2024 年 12 月改訂（第 18 版）

日本標準商品分類番号：87219

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

経口プロスタグランジン E_1 誘導体製剤
リマプロスト　アルファデクス錠
リマプロストアルファデクス錠 5μg「日医工」
Limaprost Alfadex Tablets

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）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 アルファデクス 0.167mg（リマプロストとして 5μg）含有
一般名	和　名：リマプロスト　アルファデクス 洋　名：Limaprost Alfadex
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2012 年　8 月　3 日 薬価基準収載：2012 年 12 月 14 日 販 売 開 始：2003 年　7 月　4 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2023 年 9 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「Ⅻ. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目……1

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
6．RMP の概要……2

Ⅱ．名称に関する項目……3

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）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4

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、定量法……5

Ⅳ．製剤に関する項目……6

1．剤形……6
2．製剤の組成……6
3．添付溶解液の組成及び容量……7
4．力価……7
5．混入する可能性のある夾雑物……7
6．製剤の各種条件下における安定性……7
7．調製法及び溶解後の安定性……11
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……11
9．溶出性……11
10．容器・包装……11
11．別途提供される資材類……12
12．その他……12

Ⅴ．治療に関する項目……13

1．効能又は効果……13
2．効能又は効果に関連する注意……13
3．用法及び用量……13
4．用法及び用量に関連する注意……13
5．臨床成績……14

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……21

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……21
2．薬理作用……21

Ⅶ．薬物動態に関する項目……29

1．血中濃度の推移……29
2．薬物速度論的パラメータ……29
3．母集団（ポピュレーション）解析……30
4．吸収……30
5．分布……30
6．代謝……31
7．排泄……32
8．トランスポーターに関する情報……32
9．透析等による除去率……32
10．特定の背景を有する患者……32
11．その他……32

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……33

1．警告内容とその理由……33
2．禁忌内容とその理由……33
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……33
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……33
5．重要な基本的注意とその理由……33
6．特定の背景を有する患者に関する注意……33
7．相互作用……34
8．副作用……36
9．臨床検査結果に及ぼす影響……43
10．過量投与……43
11．適用上の注意……43
12．その他の注意……43

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……44

1．薬理試験……44
2．毒性試験……49

Ⅹ．管理的事項に関する項目……52

1．規制区分……52
2．有効期間……52
3．包装状態での貯法……52
4．取扱い上の注意点……52
5．患者向け資材……52

６．同一成分・同効薬 52
７．国際誕生年月日 52
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 52
９．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 52
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 53
11．再審査期間 53
12．投薬期間制限に関する情報 53
13．各種コード 53
14．保険給付上の注意 53

ＸＩ．文献 54

１．引用文献 54
２．その他の参考文献 55

ＸⅡ．参考資料 56

１．主な外国での発売状況 56
２．海外における臨床支援情報 56

ＸⅢ．備考 57

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 57
２．その他の関連資料 57

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
CL/F	経口クリアランス
LD_{50}	半数致死量

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤はリマプロスト アルファデクスを有効成分とする経口プロスタグランジン E_1 誘導体製剤である。

リマプロスト アルファデクス製剤の「オパプロスモン錠 5μg」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2003 年 3 月 12 日に承認を取得、2003 年 7 月 4 日に販売を開始した。（医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき承認申請）

2006 年 4 月 7 日、「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）及び歩行能力の改善」の効能又は効果、用法及び用量が追加された。

2012 年 8 月 3 日、医療事故防止のため販売名を「オパプロスモン錠 5μg」から「リマプロストアルファデクス錠 5μg「日医工」」に変更の承認を得て 2012 年 12 月 14 日から販売した。

本剤の無包装条件下での安定性の改善（湿度に対する安定性の改善）を目的として、小野薬品工業株式会社から技術供与として先発医薬品「オパルモン錠 5μg」の処方と製法の提供を受け、2020 年 3 月 18 日に製造方法の一部変更が承認された。

２．製品の治療学的特性

（１）本剤はリマプロスト アルファデクスを有効成分とする経口プロスタグランジン E_1 誘導体製剤である。

（２）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 19 件（0.4%）、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。（「Ⅷ．8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

（１）本剤は、標準製剤と原薬、添加物、製造方法、製造所が同一のオーソライズドジェネリックである。

（２）バラ包装（100 錠、500 錠）がある。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

該当しない

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

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５μｇ「日医工」

（２）洋名

Limaprost Alfadex Tablets

（３）名称の由来

一般名より

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）

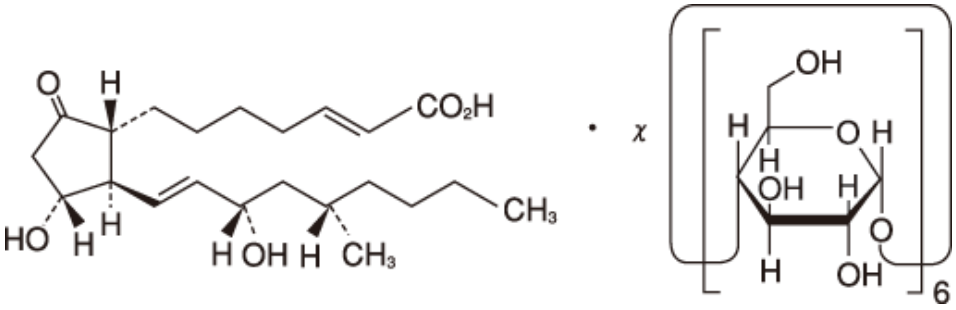
limaprost（INN）

（３）ステム（stem）

プロスタグランジン類：-prost(-)

３．構造式又は示性式

化学構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{36}O_5$・χ $C_{36}H_{60}O_{30}$

分子量：380.52（リマプロストとして）

５．化学名（命名法）又は本質

(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（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：17*S*,20-Dimethyl-trans-Δ^2-PGE_1・α-CD

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。

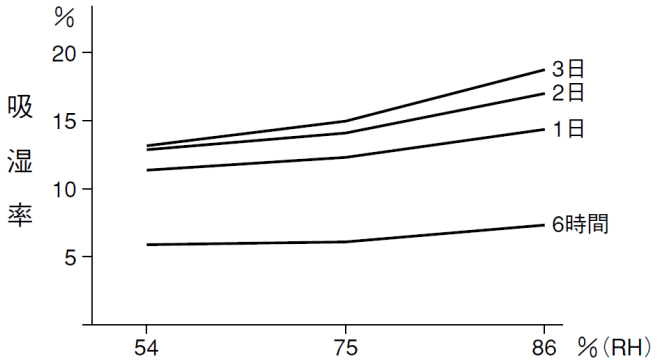
（２）溶解性

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。

溶　　媒	本品 1g を溶かすのに必要な溶媒の量	日本薬局方の溶解度表記
水	2.7mL	溶けやすい
メタノール	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
エタノール（99.5）	1000mL 以上 10000mL 未満	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

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

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［α］$^{20}_{D}$：＋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

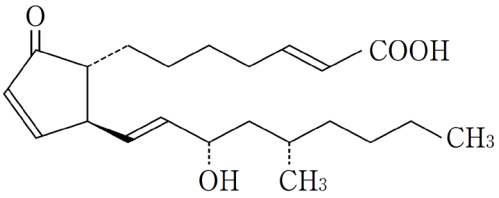
（１）各種条件下における安定性

条件	開始時	40℃ ｼﾘｶｹﾞﾙ	25℃ ｼﾘｶｹﾞﾙ	23℃ 75%RH	23℃ 75%RH	陽光ﾗﾝﾌﾟ 1800Lx ｼﾘｶｹﾞﾙ	5℃ ｼﾘｶｹﾞﾙ	－10℃ ｼﾘｶｹﾞﾙ
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

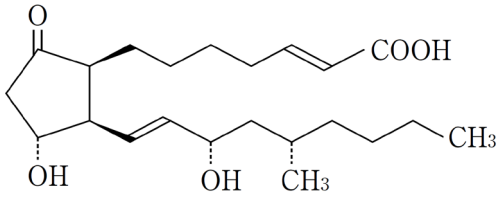
定量値は開始時の量を 100%として表した。

（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



17*S*, 20-Dimethyl-*trans*-Δ^{2}-PGA$_1$



17*S*, 20-Dimethyl-*trans*-Δ^{2}-8-*iso*-PGE$_1$

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

日本薬局方「リマプロスト アルファデクス」の確認試験法による

（２）定量法

日本薬局方「リマプロスト アルファデクス」の定量法による

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

素錠

（２）製剤の外観及び性状

販売名		リマプロストアルファデクス錠５μｇ「日医工」
剤形		素錠
色調		白色
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径（mm）		6.5
厚さ（mm）		2.9
質量（mg）		約 95
本体コード		202
包装コード		202

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リマプロストアルファデクス錠５μｇ「日医工」
有効成分	１錠中リマプロスト アルファデクス 0.167mg（リマプロストとして５μｇ）
添加剤	デキストラン 40、β-シクロデキストリン、乳糖水和物、カルメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

（２）電解質等の濃度

該当しない

（３）熱量

該当しない

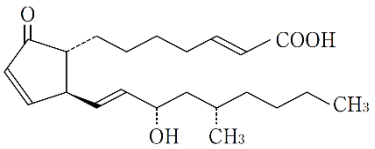
３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

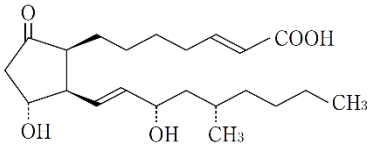
４．力価

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。

５．混入する可能性のある夾雑物



17*S*, 20-Dimethyl-*trans*-Δ^{2}-PGA$_1$



17*S*, 20-Dimethyl-*trans*-Δ^{2}-8-*iso*-PGE$_1$

６．製剤の各種条件下における安定性

（１）長期保存試験

試験実施期間：2013/7/5～2016/8/24

◇25℃・60%RH　［最終包装形態：PTP 包装（アルミピロー包装（ゼオライト充てん品））］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間								
		開始時	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月	18 ヵ月	24 ヵ月	30 ヵ月	36 ヵ月
性状　n=1 ＜白色の素錠＞	X2Y1PA	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	X2Y1PA	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊性（分）　n=1 ＜30 分以内＞	X2Y1PA	6	5～6	6	6	6	6	6	6	6
含量（%）※2　n=1 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PA	98.0	97.5	96.3	97.3	97.8	97.2	98.0	98.0	96.2

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ - Δ^{10}体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

◇25℃・60%RH　［最終包装形態：バラ包装（ボトル包装（シリカアルミナゲル充てん品））］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間								
		開始時	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月	18 ヵ月	24 ヵ月	30 ヵ月	36 ヵ月
性状　n=1 ＜白色の素錠＞	X2Y1PC	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	X2Y1PC	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊性（分）　n=1 ＜30 分以内＞	X2Y1PC	6	6～7	6～7	6	6	6	6～7	6	6
含量（%）※2　n=1 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PC	97.7	97.4	96.6	98.2	97.7	98.1	97.5	97.7	96.6

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ - Δ^{10}体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

