

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「サワイ」

LIMAPROST ALFADEX

リマプロスト アルファデクス錠

剤形	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 洋名：Limaprost Alfadex
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：2014年5月26日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2014年12月12日(販売名変更) 発売年月日：2005年7月8日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	発売元：沢井製薬株式会社 製造販売元：メディサ新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2020年10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<https://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。

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]

- ①IF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。
- ②IF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)

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	20
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	20
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)	20
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	20
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	20
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	20
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	20
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	20
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	22
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	22
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	22
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	22
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	22
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	23
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	24
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 規制区分	25
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	2. 有効期間又は使用期限	25
7. 溶出性	8	3. 貯法・保存条件	25
8. 生物学的試験法	10	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	5. 承認条件等	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	6. 包装	25
11. 力価	11	7. 容器の材質	26
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	8. 同一成分・同効薬	26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11	9. 国際誕生年月日	26
14. その他	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
V. 治療に関する項目	12	11. 薬価基準収載年月日	26
1. 効能又は効果	12	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	26
2. 用法及び用量	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
3. 臨床成績	12	14. 再審査期間	26
VI. 薬効薬理に関する項目	14	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	16. 各種コード	27
2. 薬理作用	14	17. 保険給付上の注意	27
VII. 薬物動態に関する項目	15	XI. 文献	28
1. 血中濃度の推移・測定法	15	1. 引用文献	28
2. 薬物速度論的パラメータ	17	2. その他の参考文献	28
3. 吸収	17	XII. 参考資料	29
4. 分布	17	1. 主な外国での発売状況	29
5. 代謝	18	2. 海外における臨床支援情報	29
6. 排泄	18	XIII. 備考	29
7. トランスポーターに関する情報	19	その他の関連資料	29
8. 透析等による除去率	19		

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錠 5 μ g「サワイ」は、日局リマプロスト アルファデクスを含有する経口プロスタグランジンE₁誘導体制剤である。

リマプロスト アルファデクスは、リマプロストをプロスタグランジンE₁ (PGE₁) 分解酵素による不活化を防ぐため 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。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、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、承認を得て上市に至った。

	リマルモン錠 5 μ g (旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	平成11年4月8日 医薬発第481号
承認	2005年3月
上市	2005年7月

2006年4月に「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・効果が追加承認された。(X. -12. 参照)

2014年12月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『リマプロストアルファデクス錠 5 μ g「サワイ」』に販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 錠剤に成分名と含量を両面印字している。
- 2) バラ包装 (200錠、ポリ瓶) を用意している。
- 3) PTPシートに「湿気注意」と記載している。(裏面)
- 4) リマプロスト アルファデクスは、PGE₁の誘導体であるリマプロストの α -シクロデキストリン包接化合物である。
- 5) 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⁾
- 6) 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸が報告されている (頻度不明)。

II. 名称に関する項目

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 μ g「サワイ」

2) 洋名

LIMAPROST ALFADEX

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

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)

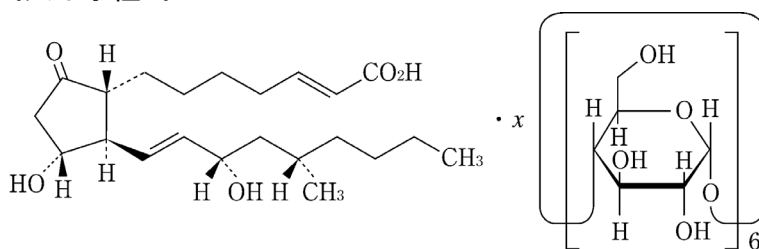
Limaprost Alfadex(JAN)

Limaprost(INN)

3) ステム

prost : prostaglandin類

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{22}H_{36}O_5 \cdot xC_{36}H_{60}O_{30}$

分子量 : 380.52(リマプロストとして)

5. 化学名(命名法)

(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(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

7. CAS登録番号
100459-01-6 [Limaprost Alfadex] (リマプロスト：アルファデクス=1 : 1 包接化合物)
74397-12-9 [Limaprost]

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。

臭いはない。²⁾

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。

水分：6.0%以下(0.2g、容量滴定法、直接滴定)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：260℃(分解)²⁾

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

保存条件：遮光して、-10℃以下で保存する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「リマプロスト アルファデクス」の確認試験に準ずる。

