

貯法：室温保存  
有効期間：3年

承認番号	販売開始
22600AMX00135000	2001年9月

## 経口プロスタグランジンE<sub>1</sub>誘導体制剤

処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

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5 $\mu$ g「SN」

Limaprost Alfadex Tablets “SN”

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）




2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

有効成分 (1錠中)	リマプロスト アルファデクスをリマプロストとして5 $\mu$ g含有する
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム

### 3.2 製剤の性状

性状	白色の素錠		
	表	裏	側面
外形			
直径	6.0mm		
厚さ	2.4mm		
重量	90mg		
識別コード	LS（錠剤） ZFP（PTP）		

## 4. 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

## 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。

## 6. 用法及び用量

〈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30 $\mu$ g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15 $\mu$ gを3回に分けて経口投与する。

## 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 出血傾向のある患者

出血を助長するおそれがある。

### 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<sup>1)</sup>。[2.1 参照]

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（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<sup>2)</sup>。

### 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。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗血小板剤 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。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 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。

### 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	

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
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。

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

健康成人に大量投与 (30~40 μg/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>3)</sup>。

### 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。

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

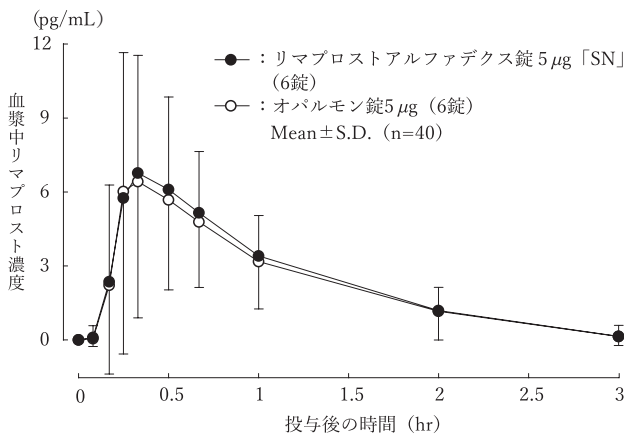
##### 16.1.1 生物学的同等性試験

リマプロストアルファデクス錠 5 μg「SN」とオバルモン錠 5 μg 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 μg<sup>注1)</sup>) 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、C<sub>max</sub>) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ 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<sup>4)</sup>。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は、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の改善にはリマプロストとして 1 日 30 μg を 3 回に分けて、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にはリマプロストとして 1 日 15 μg を 3 回に分けて経口投与である。

	n	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>0-3</sub> (pg・hr/mL)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
リマプロスト アルファデクス錠 5 μg「SN」(6 錠)	40	7.4±3.3	8.8±5.1	0.5±0.3	1.1±0.7
オバルモン錠 5 μg (6 錠)	40	7.0±4.1	8.7±5.7	0.5±0.2	1.0±0.4

(Mean±S.D.)



血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

#### 16.2 吸収

[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、90~95%が吸収される<sup>2)</sup>。

#### 16.3 分布

ヒト血漿 (0.023mM 濃度) に対する蛋白結合率は 95.8%である (in vitro、限外ろ過法)<sup>5)</sup>。

#### 16.4 代謝

リマプロストは 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>5)</sup>。また、リマプロストはヒトのチトクローム P450 の分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) を阻害しなかった (in vitro)<sup>6)</sup>。

### 16.5 排泄

[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 75~80%が胆汁中に排泄されるが、腸肝循環して投与 72 時間後までに尿中に約 30%、糞中に約 70%排泄される<sup>2)</sup>。

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

##### 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<sup>7)</sup>。

〈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〉

##### 17.1.2 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<sup>8)</sup>。

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

リマプロスト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。

#### 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)<sup>9)</sup>。

##### 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)<sup>10)</sup>。

(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>11)</sup>。

##### 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<sup>12)</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 0.186ng/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)<sup>13)</sup>。

###### (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>2</sub> に匹敵する (in vitro)<sup>12)</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 (モルモット、in vitro)<sup>14)</sup>。  
・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)<sup>13)</sup>。  
・血小板のサイクリック AMP 含量を著明に増加する (モルモット、in vitro)<sup>14)</sup>。

##### 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)<sup>15)</sup>。

##### 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)<sup>16)</sup>。

(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)<sup>17)</sup>。

(3) 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、結紮中間部の坐骨神経組織血流量を改善する (ラット)<sup>18)</sup>。

##### 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)<sup>19)</sup>。

(2) 右後肢の坐骨神経を 4 ヶ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>20)</sup>。

##### 18.2.7 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>18)</sup>。

##### 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)<sup>17)</sup>。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：リマプロスト アルファデクス

(Limaprost Alfadex)

化学名：(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-α-cyclodextrin

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>・αC<sub>36</sub>H<sub>60</sub>O<sub>30</sub>

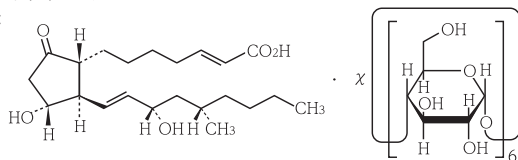
分子量：380.52 (リマプロストとして)

性状：白色の粉末である。

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。  
吸湿性である。

構造式：



## 20. 取扱い上の注意

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。

## 22. 包装

210錠 [21錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]  
1050錠 [21錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]

## 23. 主要文献

- 1) 穂本 晃ほか：現代医療, 1988 ; 20 : 817-820
- 2) 宮本茂敏ほか：現代医療, 1986 ; 18 (増II) : 56-69
- 3) 山本智英ほか：薬理と治療, 1981 ; 9 : 1463-1476
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験
- 5) 宮本茂敏ほか：現代医療, 1986 ; 18 (増II) : 80-103
- 6) チトクローム P450 に対する本薬の阻害作用 (オバルモン錠、プロレナル錠：2005年2月2日承認、申請資料概要へ.1. (1))
- 7) 草場 昭ほか：医学のあゆみ, 1986 ; 138 : 217-226
- 8) 栗原 章ほか：臨床医薬, 1996 ; 12 : 511-529
- 9) 北川敏一ほか：現代医療, 1986 ; 18 (増II) : 1-11
- 10) 北川敏一ほか：現代医療, 1986 ; 18 (増II) : 12-20
- 11) 木谷泰治ほか：現代医療, 1988 ; 20 : 810-816
- 12) 前田義春ほか：血液と脈管, 1982 ; 13 : 142-145
- 13) 坪井俊紀ほか：Arch.Intern.Pharmacodyn.Ther., 1980 ; 247 : 89-102
- 14) 坪井俊紀ほか：Thrombosis Res., 1980 ; 20 : 573-580
- 15) 藤谷武一ほか：Jpn.J.Pharmacol., 1986 ; 40 : 31-35
- 16) 伊藤邦臣ほか：基礎と臨床, 1995 ; 29 : 2577-2585
- 17) 竹信敬史ほか：基礎と臨床, 1996 ; 30 : 221-227
- 18) 榎木博之ほか：基礎と臨床, 1996 ; 30 : 237-244
- 19) 鹿山 悟ほか：基礎と臨床, 1996 ; 30 : 229-236
- 20) 藤谷武一ほか：基礎と臨床, 1996 ; 30 : 245-250

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

シオノケミカル株式会社 学術情報本部  
〒104-0028 東京都中央区八重洲2丁目10番10号  
TEL : 03-5202-0213  
FAX : 03-5202-0230

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

 **シオノケミカル株式会社**  
東京都中央区八重洲2丁目10番10号