（2）加速試験

試験実施期間：2013/2/8～2013/8/8

◇40℃・75%RH　［最終包装形態：PTP 包装（アルミピロー包装（ゼオライト充てん品））］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色の素錠＞	X2Y1PA X2Y2PA X2Y3PA	適合	適合※3	適合※3	適合	適合
確認試験　n=3 （呈色反応、UV）	X2Y1PA X2Y2PA X2Y3PA	適合	—	—	適合	適合
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	X2Y1PA X2Y2PA X2Y3PA	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊性（分）　n=3 ＜30 分以内＞	X2Y1PA X2Y2PA X2Y3PA	6～7 5～6 5	5～7 6～7 5～6	6～7 6～7 5～6	6～7 6～7 5～6	6～7 6 5～6
含量（%）※2　n=3 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PA X2Y2PA X2Y3PA	98.3～99.7 98.3～98.7 97.8～98.9	97.9～98.7 97.5～97.9 97.7～97.8	98.0～98.4 98.0～98.5 97.6～97.9	97.1～97.3 96.2～96.7 96.7～97.0	96.2～96.8 95.4～96.3 94.8～96.0

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ-Δ[10]体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

※3：n=1　　－：未実施

◇40℃・75%RH　［最終包装形態：バラ包装（ボトル包装（シリカアルミナゲル充てん品））］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色の素錠＞	X2Y1PB X2Y2PB X2Y3PB	適合	適合※3	適合※3	適合	適合
確認試験　n=3 （呈色反応、UV）	X2Y1PB X2Y2PB X2Y3PB	適合	—	—	適合	適合
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	X2Y1PB X2Y2PB X2Y3PB	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊性（分）　n=3 ＜30 分以内＞	X2Y1PB X2Y2PB X2Y3PB	6～7 5～6 5	6～7 6～7 5～6	6～7 6～7 5～6	6～7 6～7 5～6	6～7 6～7 5～6
含量（%）※2　n=3 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PB X2Y2PB X2Y3PB	98.3～99.7 98.3～98.7 97.8～98.9	98.2～98.7 97.7～98.2 97.8～98.2	97.8～98.9 97.4～98.1 97.7～98.4	97.1～97.7 96.1～97.0 96.4～97.7	95.9～96.2 95.5～96.2 95.1～95.4

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ-Δ[10]体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

※3：n=1　　－：未実施

（3）PTP 包装での安定性

◇25℃・75%RH　［PTP 包装（アルミピローなし）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間								
		開始時	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月	15 ヵ月	18 ヵ月	21 ヵ月	24 ヵ月
性状　n=1 ＜白色の素錠＞	X2Y1PA	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	X2Y1PA	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	**不適合**
崩壊性（分）　n=1 ＜30 分以内＞	X2Y1PA	6	6	5～6	5	5	5～6	5～6	5	5
含量（%）※2　n=1 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PA	98.0	95.2	96.1	95.9	95.7	95.8	94.0	93.3	90.5

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ-Δ[10]体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

◇30℃・75%RH　［PTP 包装（アルミピローなし）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間					
		開始時	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月	15 ヵ月
性状　n=1 ＜白色の素錠＞	X2Y1PA	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	X2Y1PA	適合	適合	適合	適合	適合	**不適合**
崩壊性（分）　n=1 ＜30 分以内＞	X2Y1PA	6	5～6	5	5～6	5～6	5
含量（%）※2　n=1 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PA	98.0	97.1	94.5	95.3	92.1	90.6

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ-Δ[10]体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

（4）無包装状態の安定性

試験実施期間：2013/1/30～2016/8/25

◇25℃・75%RH［シャーレ開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間					
		開始時	2 ヵ月	4 ヵ月	5 ヵ月	6 ヵ月	7 ヵ月
性状　n=1 ＜白色の素錠＞	X2Y1PB	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	X2Y1PB	適合	適合	適合	適合	適合	**不適合**
崩壊性（分）　n=1 ＜30 分以内＞	X2Y1PB	6～7	1	1	1	1～2	1～2
含量（%）※2　n=1 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PB	98.7	95.7	93.9	93.2	91.3	91.7

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ - Δ[10]体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

◇25℃・75%RH［透明分包紙（セロファン、ポリエチレン)］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 ヵ月	4 ヵ月	5 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=1 ＜白色の素錠＞	X2Y1PB1	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	X2Y1PB1	適合	適合	適合	適合	**不適合**
崩壊性（分）　n=1 ＜30 分以内＞	X2Y1PB1	6～7	1	1	1	1
含量（%）※2　n=1 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PB1	98.7	96.2	94.2	93.4	91.9

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ - Δ^{10} 体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

◇25℃・75%RH［半透明分包紙（グラシン紙、ポリエチレン)］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 ヵ月	4 ヵ月	5 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=1 ＜白色の素錠＞	X2Y1PB2	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	X2Y1PB2	適合	適合	適合	適合	**不適合**
崩壊性（分）　n=1 ＜30 分以内＞	X2Y1PB2	6～7	1	1	1	1
含量（%）※2　n=1 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PB2	98.7	95.0	95.2	92.8	91.7

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ - Δ^{10} 体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

◇30℃・75%RH［バラ包装（開封後)］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間						
		開始時	4 週	8 週	10 週	11 週	12 週	13 週
性状 n=1 ＜白色の素錠＞	X2Y1PB	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠
純度試験（HPLC）　n=1 ＜※1＞	X2Y1PB	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊性（分）　n=1 ＜30 分以内＞	X2Y1PB	6～7	1	1	—	—	—	1～2
含量（%）※2 n=1 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PB	99.7	97.4	95.2	95.4	95.2	94.1	93.5

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ - Δ^{10} 体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）
－：未実施

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間						
		14 週	15 週	16 週	17 週	18 週	19 週	20 週
性状 n=1 ＜白色の素錠＞	X2Y1PB	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠	白色の 素錠
純度試験（HPLC）　n=1 ＜※1＞	X2Y1PB	適合	適合	適合	適合	適合	適合	**不適合**
崩壊性（分）　n=1 ＜30 分以内＞	X2Y1PB	—	—	—	—	—	1～2	1～2
含量（%）※2 n=1 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PB	92.4	93.3	93.1	92.1	92.2	91.5	91.7

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ - Δ^{10} 体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字　－：未実施

◇30℃・75%RH［透明分包紙（セロファン、ポリエチレン)］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間						
		開始時	4 週	8 週	13 週	15 週	16 週	17 週
性状　n=1 ＜白色の素錠＞	X2Y1PB1	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	X2Y1PB1	適合	適合	適合	適合	適合	適合	**不適合**
崩壊性（分）　n=1 ＜30 分以内＞	X2Y1PB1	6～7	2	1	1	1	1	1～2
含量（%）※2　n=1 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PB1	98.7	96.6	94.6	92.7	92.1	92.1	92.1

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ - Δ10 体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

◇30℃・75%RH［半透明分包紙（グラシン紙、ポリエチレン)］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間						
		開始時	4 週	8 週	13 週	15 週	16 週	17 週
性状　n=1 ＜白色の素錠＞	X2Y1PB2	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	X2Y1PB2	適合	適合	適合	適合	適合	適合	**不適合**
崩壊性（分）　n=1 ＜30 分以内＞	X2Y1PB2	6～7	1	1	1	1	1	1
含量（%）※2　n=1 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PB1	98.7	94.4	94.9	92.8	91.4	91.6	92.4

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ - Δ10 体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

◇1,000Lx（D65 光源)、25℃、湿度なりゆき［透明ガラス瓶（密栓、乾燥剤同封)］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状　n=1 ＜白色の素錠＞	X2Y1PB3	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	X2Y1PB3	適合	適合	適合
崩壊性（分）　n=1 ＜30 分以内＞	X2Y1PB3	6～7	6	6～7
含量（%）※2　n=1 ＜90.0～110.0%＞	X2Y1PB3	98.7	97.7	96.8

※1：8 - イソ体：1.0%以下、11 - デオキシ - Δ10 体：5.0%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9．溶出性

該当資料なし（含量微量のため）

10．容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（２）包装

100 錠［プラスチックボトル；バラ：乾燥剤入り］

210 錠［21 錠×10；PTP：乾燥剤入り］

500 錠［プラスチックボトル；バラ：乾燥剤入り］

1050 錠［21 錠×50；PTP：乾燥剤入り］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP 包装	バラ包装
PTP　：アルミ、ポリ塩化ビニル 袋　：アルミ、ポリエチレン	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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

○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

○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．効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

〈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〉

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）

「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。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

〈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〉

通常成人に、リマプロストとして１日 30μg を３回に分けて経口投与する。

〈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〉

通常成人に、リマプロストとして１日 15μg を３回に分けて経口投与する。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

〈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〉

単回投与による臨床薬理学的試験において、5～10μg 投与時に足背、足底の皮膚温の上昇が認められた。20μg 投与では皮膚温の上昇の程度は低かった。臨床第Ⅰ相試験、及び臨床薬理学的試験において 60μg/日あるいは１回 30μg 以上の投与は安全性の面から過量投与であることが示された。

用量設定試験（15、30μg/日投与）の試験結果を考慮し、第Ⅲ相比較試験（対照群：チクロピジン 500mg/日）において、30μg/日の投与により本剤の有効性が確認された。

以上の成績より 30μg/日投与が至適投与量であることが示された。

〈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〉

第Ⅱ相比較試験において、１日量 6、15 及び 30μg の全般改善度（改善以上）は、SLR 試験正常例において、それぞれ 34.8%、59.4%及び 51.7%であった。一方、安全性では 15μg の安全率が 30μg に比べて高かったことから至適投与量は 15μg と判断された。

第Ⅲ相比較試験（対照群：本剤１日量 3μg）において、本剤１日量 15μg の投与により本剤の有効性が確認された。

以上の成績等から本剤の用法及び用量を１回 5μg、１日３回投与と設定した。

４．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

５．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 20μg、30μg 及び 40μg を各 6 例に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。[10)]

２）反復投与試験

健康成人男子 6 例に対して、本剤 1 回 20μg 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。[11)]

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及び用量は、「通常成人に、リマプロストとして 1 日 30μg 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及び用量は、「通常成人に、リマプロストとして 1 日 15μg を 3 回に分けて経口投与する。」である。

（３）用量反応探索試験

〈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 15μg/日あるいは 30μg/日を 4～6 週間経口投与した結果、自他覚症状に対する全般改善度は改善以上が 15μg/日投与群で 56.5%、30μg/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 15μg/日投与群で 60.9%、30μg/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 15μg/日投与群で 71.4%、30μg/日投与群で 80.0%と両群間で有意差はみられなかった。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 例であった。[2)]

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及び用量は、「通常成人に、リマプロストとして 1 日 30μg 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 6μg/日、15μg/日、30μg/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 6μg/日投与群で 34.8%、15μg/日投与群で 59.4%、30μg/日投与群で 51.7%であり、15μg/日投与群及び 6μg/日投与群の自覚症状改善度（改善以上）は 59.4%、43.5%、日常生活動作改善度（改善以上）は 50.0%、26.1%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の推移における改善率については 6μg/日投与群、15μg/日投与群、30μg/日投与群で 40.9%、58.6%、41.4%であった。