1) 硫酸による呈色反応

2) 水酸化カリウムのエタノール溶液による呈色反応

3) ヨウ素試液による沈殿反応

4) 紫外可視吸光度測定法

4. 有効成分の定量法

日局「リマプロスト アルファデクス」の定量法に準ずる。(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、外観及び性状

剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
素錠	 6.5	 約96	 2.9	白色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

崩壊性：日局一般試験法 崩壊試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

3) 識別コード

リマプロスト 5 サワイ

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中に日局リマプロスト アルファデクスをリマプロストとして5 μ g含有する。

2) 添加物

添加物として、カルメロース、軽質無水ケイ酸、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ステアリン酸Mg、デキストリン、乳糖を含有する。

3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

1) 加速試験³⁾

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。

その結果、定量試験等の規格に適合した。

PTP： [PTPシート] ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミ袋、乾燥剤

	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
微生物限度試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.5	100.3

※：表示量に対する含有率(%)

バラ： [本体]ポリエチレン瓶
[キャップ]ポリプロピレン、乾燥剤

	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
微生物限度試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.5	103.4

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁴⁾

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度①(25°C75%RH・遮光)及び光の条件で含量低下、湿度②(30°C75%RH・遮光)及び室温の条件で不純物増加及び含量低下が観察された。

	イニシャル	温度 (40°C・遮光 3ヵ月)	湿度①(25°C75%RH・遮光)		
			1ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	5.7	5.5	4.2	4.0	4.2
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし* ¹
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.2	97.6	97.2	95.7

	イニシャル	湿度② (30°C75%RH・遮光)		光*2・開放 (総照射量60万lx・hr)
		1ヵ月	3ヵ月	
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	5.7 (光条件:5.9)	4.2	4.3	6.2
純度試験	問題なし	問題なし	不純物増加	問題なし
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	97.6	94.2	93.6

	イニシャル	室温(25°C60%RH・遮光)		
		1ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	5.7	5.8	5.5	5.5
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	不純物増加
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	98.2	96.9	95.0

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

*1：規格内であるが、規格上限値であった

*2：25°C60%RH・1000lx×25日

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁵⁾

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度①(25°C75%RH・遮光)の条件で硬度上昇及び含量低下、湿度②(30°C75%RH・遮光)の条件で硬度上昇、不純物増加及び含量低下が観察された。

	イニシャル	湿度①(25°C75%RH・遮光)	
		6ヵ月	12ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし
硬度(kg)	5.9	6.9	8.0
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	98.8	96.3

	イニシャル	湿度②(30°C75%RH・遮光)		
		6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	5.9	7.4	7.5	7.7
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	不純物増加
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	97.1	94.2	91.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....

該当資料なし

7. 溶出性.....

<溶出挙動における同等性及び類似性>⁶⁾

【標準製剤との比較】

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、6.5、7.5、水)、100rpm(pH1.2)
試験回数	12 ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm：pH1.2>

標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm：pH6.5>

標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm：pH7.5>

標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm：水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

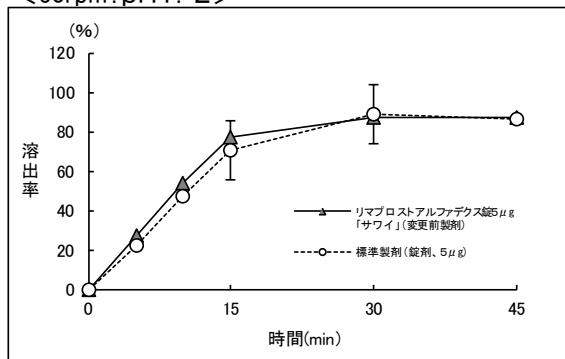
<100rpm：pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

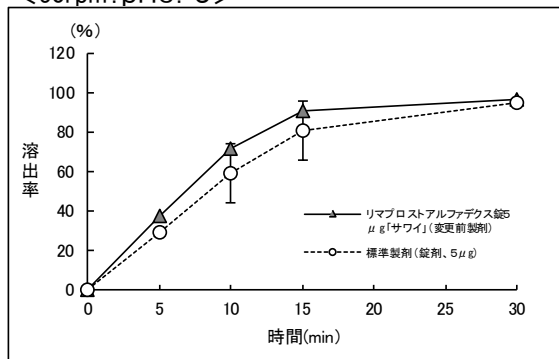
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

