min/mL)	Cmax(pg/mL)	Tmax(min)	t _{1/2} (min)
リマプロストアルフアデクス錠 5 μ g「F」	624.09 \pm 456.91	10.85 \pm 8.11	27.7 \pm 13.8	54.1 \pm 66.2
標準製剤（錠剤、5 μ g）	608.32 \pm 443.52	11.52 \pm 8.74	24.3 \pm 12.6	42.0 \pm 16.6

(6錠投与、mean \pm S.D., n=44)

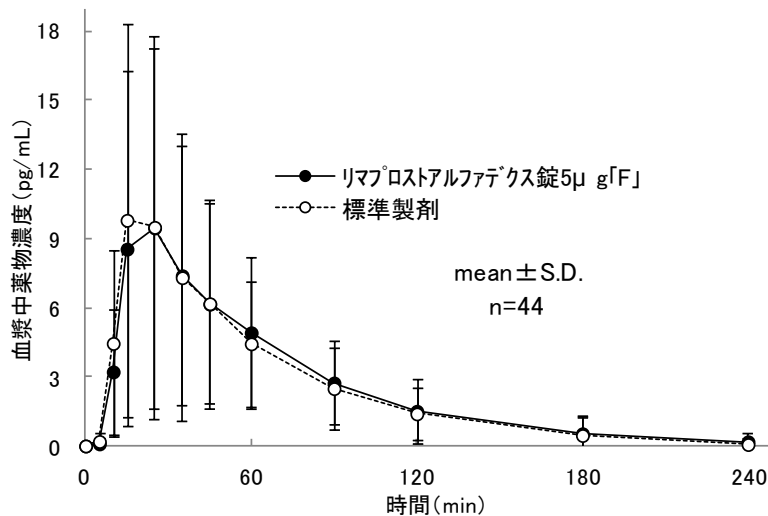


図. 血漿中薬物濃度推移

※ 血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

※ Cmax : 最高血漿中濃度

AUC_{0-X} : 投与後 X 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC_∞ : 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積

Tmax : 最高濃度到達時間

T_{1/2} : 消失半減期

- (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変動要因：該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル：該当資料なし
- (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
- (4) 消失速度定数：該当資料なし
- (5) クリアランス：該当資料なし
- (6) 分布容積：該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率：95.8%¹⁾

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性：該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性：該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性：該当資料なし
- (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

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路：該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種：該当資料なし
- (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：該当資料なし
- (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
- (2) 排泄率：該当資料なし
- (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

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）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(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（「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照）

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。

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

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
抗血小板剤 アスピリン チクロピジン シロスタゾール	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。
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		

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

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。

(3) その他の副作用

	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}	発疹、そう痒感、じん麻疹、光線過敏症等
出血傾向 ^{注2)}	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、全身けん怠感、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

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：該当資料なし

(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：該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：「VIII-1. 禁忌内容とその理由」の項参照

9. 高齢者への投与

該当しない

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女性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、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。]

11. 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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

健康成人に大量投与（30～40 μ 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。

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、更には穿孔を起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）

15. その他の注意

なし

16. その他

なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験 : 該当資料なし
- (2) 副次的薬理試験 : 該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験 : 該当資料なし
- (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 : 該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験 : 該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験 : 該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性 : 該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存（「X-4. 薬剤取扱い上の注意」の項参照）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

吸湿性を有するため、アルミピロー開封後は湿気を避けて PTP 包装のまま保存すること。
[本剤はアルミピロー及び防湿性の PTP を使用することにより品質保持をはかっている。]

(2) 薬剤交付時の注意（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」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100 錠（PTP）、210 錠（PTP）、1050 錠（PTP）

7. 容器の材質

外箱 : 紙

PTP シート : ポリ塩化ビニル・ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム、アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

先発薬：オパルモン錠 5 μ g（小野薬品）、プロレナール錠 5 μ g（大日本住友）

リマプロストアルファデクス錠 5 μ g 「SN」 5 μ g（日本ケミファ＝シオノケミカル）

リマプロストアルファデクス錠 5 μ g 「テバ」（テバ）、リマプロストアルファデクス錠 5 μ g 「日医工」（日医工）、リマプロストアルファデクス錠 5 μ g 「サワイ」（沢井＝メディサ）

<同効薬>

アルプロスタジル、ベラプロストナトリウム等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
リマプロストアルフアデクス錠 5 μ g「F」	2006年2月20日	21800AMZ10062000

11. 薬価基準収載年月日

2006年7月7日

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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

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97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の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 処理コード
リマプロストアルフアデクス錠 5 μ g「F」	117361101	3399003F1103	620004095

17. 保険給付上の注意

本品は保険診療上の後発医薬品に該当する。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書（廣川書店）
- 2) 富士製薬工業株式会社 社内資料（加速試験）
- 3) 富士製薬工業株式会社 社内資料（溶出試験）
- 4) 富士製薬工業株式会社 社内資料（生物学的同等性試験）

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

(2) 小児への投与に関する情報

X III. 備考

その他の関連資料