概括安全度等を総合すると本剤の至適投与量は 15μg/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 15μg/日投与群では 3 例（6.4%）で胃部不快感、腹痛、発疹、血痰各 1 件であった。[6)]

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及び用量は、「通常成人に、リマプロストとして 1 日 15μg を 3 回に分けて経口投与する。」である。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

〈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 30μg/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、本剤の全般改善度は 55.6%（30/54 例）であった。[1)] 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。

＜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

〈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15μg/日と3μg/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15μg/日投与群で50.7%、3μg/日投与群で27.3%と15μg/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%であった。副作用は 15μg/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。[5)]

＜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 2標本検定
15μg/日投与群	10	25	11	13	1	9	69	50.7	＊＊
3μg/日投与群	7	14	17	21	7	11	77	27.3	p=0.0036

＊＊：p＜0.01

＜間欠跛行改善度＞

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計	改善以上（%）	Wilcoxon 2標本検定
15μg/日投与群	10	23	7	18	2	9	69	47.8	N.S.
3μg/日投与群	9	12	16	23	5	12	77	27.3	p=0.0666

N.S.：有意差なし

＜間欠跛行距離＞

	治療	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（%）	Wilcoxon 2標本検定
15μg/日投与群	2	5	17	36	0	60	40.0	＊
3μg/日投与群	0	1	15	46	3	65	24.6	p=0.0187

＊：p＜0.05

＜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 2標本検定
15μg/日投与群	10	19	17	12	2	9	69	42.0	＊＊
3μg/日投与群	5	15	15	24	7	11	77	26.0	p=0.0047

＊＊：p＜0.01

2）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15μg/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った。[12)]

（５）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈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〉

○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かった。また、使用期間 6 ヵ月以上の 1,014 症例（全症例の 29.1%）で副作用発現率は 0.39%であった。

●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、本剤の使用前後で安静時では 30.8%が 10.8%に、歩行時では 75.2%が 25.7%に有意に減少した（いずれも p＝0.0000、使用前からの 1 段階以上の改善、不変、1 段階以上の悪化の 3 カテゴリーに対する Wilcoxon 符号付順位検定を実施）。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、安静時では 31.7%が 12.0%に、歩行時では 68.6%が 24.9%に有意に減少した（いずれも p＝0.0000、使用前からの 1 段階以上の改善、不変、1 段階以上の悪化の 3 カテゴリーに対する Wilcoxon 符号付順位検定を実施。）。また、歩行能力は本剤の使用前の歩行時間 12.98±13.35 分が、21.23±18.38 分に有意に延長した（p＝0.0000、pairedt 検定）。

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%）等であった。[13)]

○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。[13)]

●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調査・試験の概要

該当しない

（7）その他

〈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〉

17.1.1 国内二重盲検比較試験

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[1)]。

17.1.2 国内臨床試験

二重盲検比較試験[1)]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[2)]	30	16	53.3
第Ⅲ相二重盲検比較試験[1)]	54	30	55.6
第Ⅲ相一般臨床試験[3)]	19	10	52.6
第Ⅲ相一般臨床試験[4)]	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〉

17.1.3 国内二重盲検比較試験

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[5]。

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。

17.1.4 国内臨床試験

二重盲検比較試験[5]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

＜臨床試験別改善率＞

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

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

プロスタグランジン E_1 誘導体製剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2．薬理作用

（1）作用部位・作用機序

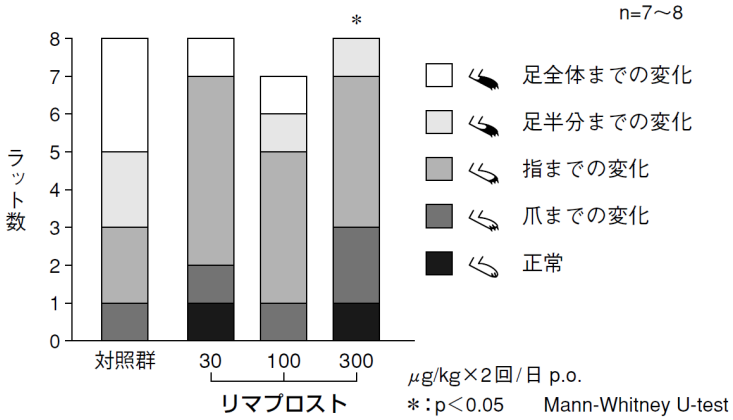
本剤は強力な血管拡張作用、血流増加作用および血小板凝集抑制作用を有し、臨床的には閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状に対する効果および後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR 試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛、下肢しびれ）および歩行能力に対する効果が認められている。

（2）薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

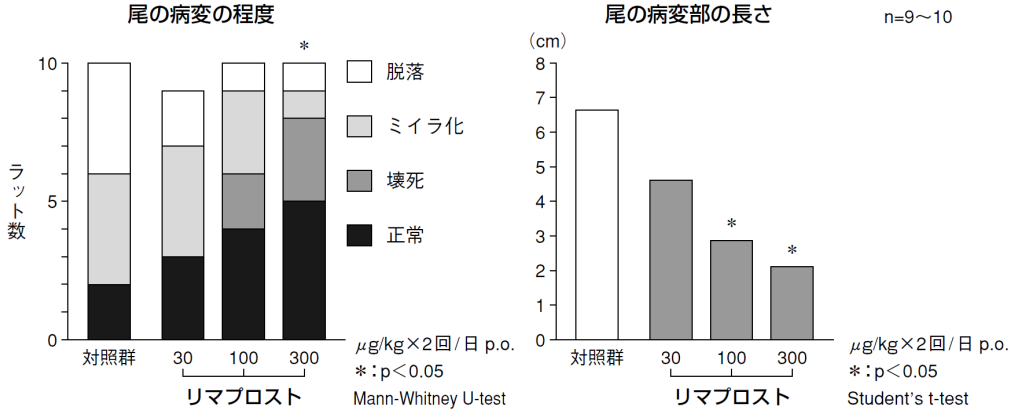
18.2.1 末梢循環障害改善作用

大腿動脈にラウリン酸を投与して作成した末梢（後肢）循環障害モデルおよ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）[14]。



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。

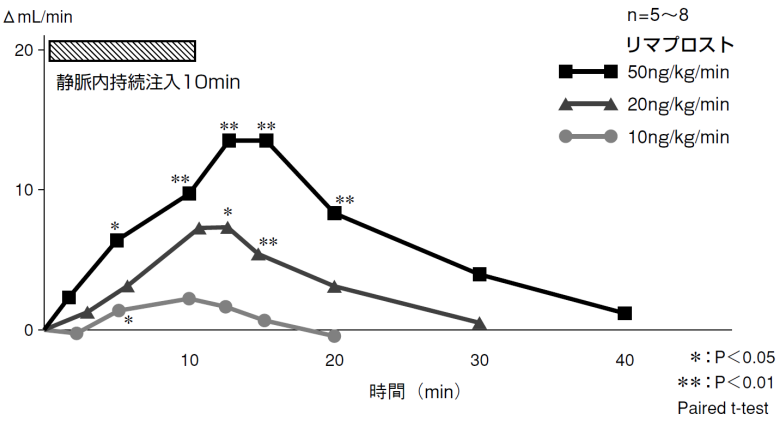


アドレナリン - エルゴタミン誘発ラット末梢循環障害モデル（14 日後）

アドレナリンを尾の皮下にエルゴタミンを背中の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。

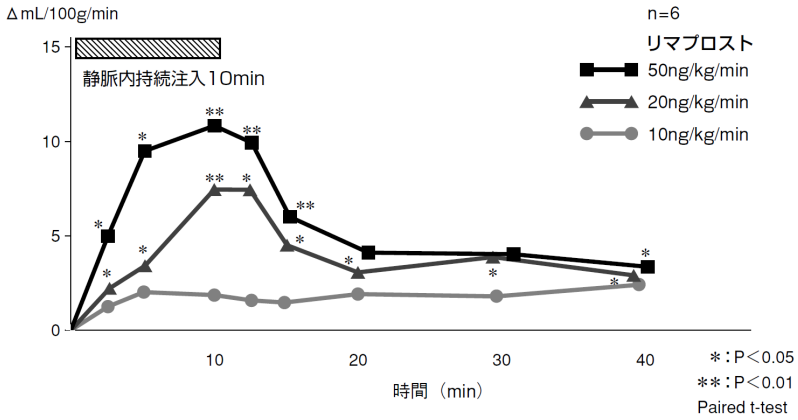
18.2.2 血流増加・皮膚温上昇作用

①大腿動脈血流量およ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）[15)、16)]。



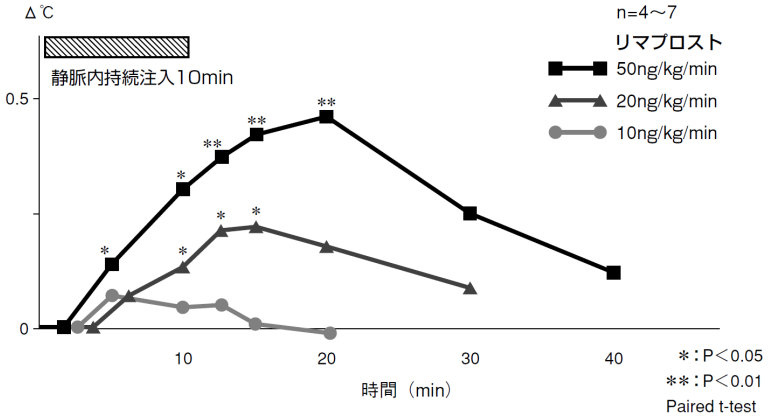
大腿動脈血流量（イヌ）[15)]

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）[16)]

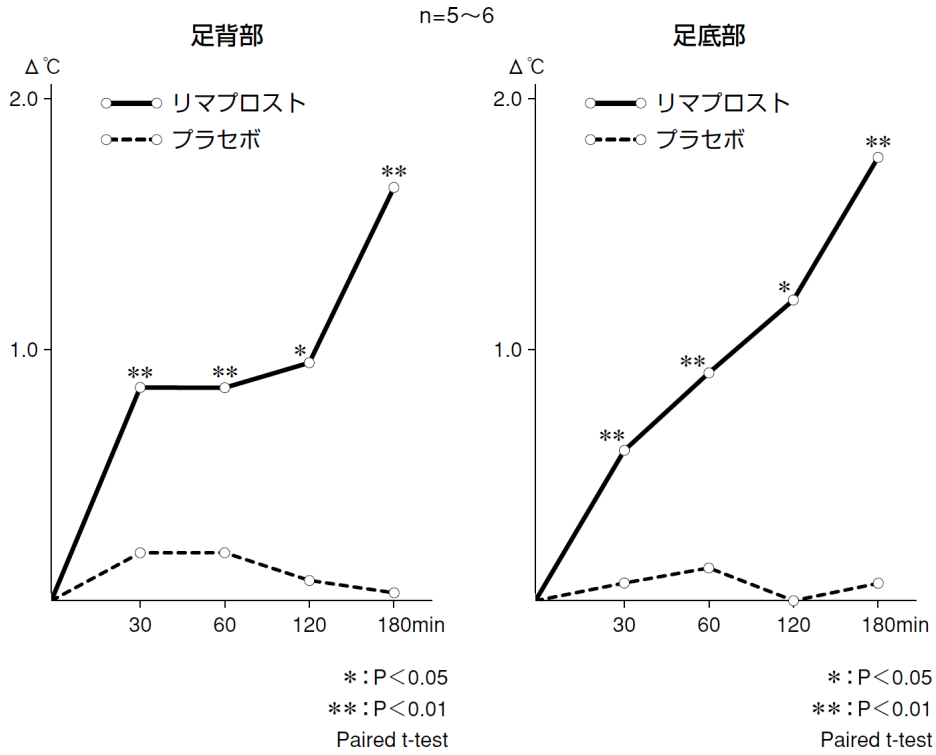
リマプロストとして 20ng/kg/min 及び 50ng/kg/min の静脈内持続注入は、後肢皮膚血流量を有意に増加させた。