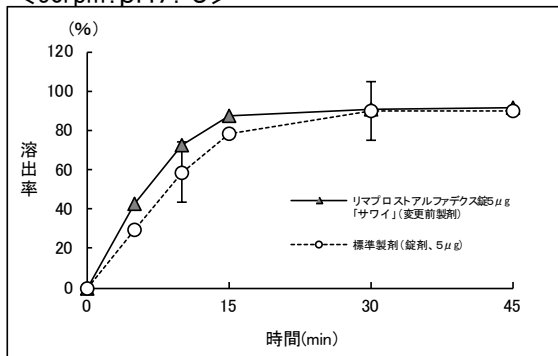
<50rpm:pH1.2>



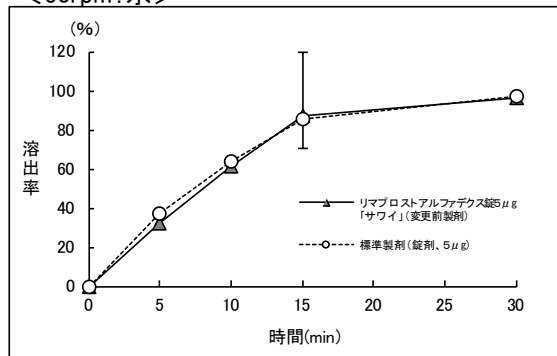
<50rpm:pH6.5>



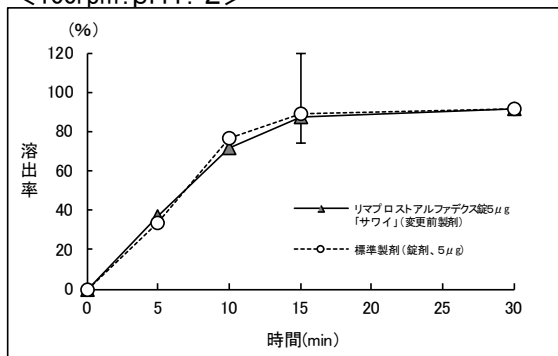
<50rpm: pH7. 5>



<50rpm: 水>



<100rpm: pH1. 2>



([] : 判定基準の適合範囲)

【製剤変更前後の比較】

通知等	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、5.5、7.5、水)
試験回数	12 ベッセル	
試験製剤	リマプロストアルファデクス錠 5 μg「サワイ」(変更後製剤)	
標準製剤	リマプロストアルファデクス錠 5 μg「サワイ」(変更前製剤)	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

標準製剤の平均溶解率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶解率は標準製剤の平均溶解率±10%の範囲にあった。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶解率は、試験製剤の平均溶解率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH5. 5>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶解率は、試験製剤の平均溶解率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH7. 5>

標準製剤の平均溶解率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶解率は標準製剤の平均溶解率±10%の範囲にあった。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶解率は、試験製剤の平均溶解率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

IV. 製剤に関する項目

<50rpm：水>

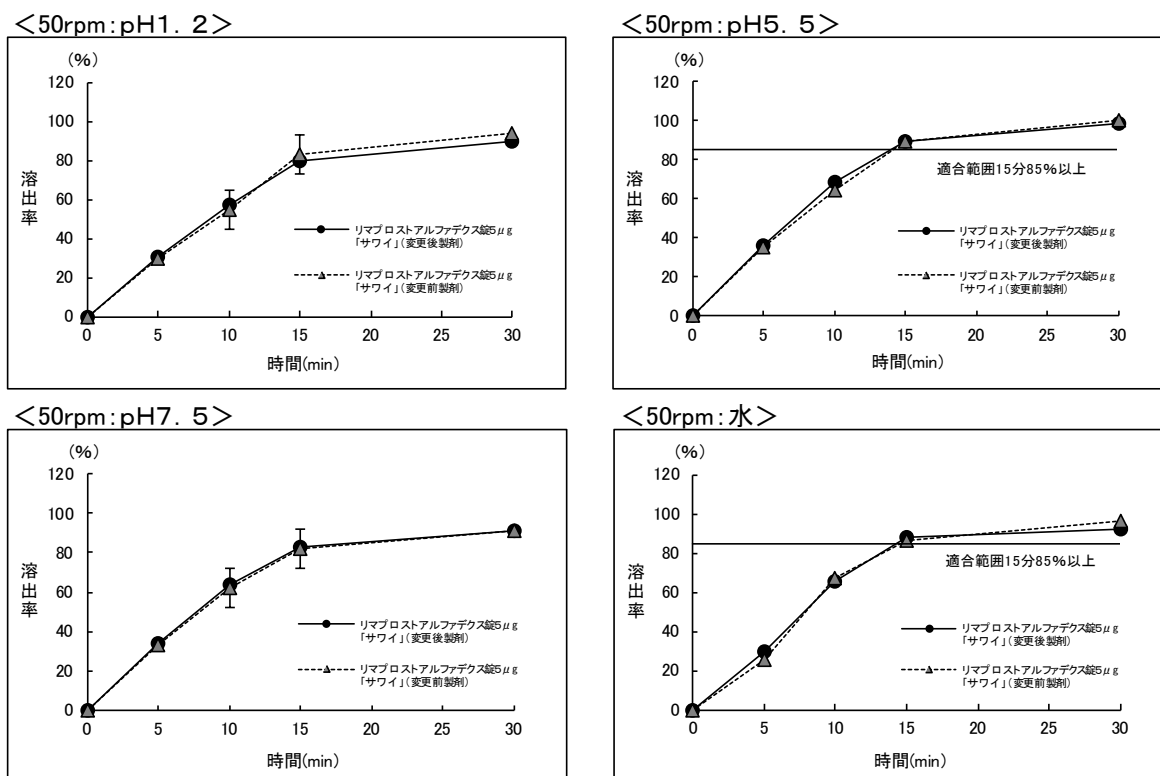
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

