

** 2014年10月改訂(第16版)
* 2013年8月改訂

経口プロスタグランジンE₁誘導体制剤

日本標準商品分類番号 87219

処方箋医薬品^{注)}

オパルモン錠 5 μ g

《OPALMON[®]》

リマプロスト アルファデクス錠

承認番号	21700AMZ00066
薬価収載	2005年6月
販売開始	2005年7月
再審査結果	2009年12月
効能追加	2001年4月 (オパルモン錠)

**貯法: 乾燥剤を同封した気密容器、室温保存
(吸湿性を有するため、アルミビロー又は
瓶の開封後は湿気を避けて保存すること)




**使用期限: 外箱に表示(3年)
開封後はなるべく速やかに使用すること

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【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)

【組成・性状】

販売名	オパルモン錠 5 μ g		
成分・含量 (1錠中)	リマプロスト 5 μ g をリマプロスト アルファデクスとして含有する。		
** 添加物	デキストラン40、 β -シクロデキストリン、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、乳糖水和物		
剤形	素錠		
外形	表面	裏面	側面
			
直径(mm)	6.5		
** 厚さ(mm)	2.9		
** 質量(mg)	約95		
色調	白色		
識別コード	ONO 201		

【効能・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

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 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)

2. 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。

3. 相互作用

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。	本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似的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	観察を十分に行い、用量を調節するなど注意すること。	
抗凝血剤 ヘパリン ワルファリン		

4. 副作用

〈閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善〉

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

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

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

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

(1) 重大な副作用

肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT) の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明^{*}) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 [*]
過敏症 ^{注1)}	発疹、痒痒感等	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	頰脈、低血圧、四肢のチアノーゼ、血圧上昇	
精神神経系	頭痛、めまい	しびれ感、眠気、不眠	
その他	潮紅、ほてり	全身倦怠感、胸痛、胸部不快感、四肢痛、浮腫、乳腺腫脹、身ぶるい、下肢多毛、味覚異常	

※：頻度不明は自発報告による。

注1)：発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2)：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

5. 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¹⁾、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。〕

6. 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)。

7. 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。²⁾

8. 適用上の注意

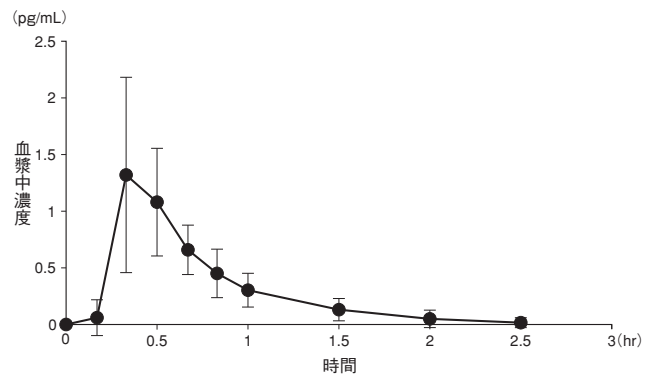
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

(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。)

〔薬物動態〕

**1. 血中濃度

健康成人40例にリマプロストとして5 μ gを空腹時単回経口投与すると、血漿中濃度は0.333時間後に最高に達し、その濃度は1.55pg/mLである。また、消失半減期は0.511時間である。³⁾



T _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
0.333 (0.333, 0.830)	1.55 ± 0.798	0.870 ± 0.332	0.511 ± 0.286

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

2. 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。⁴⁾

また、本剤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*)。⁵⁾

3. 蛋白結合率

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)。⁴⁾

4. (参考) 動物における吸収・排泄〔ラット〕

[11 β -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、90~95%が吸収される。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。⁶⁾

〔臨床成績〕

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

- 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。⁷⁾
- 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善が認められ、全般改善度は56%(77/138例)である。⁸⁾