後肢皮膚温（イヌ）[15)、16)]

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[17]。



皮膚温の経時的変化（閉塞性血栓血管炎患者）

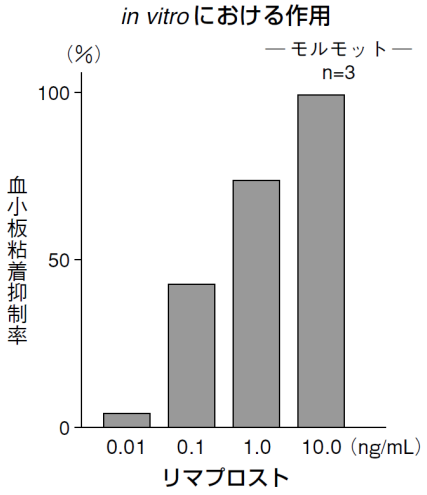
リマプロストとして 10μg 単回投与による皮膚温の上昇を投与前値との差をもって経時的に表した。足背部、足底部とも経時的に有意な皮膚温の上昇を示した。

18.2.3 血小板に対する作用

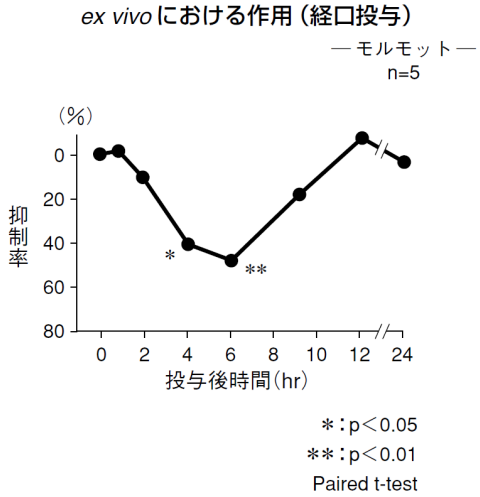
①血小板粘着抑制作用

・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[18]。

・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 0.186ng/mL である（モルモット、*in vitro*）。経口投与においても、血小板粘着を抑制する（モルモット、*ex vivo*）[19]。



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。



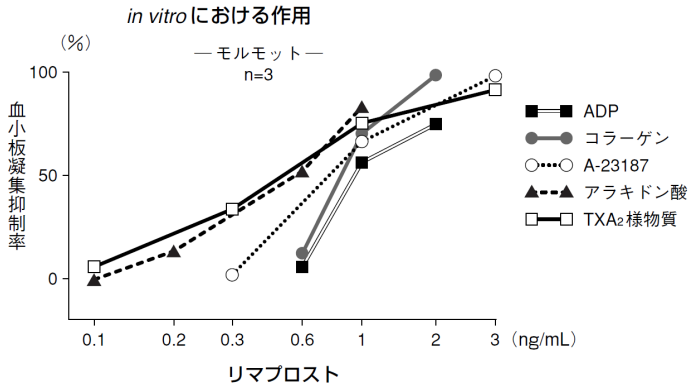
リマプロストとして 10μg/kg の経口投与による投与 4～6 時間後に最も強くモルモット血小板粘着を抑制した。

②血小板凝集抑制作用

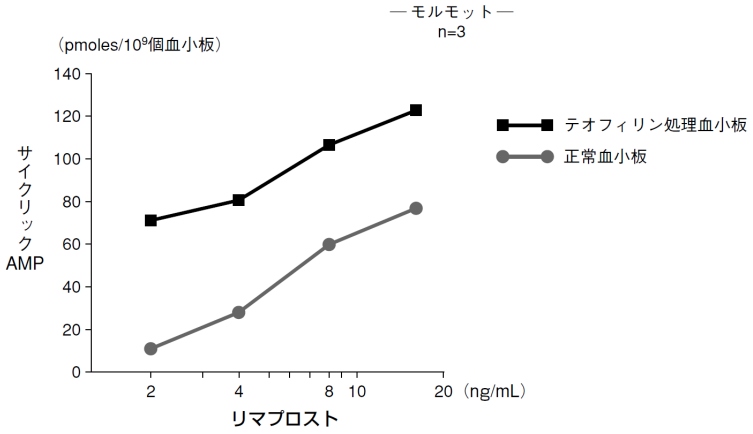
・血栓性疾患患者に経口投与すると、血小板凝集を抑制する。この作用の強さはプロスタグランジン I_2 に匹敵する（*in vitro*）[18]。

・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（モルモット、*in vitro*）[20]。

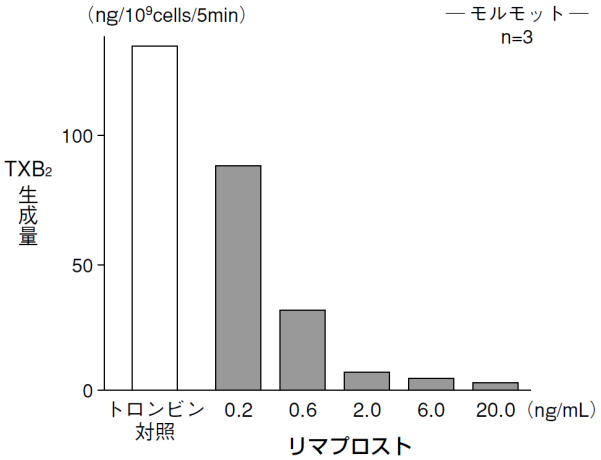
経口投与においても、血小板凝集を抑制する（モルモット、*ex vivo*）[19]。



・血小板のサイクリック AMP 含量を著明に増加し、また、トロンボキサン A_2 の生成を抑制する（モルモット、*in vitro*）[20、21]。



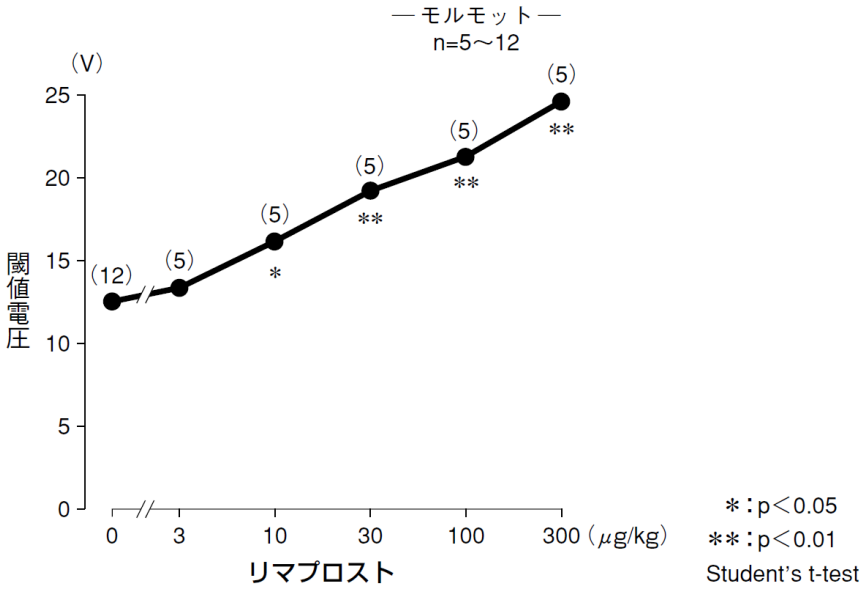
血小板のサイクリック AMP 含量は、リマプロストとして 2～10ng/mL により増加し、この増加はホスホジエステラーゼ阻害剤テオフィリンの前処置により更に増強された。



血小板におけるトロンビン誘発 TXB_2（トロンボキサン A_2 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。

18.2.4 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）[22]。

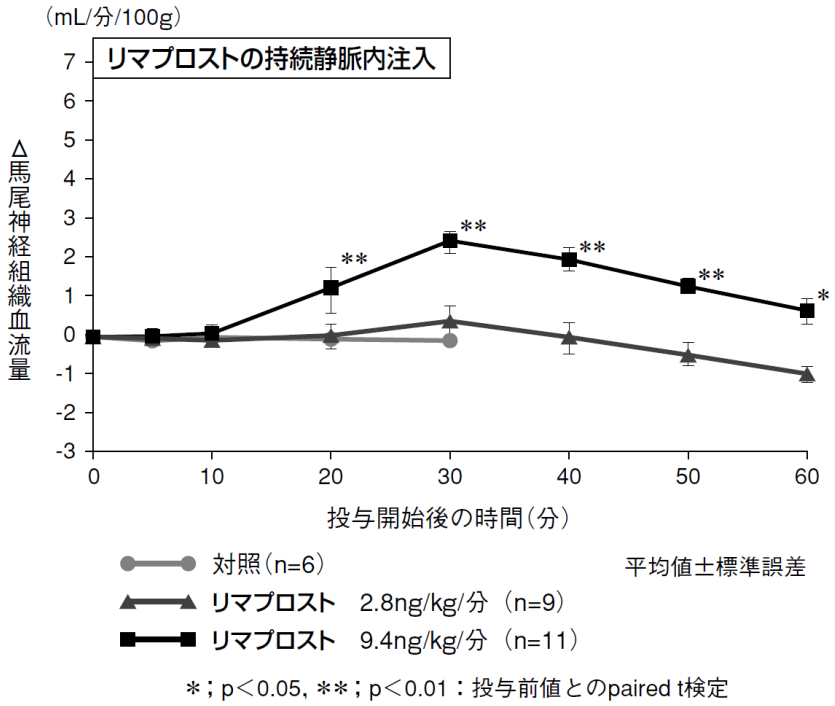


モルモットの腸間膜動脈に電圧を上昇させながら電気刺激を加えると、10～15V の刺激電圧で血栓が形成され血流が停止した。リマプロストとして 10、30、100 及び 300μg/kg の経口投与で、用量依存的に血栓形成閾値電圧*を上昇させた。