本剤の処方変更水準はE水準であることから、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験を実施し、両製剤の同等性を確認した。

(溶出曲線)



([] : 判定基準の適合範囲)

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) 水酸化カリウムのエタノール溶液による呈色反応
- 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
該当資料なし

- 14. その他
該当資料なし

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

リマプロスト アルファデクス製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

1) 閉塞性血栓血管炎

二重盲検比較試験を含む155例の臨床試験例において、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に対する有用率は59% (92/155)であった。⁷⁾

2) 腰部脊柱管狭窄症

腰部脊柱管狭窄症患者146例を対象に行われた二重盲検比較試験においてリマプロスト アルファデクスの有効性が認められた。⁸⁾

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

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

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 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・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……………

プロスタグランジン製剤：アルプロスタジル、ベラプロストナトリウム等

2. 薬理作用……………

リマプロスト アルファデクスの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

リマプロストアルファデクスは、リマプロストの α -シクロデキストリン包接化合物である。リマプロストは、プロスタグランジン E_1 (PGE_1)誘導体で、血管平滑筋拡張やサイクリックAMP増加を介する血小板凝集抑制などの PGE_1 の作用を示す。¹⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

- 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した(ラット)。²⁾
- 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た。また、閉塞性血栓血管炎患者において、末梢側(足背、足底)の皮膚温を上昇させた。²⁾
- 血栓性疾患患者において、血小板粘着能を低下し、血小板凝集を抑制した。また、血小板のcAMP含量を著明に増加し、トロンボキサン A_2 の生成を抑制した(モルモット、*in vitro*)。²⁾
- 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た(モルモット)。²⁾

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

リマプロスト アルファデクス製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

VII. -1. -3) 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>⁹⁾

【標準製剤との比較】

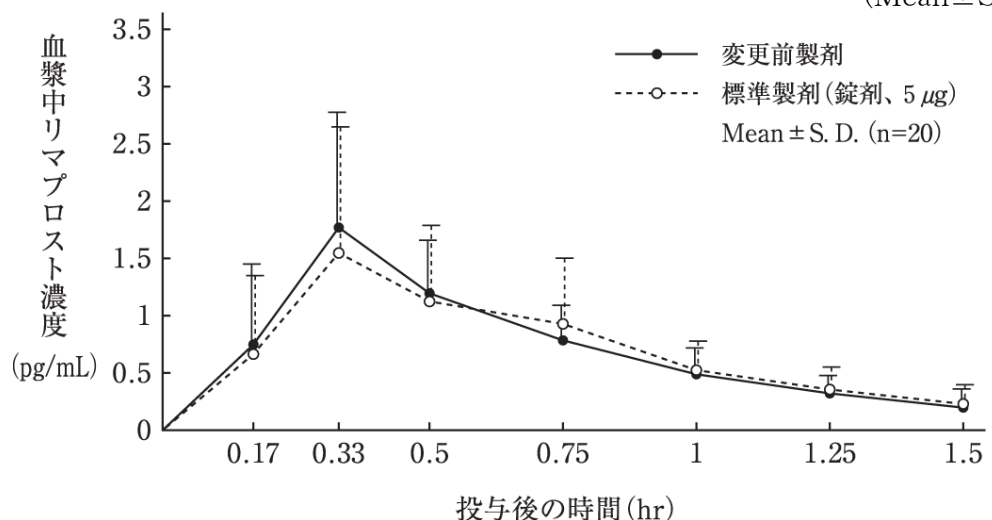
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	0、0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5hr
休薬期間	2日間
測定方法	LC/MS法