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

- 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。⁹⁾
- 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、後天性の腰部脊柱管狭窄症(SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者)に伴う自覚症状(下肢疼痛、下肢しびれ)および歩行能力の改善が認められ、全般改善度は56%(94/168例)である。なお、これらの評価は6週間投与で実施されている。¹⁰⁾

〔薬効薬理〕

1. 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. 薬理作用

(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)。¹¹⁾

(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)。¹²⁾
- 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。¹³⁾

(3) 血小板に対する作用

1) 血小板粘着抑制作用

- ① 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。¹⁴⁾
- ② 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*)。¹⁵⁾

2) 血小板凝集抑制作用

- ① 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_{I₂}に匹敵する(*in vitro*)。¹⁴⁾
- ② 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*)。¹⁶⁾ 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*)。¹⁵⁾
- ③ 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A₂の生成を抑制する(モルモット、*in vitro*)。^{16,17)}

(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)。¹⁸⁾

(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)。¹⁹⁾
- 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)。²⁰⁾
- 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)。²¹⁾

(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)。²²⁾
- 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)。²³⁾

(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)。²¹⁾

(8) 歩行障害改善作用

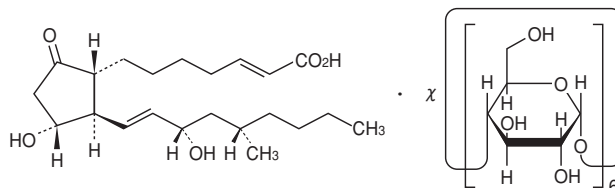
第4および第6腰椎脊柱管内にシリコンラバーを挿入して馬尾神経を圧迫したモデルにおいて、歩行距離の低下を改善する(ラット)。²⁰⁾

〔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 Alfadox)

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

構造式：



分子式：C₂₂H₃₆O₅ · x C₃₆H₆₀O₃₀

分子量：380.52(リマプロストとして)

性状：本品は白色の粉末で、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。本品は吸湿性である。

〔包装〕

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

〔主要文献〕

- 1) 穂本 晃ほか：現代医療, 20: 817, 1988
- 2) 山本智英ほか：薬理と治療, 9: 1463, 1981
- ** 3) 小野薬品工業：ヒト(健康成人)血中濃度推移(社内資料)
- 4) 宮本茂敏ほか：現代医療, 18(増II): 80, 1986
- 5) 中出 進ほか：CYP分子種への影響(社内資料)
- 6) 宮本茂敏ほか：現代医療, 18(増II): 56, 1986
- 7) 草場 昭ほか：医学のあゆみ, 138: 217, 1986
- 8) 小野薬品工業：〈閉塞性血栓血管炎〉臨床成績集計(社内資料)
- 9) 栗原 章ほか：臨床医薬, 12: 511, 1996
- 10) 小野薬品工業：〈腰部脊柱管狭窄症〉臨床成績集計(社内資料)
- 11) 北川敏一ほか：現代医療, 18(増II): 1, 1986
- 12) 北川敏一ほか：現代医療, 18(増II): 12, 1986
- 13) 木谷泰治ほか：現代医療, 20: 810, 1988
- 14) 前田義春ほか：血液と脈管, 13: 142, 1982
- 15) 坪井俊紀ほか：Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., 247: 89, 1980
- 16) 坪井俊紀ほか：Thrombosis Res., 20: 573, 1980
- 17) 藤谷武一ほか：TXA₂生成抑制作用(社内資料)
- 18) 藤谷武一ほか：Jpn. J. Pharmacol., 40: 31, 1986
- 19) 伊藤邦臣ほか：基礎と臨床, 29: 2577, 1995
- 20) 竹信敬史ほか：基礎と臨床, 30: 221, 1996
- 21) 樺木博之ほか：基礎と臨床, 30: 237, 1996
- 22) 鹿山 悟ほか：基礎と臨床, 30: 229, 1996
- 23) 藤谷武一ほか：基礎と臨床, 30: 245, 1996

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号