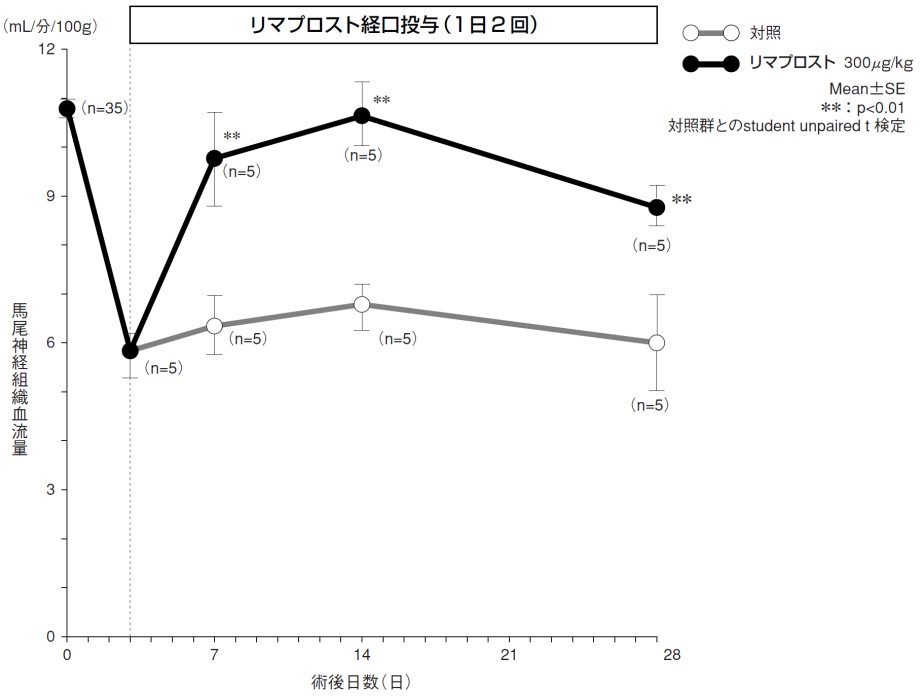
＊血栓形成閾値電圧……血栓形成により当該血管が完全に閉塞する最低電圧

18.2.5 神経組織血流量増加作用

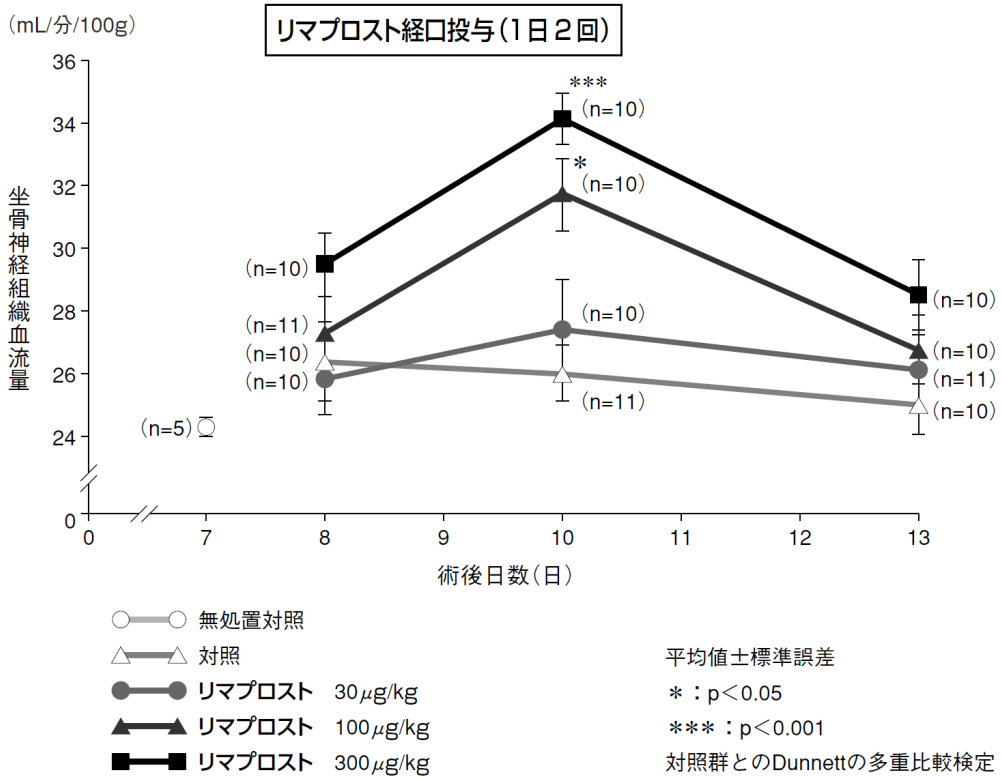
①第 6 腰椎の硬膜上にバルーンを挿入して馬尾神経を圧迫したモデルにおいて、馬尾神経組織血流量を改善する（イヌ）[23]。



②第 4 および第 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）[24]。



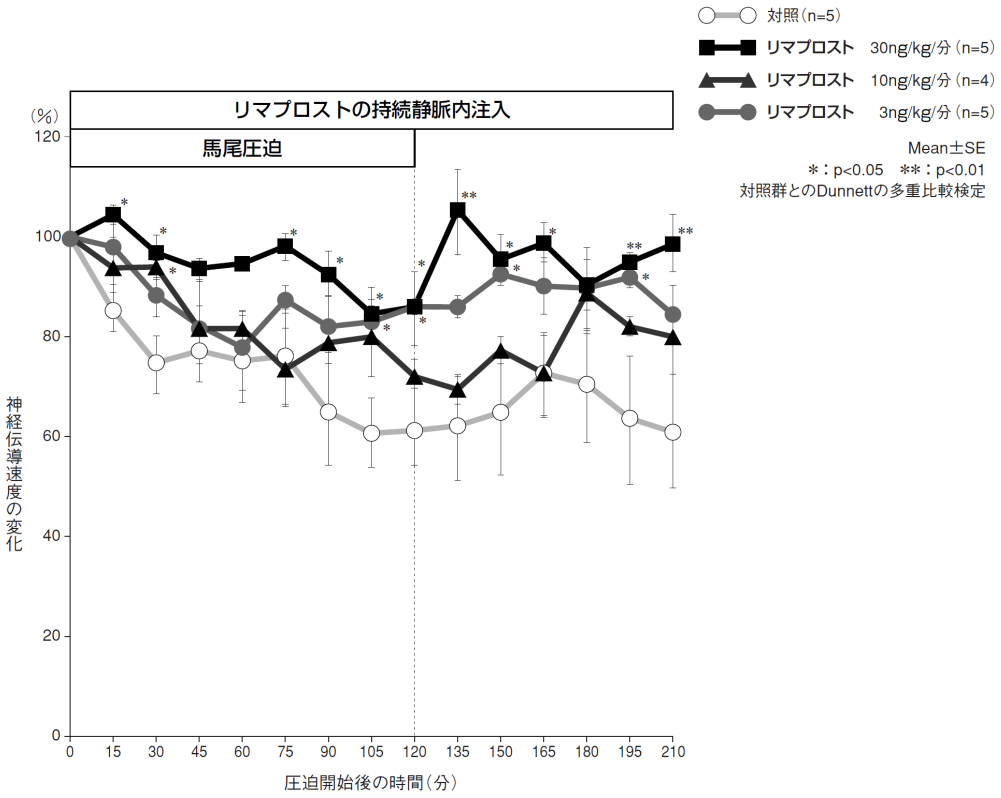
③右後肢の坐骨神経を 2 ヵ所結紮した坐骨神経結紮モデルにおいて、結紮中間部の坐骨神経組織血流量を改善する（ラット）[25]。



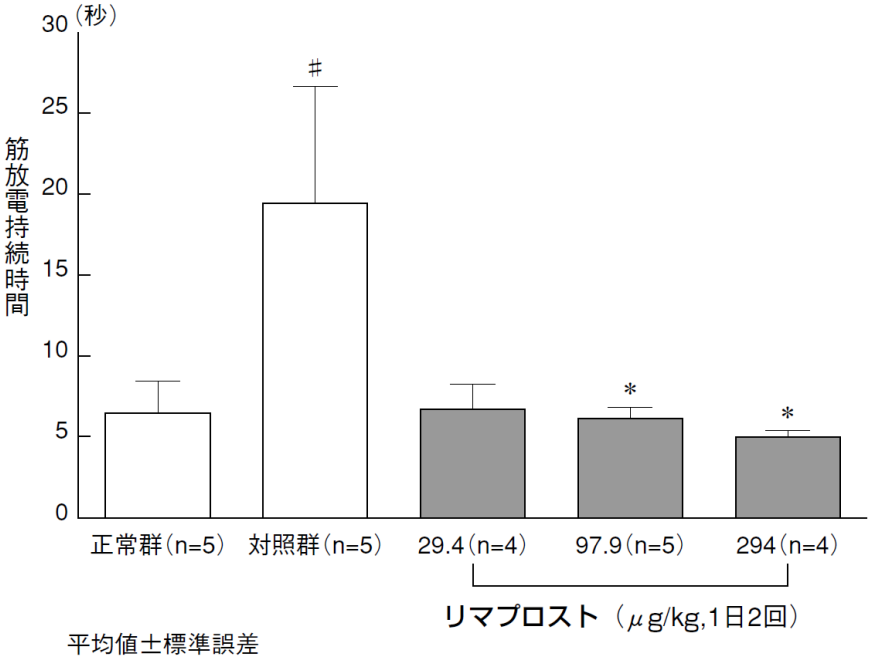
ラット右後肢の坐骨神経を 2 カ所結紮し、術後 7 日目午後よりリマプロストとして 30、100 及び 300 μg/kg を反復経口投与した。