リマプロストアルファデクス錠 5 μ g「サワイ」(変更前製剤)と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(リマプロストとして5 μ g)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中リマプロスト濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、AUCは対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、また、Cmaxは対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であり、かつ、溶出試験で溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (pg·hr/mL)
リマプロストアルファデクス錠 5 μ g「サワイ」(変更前製剤)	1.85 \pm 0.94	0.4 \pm 0.1	0.4 \pm 0.2	1.09 \pm 0.40
標準製剤 (錠剤、5 μ g)	1.78 \pm 1.03	0.4 \pm 0.2	0.4 \pm 0.2	1.08 \pm 0.49

(Mean \pm S.D.)



VII. 薬物動態に関する項目

	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(1.05)	log(0.91)～log(1.20)
Cmax	log(1.07)	log(0.86)～log(1.33)

【製剤変更前後の比較】

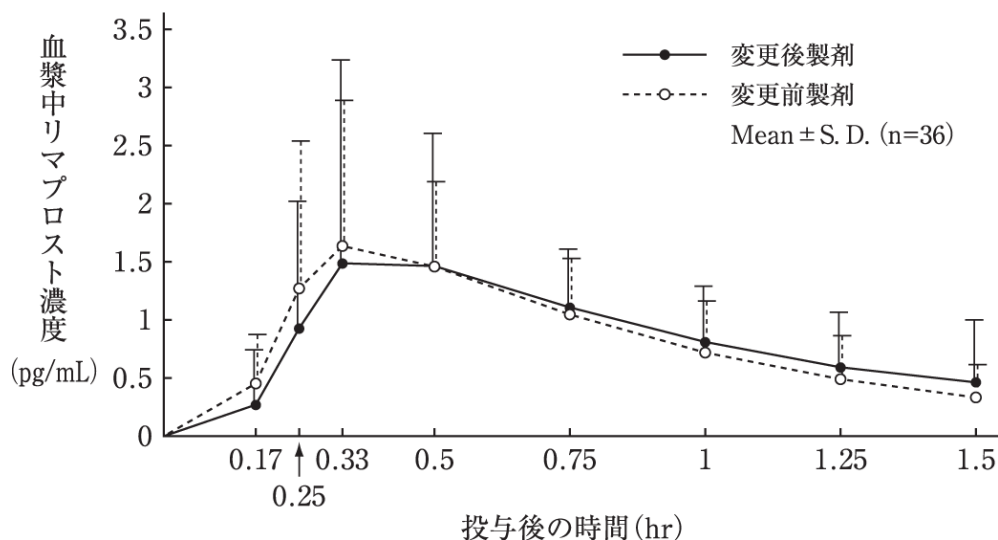
通知等	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.17、0.25、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5hr
休薬期間	2日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	リマプロストアルファデクス錠 5 μg「サワイ」(変更後製剤)
標準製剤	リマプロストアルファデクス錠 5 μg「サワイ」(変更前製剤)

リマプロストアルファデクス錠 5 μg「サワイ」について、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、変更後製剤と変更前製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠（リマプロストとして5 μg）空腹時単回経口投与（クロスオーバー法）し、血漿中リマプロスト濃度を測定した。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(0.80)～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。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (pg・hr/mL)
リマプロストアルファデクス錠 5 μg「サワイ」(変更後製剤)	2.07±1.54	0.6±0.3	0.4±0.2	1.29±0.71
リマプロストアルファデクス錠 5 μg「サワイ」(変更前製剤)	1.93±1.25	0.5±0.2	0.5±0.7	1.28±0.58

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(0.97)	log(0.89)～log(1.06)
Cmax	log(1.02)	log(0.88)～log(1.17)

血漿中濃度ならびに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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

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

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

VII. -1. -3) 参照

4) 消失速度定数

リマプロストアルファデクス錠 $5 \mu\text{g}$ 「サワイ」を健康成人男子に1錠 (リマプロストとして $5 \mu\text{g}$) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数⁹⁾

$1.854 \pm 0.589 \text{hr}^{-1}$

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.....

<参考> ラットに $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ を単回経口投与したとき、吸収率は $90\sim 95\%$ であった。¹⁾

4. 分布.....

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

3) 乳汁への移行性

＜参考＞母獣ラットに[11β-³H]リマプロスト アルファデクスを経口投与したとき、乳汁中への排泄量は母獣血漿中濃度の1/20～1/3と非常に低く、乳汁中排泄は少なかった。⁸⁾

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

＜参考＞[11β-³H]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、6時間後では肝臓、腎臓、膀胱に高い放射活性がみられた。⁷⁾

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓¹²⁾

＜参考＞リマプロストは、ラットで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などを受けて代謝される。⁷⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

15-ヒドロキシプロスタグランジン脱水素酵素の作用は受けない。⁷⁾

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

＜参考＞ラットにおいて胆汁中に75～80%が排泄。腸管循環して72時間までに、糞便中に約70%が排泄。尿中に約30%排泄。¹⁰⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. -6. -1) 参照

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婦人(「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(「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……………

重要な基本的注意
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 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。

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

1) 重大な副作用(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

2) その他の副作用

	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}	発疹、そう痒感等 蕁麻疹、光線過敏症
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

リマプロスト アルファデクス製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は4.02%(184/4,582)であり、主な副作用は下痢1.07%、発疹0.37%、頭痛0.28%、嘔気0.26%等であった。¹¹⁾

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

副作用	
2) その他の副作用	
	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}	発疹、そう痒感等 蕁麻疹、光線過敏症

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。

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、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

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)。

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 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。

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)

15. その他の注意

該当しない

16. その他.....

IX. 非臨床試験に関する項目

リマプロスト アルファデクスの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験

1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

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

LD₅₀ (mg/kg)¹²⁾

動物種	性	経口	皮下注	静注
マウス	♂	824	601	737
ラット	♂	731	78.9	325

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

変異原性

復帰変異試験及び染色体異常試験 (*in vitro*) において変異原性は認められなかった。⁸⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存(気密容器)

X. -4. -1) 参照

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

・ 取り扱い上の注意

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すること。

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)

くすりのしおり：有り

VIII. -14. 参照

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

PTP：100錠(10錠×10)、210錠(21錠×10)、1,050錠(21錠×50)

バラ：200錠

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

PTP : [PTPシート]ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム
バラ : [本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : オパールモン錠 5 μ g
プロレナール錠 5 μ g
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

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

●リマプロストアルファデクス錠 5 μ g「サワイ」
製造販売承認年月日 : 2014年 5月 26日 (販売名変更)、承認番号 : 22600AMX00589000
リマルモン錠 5 μ g (旧販売名)
製造販売承認年月日 : 2005年 3月 8日、承認番号 : 21700AMZ00418000

11. 薬価基準収載年月日

●リマプロストアルファデクス錠 5 μ g「サワイ」 : 2014年12月12日 (販売名変更)
リマルモン錠 5 μ g (旧販売名) : 2005年 7月 8日 経過措置期間終了 : 2015年 9月 30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

●リマルモン錠 5 μ g (旧販売名)
承認年月日 : 2006年 4月 13日
効能・効果内容 : 「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・効果を追加した。
用法・用量内容 : 効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

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

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

品 名	HOT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
リマプロストアルファデクス 錠5 μ g「サワイ」	116941602	3399003F1014	621694102

17. 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) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016, C-5839-C-5843.
- 2) 大阪府病院薬剤師会編, 医薬品要覧, 第5版, じほう, 1992, p.724-725.
- 3) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験]リマプロストアルファデクス錠 5 μ g「サワイ」
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験]リマプロストアルファデクス錠 5 μ g「サワイ」
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験]リマプロストアルファデクス錠 5 μ g「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]リマプロストアルファデクス錠 5 μ g「サワイ」
- 7) 吉成昌郎他監修, 時の新薬, 8巻, メディカルレビュー社, 1988, p.55-57.
- 8) 日本薬剤師研修センター編, 日本薬局方 医薬品情報 2011 JPDI 2011, じほう, 2011, p.2135-2139.
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]リマプロストアルファデクス錠 5 μ g「サワイ」
- 10) 石井公道監修, 肝機能低下時の薬剤使用ガイドブック, じほう, 2004, p.254-255.
- 11) 厚生省薬務局, 平成7年度 新医薬品等の副作用のまとめ, 1997, p.28.
- 12) 薬事研究会編, 規制医薬品事典, 第5版, じほう, 1992, p.571-572.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