18.2.6 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）[26]。



②右後肢の坐骨神経を 4 ヵ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）[27]。

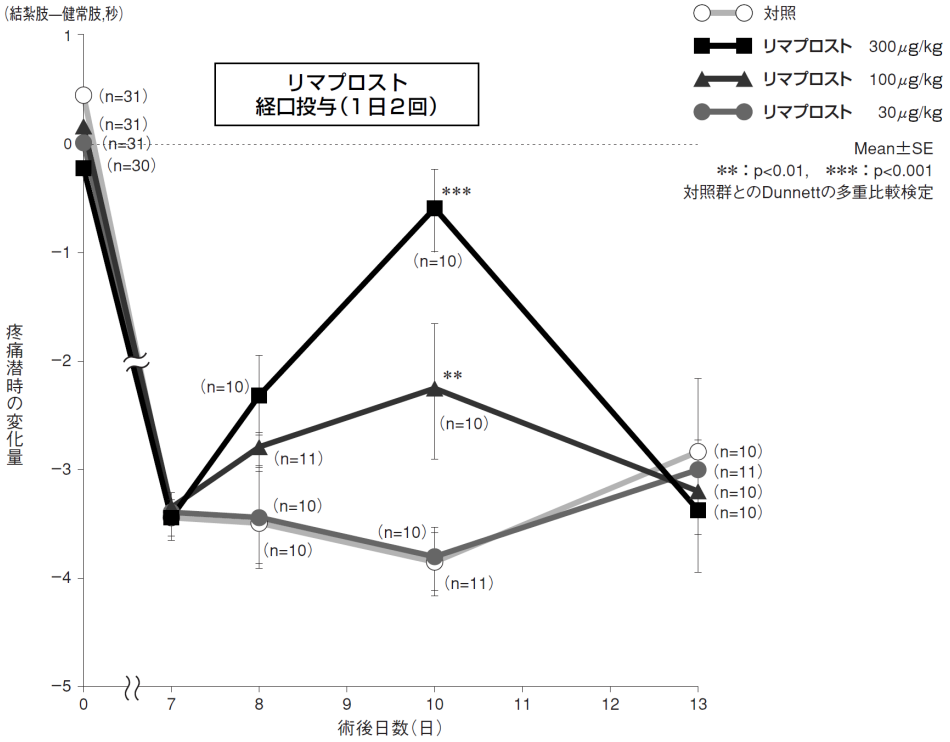


平均値±標準誤差

＃；p＜0.05：正常群および＊：p＜0.05：対照群とのDunnettの多重比較検定

18.2.7 痛覚過敏改善作用

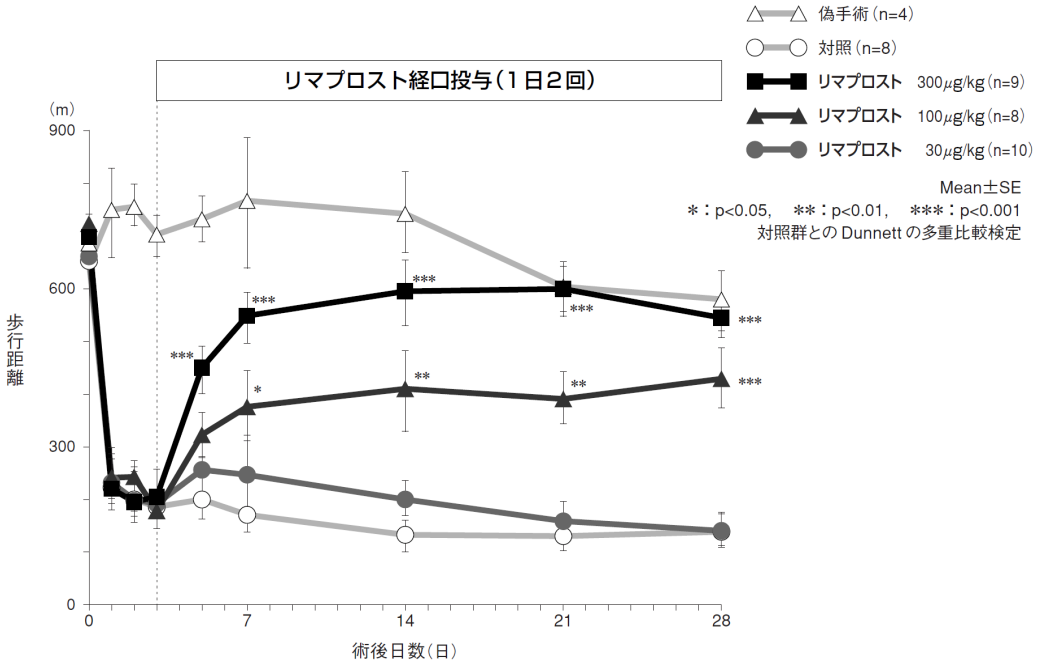
右後肢の坐骨神経を 2 ヵ所結紮した坐骨神経結紮モデルにおいて、結紮側の痛覚過敏を改善する（ラット）[25]。



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

18.2.8 歩行障害改善作用

第 4 および第 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、歩行距離の低下を改善する（ラット）[24]。



（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

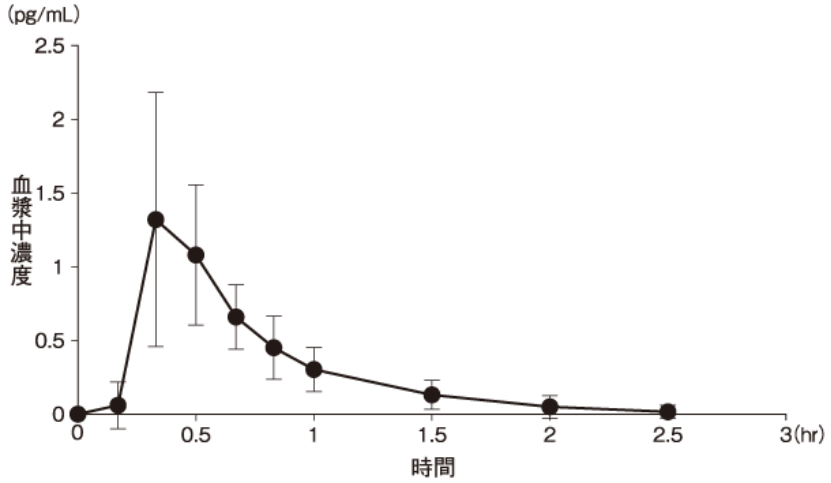
健康成人男子 40 例に本剤をリマプロストとして 5μg を空腹時単回経口投与し、血漿中濃度を液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析（LC/MS/MS）法による高感度測定法で測定した。[28)]

（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2）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 5μg 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 [28)]。



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、Tmax のみ中央値（最小値、最大値）、AUC、$T_{1/2}$ 及び CL/F は n=39

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

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）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（kel）は 1.74±0.856 hr^{-1} であった。[28)]

（4）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。[28)]

（５）分布容積

該当資料なし

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当資料なし

＜参考：ラット＞

〔11β-^{3}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、90～95%が吸収される[29]。

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

＜参考：ラット＞

ラットに〔11β-^{3}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。[29]

５．分布

（１）血液-脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

ラットにおける全身オートラジオグラフィーによる体内分布の検討では、脳中には放射能は認められていない。[31]

（２）血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

全身オートラジオグラフィー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。[31]

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

授乳ラットに〔11β-^{3}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 であった。[29]

（「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照）

（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：ラット＞

〔11β-^{3}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た。[31)]

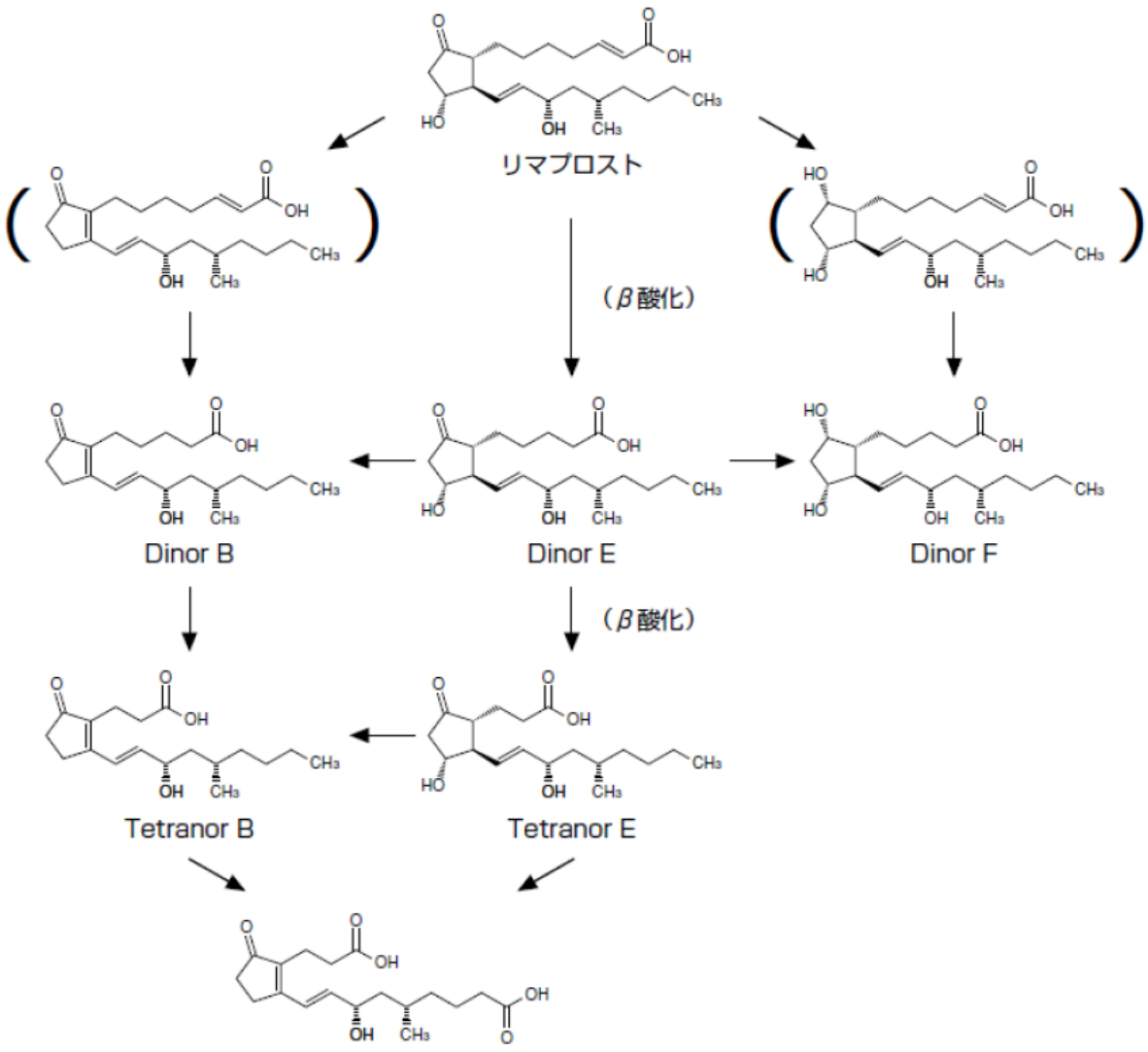
（６）血漿蛋白結合率

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%であった。[30)]

６．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。[30)]



（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

本剤は主に肝臓で一般の脂肪酸同様β酸化を受けてα側鎖が短縮されるとともに、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が、15 位の水酸基を酸化しケト基とする prostaglandin15-hydroxydehydrogenase と 13 位の二重結合を還元する prostaglandin-Δ^{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（*in vitro*）。[32)]

②雄ラットに本剤を 0.5、15 及び 450μg/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 P450 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、臨床投与量を超える高投与量群で一部の酵素系で抑制傾向が認められた。[30)]

（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活性比、存在比率

本剤の主要代謝物 17*S*,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僅かに活性を示した。

７．排泄

該当資料なし

＜参考：ラット＞

ラットに〔11β-^{3}H〕リマプロスト アルファデクス 1.5μg/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、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。[29)]

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

該当資料なし

11．その他

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

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 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。（「Ⅷ．　6.（5）妊婦」の項参照）

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

５．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

〈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〉

症状の経過観察を行い、漫然と継続投与しないこと。

（解説）

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。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。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血傾向のある患者

出血を助長するおそれがある。

（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、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）腎機能障害患者

設定されていない

（３）肝機能障害患者

設定されていない

（４）生殖能を有する者

設定されていない

（５）妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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いる[33]。［2.1 参照］

（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（「Ⅶ．5．(2)血液－胎盤関門通過性」の項参照）、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（「Ⅸ．2．(5)生殖発生毒性試験」の項参照）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。（「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由」の項参照）

（６）授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（授乳ラット経口投与）で乳汁中への移行が報告されている[29]。

（解説）

授乳ラットに〔11β-^{3}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 であった（「Ⅶ．薬物動態に関する項目 5．(3)乳汁への移行性」の項参照）が、授乳婦を対象にした臨床試験を実施していないことから、ヒト授乳婦での安全性は確立していない。授乳婦には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

（７）小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（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。

（８）高齢者

設定されていない

（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。

7．相互作用

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗血小板剤 　アスピリン 　チクロピジン 　シロスタゾール 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	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）の報告はなかった。

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、下肢しびれ）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** [13)]

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、サルポグレラート塩酸塩、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	χ^2検定
総計	1930	100	5.2%	－
無 有	1873 57	96 4	5.1% 7.0%	N.S.

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	χ^2検定
総計	397	36	9.1%	－
無 有	378 19	34 2	9.0% 10.5%	N.S.

N.S.：有意差なし

８．副作用

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

（１）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸

AST、ALT 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。

（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、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特異体質性肝障害であることが推測される。

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症	発疹、そう痒感等	蕁麻疹	光線過敏症
出血傾向		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・ALT 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	

注）：発現頻度は使用成績調査を含む。

◇副作用頻度一覧表等

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（%）		
心臓障害			
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）
耳及び迷路障害			
回転性眩暈	—	1件（0.02）	1件（0.02）
胃腸障害			
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）
全身障害及び投与局所様態			
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）
肝胆道系障害			
肝機能異常	—	3件（0.07）	3件（0.07）
臨床検査			
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）
代謝及び栄養障害			
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（%）		
筋骨格及び結合組織障害			
背部痛	—	1件（0.02）	1件（0.02）
四肢痛	—	1件（0.02）	1件（0.02）
神経系障害			
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）
生殖系及び乳房障害			
乳房腫脹	1件（0.41）	—	1件（0.02）
勃起不全	—	1件（0.02）	1件（0.02）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			
鼻出血	—	1件（0.02）	1件（0.02）
皮膚及び皮下組織障害			
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）
血管障害			
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）

「承認時」は第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験より集計

＜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（%）		
心臓障害	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）
耳及び迷路障害	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）
眼障害	—	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）
胃腸障害	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）
全身障害及び投与局所様態	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）
肝胆道系障害	1例（0.27）	—	1例（0.04）
肝機能異常	1件（0.27）	—	1件（0.04）
感染症及び寄生虫症	—	1例（0.04）	1例（0.04）
帯状疱疹	—	1件（0.04）	1件（0.04）
臨床検査	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）
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）

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
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）
代謝及び栄養障害	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）
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）	—	1例（0.04）	1例（0.04）
多発性骨髄腫	—	1件（0.04）	1件（0.04）
筋骨格及び結合組織障害	—	1例（0.04）	1例（0.04）
筋力低下	—	1件（0.04）	1件（0.04）
神経系障害	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）
精神障害	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）
生殖系及び乳房障害	1例（0.27）	—	1例（0.04）
会陰痛	1件（0.27）	—	1件（0.04）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	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）
皮膚及び皮下組織障害	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）
血管障害	—	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）
「承認時」は第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験より集計

◇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。[13)]

		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	χ^2検定	調　査 症例数	副作用発現 症例数	χ^2検定
総　計		1930	100	—	397	36	—
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%）	—
	内訳　腎　臓	19	0（0.0%）		2	1（50.0%）	
	内訳　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%）	—	0	—	—
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.
	抗血小板剤　有	57	4（7.0%）		19	2（10.5%）	
	血栓溶解剤　無	1930	100（5.2%）	—	397	36（ 9.1%）	—
	血栓溶解剤　有	0	—		0	—	
	抗凝血剤　無	1929	100（5.2%）	N.S.	397	36（ 9.1%）	—
	抗凝血剤　有	1	0（0.0%）		0	—	
	NSAIDS　無	1044	53（5.1%）	N.S.	226	21（ 9.3%）	N.S.
	NSAIDS　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.
	降圧剤　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（%）	χ^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	≦15μg	1054	35（3.3）	N.S.
	15μg＜　≦30μg	3283	116（3.5）	
	30μg＜	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

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.過量投与

13.1 症状

健康成人に大量投与（30～40μg／回）したとき一過性の血圧下降を認めたとの報告がある[10]。

（解説）

本剤の 30～40μg/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。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（２）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照）

（2）安全性薬理試験 [34)]

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			
電撃痙攣	マウス （6）	0.1、0.3、1mg/kg （経口）	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）		0.1mg/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 （6）	0.3、1、3μg/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			
摘出回腸運動	ウサギ （4）	0.01～1μg/mL （*in vitro*）	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	モルモット （16）	0.001～0.1μg/mL （*in vitro*）	0.003μg/mL 以上で収縮
生体位子宮運動 （非妊娠・懸垂法）	麻酔ラット （5）	0.3、1、3μg/kg （静脈内）	1、3μg/kg で運動亢進
摘出子宮運動			
非妊娠子宮	ラット （5）	0.01～1μg/mL （*in vitro*）	影響なし
妊娠子宮	ラット （4）		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）

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 μg/kg（静脈内）	呼吸：1、3μg/kg で軽度な振幅の抑制 血圧:0.3μg/kg 以上で用量に応じた下降 （3μg/kg：40～60mmHg 下降） 心拍数：1、3μg/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、1μg/kg （静脈内）	呼吸：0.3、1μg/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：0.3μg/kg で 10～30mmHg、1μg/kg で 50～75mmHg の下降 心拍数:0.1μg/kg で 5～10beats/分、0.3μg/kg で 20～30beats/分、1μg/kg で 45～60beats/分の増加 総頸動脈血流量：0.3μg/kg で 60～80mL/分増加 大腿動脈血流量：0.1μg/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 μg/kg/分×10 分 （静脈内）	0.1μg/kg/分×10 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、左心室内圧最大立ち上り速度（dp/dtmax.）に変化なし
摘出耳介血管			
単独作用	ウサギ （3）	0.01、0.1、1μg （注入）	流出滴数を 0.01μg で 60/分から 46/分、0.1μg で 59/分から 34/分、1μg 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	モルモット （12）	0.001～1μg/mL （*invitro*）	1μg/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		0.01～1μg/mL （*invitro*）	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）	0.0001～1μg/mL （*invitro*）	0.01μg/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、 10mg/kg（経口）	0.3～10mg/kg で用量に応じた有意な抑制
便通・下痢作用	マウス （6）		1mg/kg で 4～5 時間後排便量の増加、3、10mg/kg で著明な排便の抑制、10mg/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、1mg /kg（十二指腸内）	0.1～1mg/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）、0.3mg/kg 以上は有意な作用
胆汁分泌	麻酔ラット （5）	0.01、0.1、1mg/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 μg/kg（静脈内）	影響なし
交感神経電気刺激による収縮			1、3μg/kg で軽度な抑制
アドレナリン収縮			1、3μg/kg で軽度な抑制
血圧・心拍数			
アドレナリン昇圧	麻酔ネコ （6）	0.1、0.3、1、3 μg/kg（静脈内）	1、3μg/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）	0.0001～1μg/mL （*in vitro*）	影響なし
アドレナリン弛緩			1μg/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）	0.0001～1μg/mL （*in vitro*）	0.01μg/mL で 16.8%、0.1μg/mL で 177.3%、1μg/mL で 188.3%の増強
摘出胸部大動脈条片			
単独作用	ウサギ （4）	0.01～1μg/mL （*in vitro*）	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**

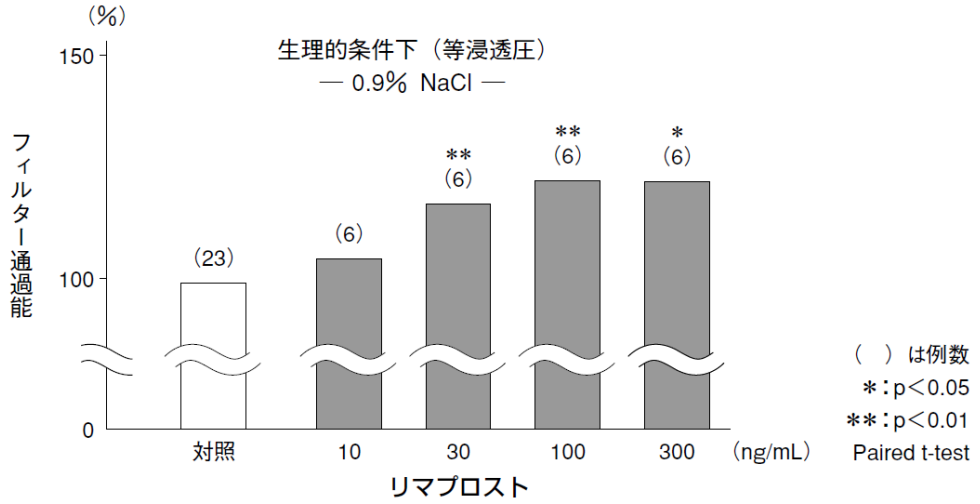
試験項目	動物種 （動物数）	投与量 （投与経路）	試験結果
血液凝固系（*in vitro*）			
プロトロンビン時間	ラット （5）	0.1～10μg/mL （*in vitro*）	影響なし
活性化部分トロンボプラスチン時間			影響なし
血液線溶系 （フィブリン溶解面積）	ラット （5）	0.1～10μg/mL （*in vitro*）	影響なし
血液凝固系（*ex vivo*）			
プロトロンビン時間	ラット （5）	0.1、0.3、1mg/kg （経口）	影響なし
活性化部分トロンボプラスチン時間			影響なし

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 mg/kg（経口）	0.01mg/kg で尿量及び尿中 Na、K 排泄量が軽度に減少、0.1、1mg/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）	0.1～10μg/mL ×0.2mL（点眼）	影響なし
局所刺激作用			10μg/mL の点眼で閉眼状態の持続と充血

（３）その他の薬理試験

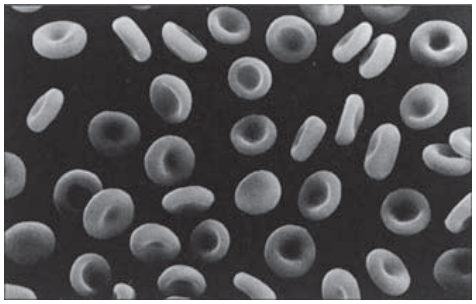
１）**赤血球変形能改善作用**（*in vitro*）



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）]

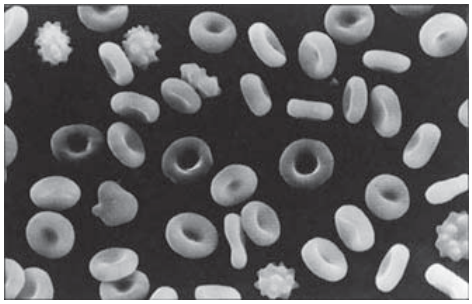
生理的な条件下においてリマプロストとして 30～300ng/mL の添加は、赤血球フィルター通過能を有意に亢進させた。

無処置洗浄赤血球（0.9%NaCl）



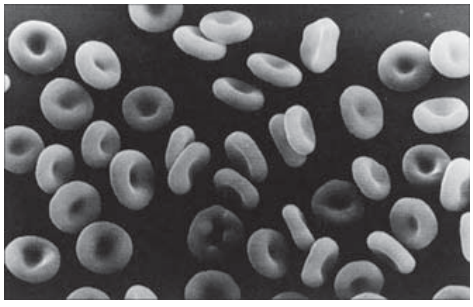
有棘赤血球は認められない

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

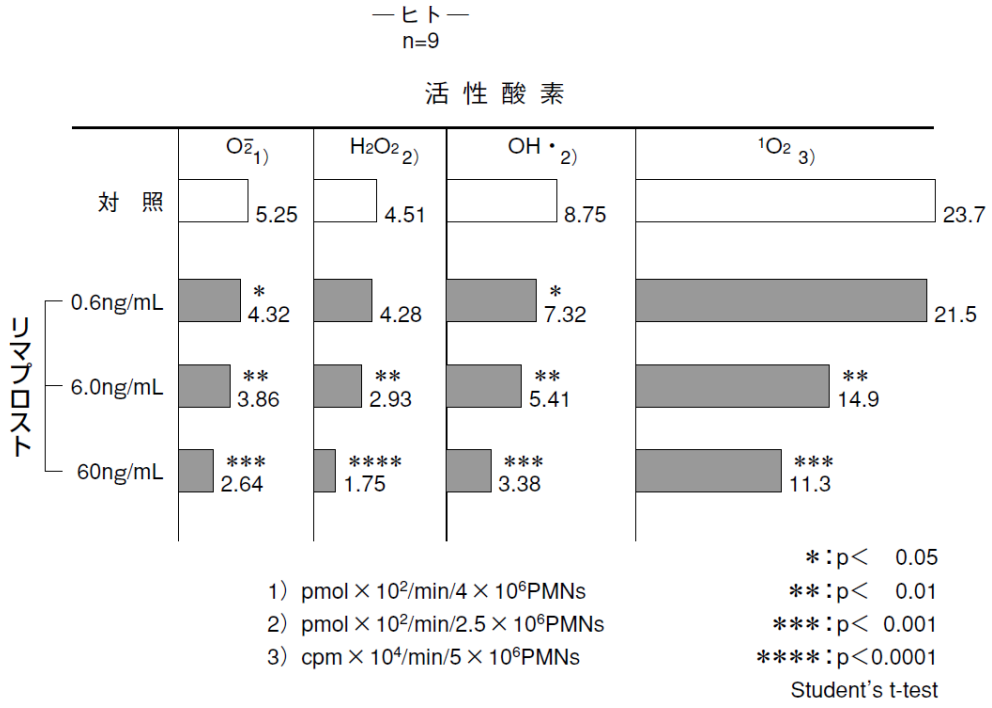
リマプロスト 300ng/mL＋1.5%NaCl 添加群



有棘赤血球の出現は有意に抑制された

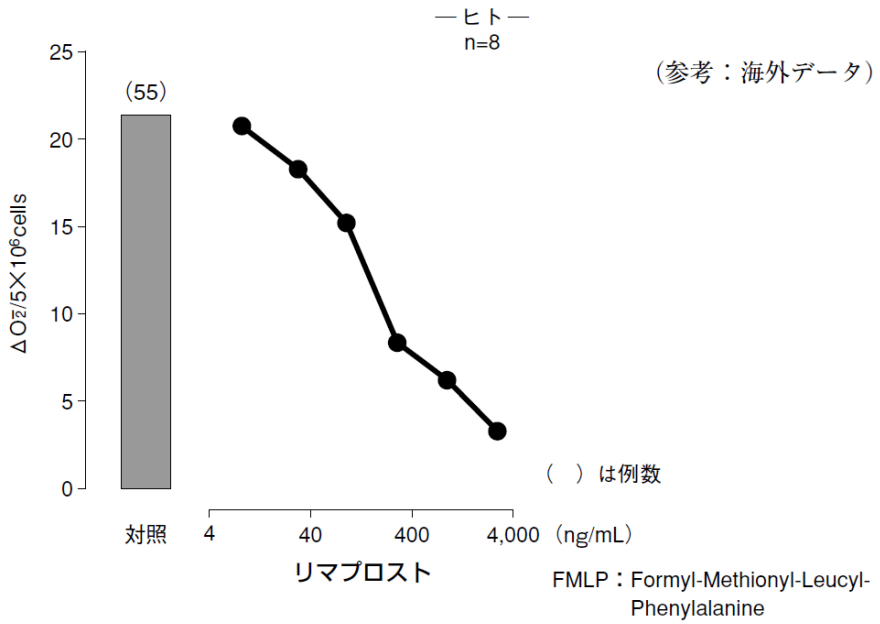
ヒト赤血球形態に及ぼす影響（走査電子顕微鏡による観察×2000）（*in vitro*）[参考文献１）]

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_2^-、H_2O_2、OH・及び $^1O_2$）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_2^-）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。

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	LD_{50}（mg/kg）
マウス[35]	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[35]	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[36]	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[37]（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、呼吸促迫、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、腎臓尿細管の変性等：6.4mg/kg（雌雄）	0.1mg/kg
サル[36]（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[38]（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）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[45]	ネズミチフス菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	5、10、50、100、500、1000、5000 μg/plate	陰性
染色体異常試験[46]	CHL/IU	直接法 代謝活性化法	0.188、0.375、0.75、1.50、3.00 μg/mL	陰性

（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。

（５）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[39] （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_1）：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[40] （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_1）：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_1）：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[41] （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、呼吸促迫、流涙、下痢等、0.606mg/kg 以上で体重増加の抑制と摂餌量の減少 胎児（F_1）：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_1）：0.606mg/kg
ウサギ[42] （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_1）：影響なし	母動物：0.023mg/kg 胎児（F_1）：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[43] （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_1）：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_1）：0.030mg/kg

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）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 ヵ月間）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** [44)]

動物種 （性、動物数）	投与量 （μg）	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

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤	リマプロストアルファデクス錠5μg「日医工」	処方箋医薬品[注)] 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[注1)]

注 1）1個中リマプロストとして5μg以下を含有する内用剤は除かれる。

２．有効期間

3年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

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し、なるべく速やかに使用すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：オパルモン錠5μg

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、サルポグレラート塩酸塩、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、バトロキソビン、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ンメシル酸塩

(腰部脊柱管狭窄症関連)

なし

７．国際誕生年月日

不明

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
販売開始	オパプロスモン錠5μg	2003年3月12日	21500AMZ00171000	2003年7月 4日	2003年7月 4日
販売名変更	リマプロストアルファデクス錠5μg「日医工」	2012年8月 3日	22400AMX00915000	2012年12月14日	2012年12月14日

９．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

＜効能又は効果、用法及び用量追加＞

追加年月日：2006 年 4 月 7 日

内容：

	追加後	追加前
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	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 **←記載なし**
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 30μg 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 15μg を 3 回に分けて経口投与する。	通常成人に、リマプロストとして 1 日 30μg を 3 回に分けて経口投与する。 **←記載なし**

（＿：効能又は効果、用法及び用量追加に伴う追加箇所）

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
リマプロストアルファデクス錠 5μg「日医工」	3399003F1014	3399003F1111	115221001	621522101

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) 草場 昭 ほか：医学のあゆみ、1986；138(3)：217-226
2) 草場 昭 ほか：臨床医薬、1986；2(2)：211-220
3) 神谷 喜作ほか：現代医療、1986；18 (増Ⅱ)：228-231
4) 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、1996；12 (3)：511-529
6) 裏辻 雅章ほか：臨床医薬、1996；12(3)：489-509
7) 植田 百合人ほか：臨床医薬、1996；12(4)：713-726
8) 那須 吉郎ほか：臨床医薬、1996；12(3)：531-542
9) 斉田 通則ほか：臨床医薬、1996；12(4)：701-712
10) 山本 智英ほか：薬理と治療、1981；9(4)：1463-1476
11) 山本 智英ほか：薬理と治療、1981；9(5)：1935-1945
12) 裏辻 雅章ほか：臨床医薬、1996；12(3)：543-556
13) 小野薬品工業社内資料（オパルモン錠 5μg「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））
14) 北川 敏一ほか：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：1-11
15) 北川 敏一ほか：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：12-20
16) 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、1988；20(2)：810-816
18) 前田 義春ほか：血液と脈管、1982；13(1)：142-145
19) 坪井 俊紀ほか：Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.、1980；247(1)：89-102（PMID：7447563）
20) 坪井 俊紀ほか：Thrombosis Res.、1980；20(5/6)：573-580（PMID：7233385）
21) 社内資料（TXA_2 生成抑制作用）
22) 藤谷 武一ほか：Jpn. J. Pharmacol.、1986；40(1)：31-35（PMID：3515005）
23) 伊藤 邦臣ほか：基礎と臨床、1995；29(10)：2577-2585
24) 竹信 敬史ほか：基礎と臨床、1996；30(2)：221-227
25) 椹木 博之ほか：基礎と臨床、1996；30(2)：237-244
26) 鹿山 悟 ほか：基礎と臨床、1996；30(2)：229-236
27) 藤谷 武一ほか：基礎と臨床、1996；30(2)：245-250
28) 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、1986；18(増Ⅱ)：56-69
30) 宮本 茂敏ほか：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：80-103
31) 宮本 茂敏ほか：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：70-79
32) 社内資料（CYP 分子種への影響）
33) 穐本 晃 ほか：現代医療、1988；20(2)：817-820
34) 松野 幸男ほか：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：21-55
35) 安場 正子ほか：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：104-109
36) 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、1986；18(増Ⅱ)：110-135
38) 満園 東治ほか：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：136-169
39) 市川 祐三ほか：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：170-176
40) 市川 祐三ほか：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：177-182
41) 市川 祐三ほか：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：183-197

42) 市川 祐三ほか：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：209-214
43) 市川 祐三ほか：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：198-208
44) 社内資料（抗原性試験）
45) 社内資料（復帰突然変異試験）
46) 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、1988；20(4)：1374-1380 （赤血球変形能改善作用）
2）丹羽靭負：現代医療、1986；18(増Ⅱ)：243-253 （活性酸素産生抑制作用）
3）Karsten Schrör et al.：VASA-Suppl., 1987；17：11-16（PMID：3031837）（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

なし

２．海外における臨床支援情報

なし

ＸⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（１）粉砕

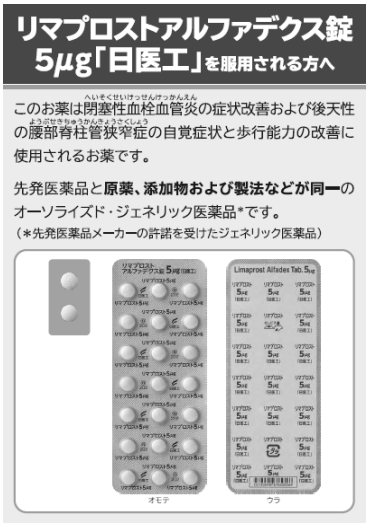
粉砕して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉砕した製品での臨床試験、薬物動態、有効性・安全性等のデータはない。

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態等、有効性・安全性等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

２．その他の関連資料

患者向け資材

リマプロストアルファデクス錠５μｇ「日医工」を服用される方へ	リマプロストアルファデクス錠５μｇ「日医工」を服用されている方へ 腰部脊柱管狭窄症の方へ