

再審査報告書

平成 21 年 11 月 11 日
医薬品医療機器総合機構

販売名*	①オパルモン錠 5 μ g ②プロレナール錠 5 μ g
有効成分名	リマプロスト アルファデクス
申請者名	① 小野薬品工業株式会社 ② 大日本住友製薬株式会社
承認の 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
承認の 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。
承認年月日	平成 13 年 4 月 4 日（旧販売名「オパルモン錠」及び「プロレナール錠」での承認）
再審査期間	4 年
備考	*医療事故防止対策に基づく販売名変更のための代替新規申請が行われ、平成 17 年 2 月 2 日付で承認された。

下線部：再審査対象の効能・効果及び用法・用量

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、オパルモン錠 5 μ g 及びプロレナール錠 5 μ g（以下、「本剤」という。）の使用実態下での高齢者での安全性、並びに抗凝血剤、抗血小板剤及び血管拡張剤との相互作用の把握を主目的とし、未知の副作用（特に重要な副作用）、使用実態下における副作用の発生状況の把握及び安全性、有効性に影響を与えられ得る要因の把握を目指し、調査予定症例数 2,000 例で、平成 13 年 4 月から平成 16 年 3 月まで中央登録方式により実施され、国内 405 施設より 2,169 例が収集された。

特別調査として、承認時における医薬品医療機器審査センター（現医薬品医療機器総合機構、以下「機構」という。）からの指示事項に対する回答に基づく長期使用に関する調査が、調査予定症例数 400 例で、平成 13 年 11 月から平成 16 年 3 月まで中央登録方式により実施され、国内 116 施設から 439 例が収集された。

また、承認申請時には確立していなかったヒトでの血漿中未変化体濃度測定法が、承認後に確立されたことから、市販後臨床試験として、単回経口投与による臨床薬物動態試験が、小野薬品工業株式会社（平成 16 年 3 月）と、大日本製薬株式会社（現大日本住友製薬株式会社）（平成 16 年 5 月から平成 16 年 6 月まで）により、それぞれ健康成人男性 24 例を対象に実施された。

2. 使用成績調査について

2-1. 安全性

収集された 2,169 例のうち、初回以降来院なしの症例 135 例、登録違反症例 79 例、有害事象の有無が不明の症例 16 例、服薬状況が不明の症例 4 例、本剤が使用されなかった症例 3 例、同一調査内重複症例及び使用量・使用期間が不明の症例各 1 例の計 239 例が除外され、1,930 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」

という。)は5.2%(100/1,930例)であり、承認時までの臨床試験(第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期試験及び一般臨床試験)における副作用発現率9.1%(34/373例)と比べて高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、胃腸障害2.7%(52例、内訳:胃不快感14件、下痢9件、腹部不快感8件、消化不良6件、上腹部痛5件等)、神経系障害0.7%(14例、内訳:頭痛10件等)、皮膚及び皮下組織障害0.7%(14例、内訳:発疹5件等)であった。上記以外で発現件数の多かった副作用は、ほてり5件であった。なお、安全性解析対象除外症例239例のうち4例に副作用が発現し(頭痛、発疹、異常感及び下痢各1件)、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、診断名(腰部脊柱管狭窄症及びその他)、腰部脊柱管狭窄症の病型(変性脊柱管狭窄症、変性すべり症、混合型、分離すべり症、変性脊柱管狭窄症と変性すべり症、その他)、罹病期間、使用前重症度、Straight leg raising (SLR)試験(70°以上、70°未満30°以下、30°未満、未実施)、治療歴の有無、既往症の有無、合併症の有無及び種類、使用期間、1日平均使用量、総使用量、併用薬の有無、並びに併用療法の有無が検討された。その結果、年齢及び1日平均使用量により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。年齢別の副作用発現率は、30歳以上40歳未満の患者(14.3%、2/14例)及び40歳以上50歳未満の患者(13.3%、4/30例)で高かったが、50歳以上と50歳未満の症例数に大きな偏りがあり、10歳区切りの区分では症例数が少ない30歳以上40歳未満及び40歳以上50歳未満の区分と50歳以上の各区分とを比較することは困難と考えられた。30歳以上40歳未満の患者で発現した副作用2例の内訳は浮動性めまい及びほてり各1例、40歳以上50歳未満の患者で発現した副作用4例の内訳は胃不快感2例、紅斑性皮疹及び上腹部痛各1例であり、いずれも軽微であった。1日平均使用量別の副作用発現率は、15µg未満の患者(16.9%、10/59例)で、15µg(常用量)の患者(4.8%、88/1,834例)及び15µg超の患者(5.4%、2/37例)と比べて高かったが、15µg未満の患者の副作用発現症例10例のうち9例は副作用発現後に減量して継続使用された症例であり、副作用に対する本剤の減量処置が反映された結果であった。以上のことから、いずれも臨床上特に問題となる事項ではないと推察された。

申請者は、使用成績調査で認められた副作用の程度、転帰及び発現時期についても検討し、安全性について特に問題となる点は見いだされなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例1,930例のうち、全般改善度が不明(90件)、服薬状況不良(45件)及び腰椎椎間板ヘルニア、閉塞性動脈硬化症等、腰部脊柱管狭窄症以外の使用症例(腰椎椎間板ヘルニア3件、閉塞性動脈硬化症2件等計12件)が理由で130例が除外され(除外理由の重複有り)、1,800例が有効性解析対象症例とされた。なお、SLR試験で正常でない(70°未満)患者が有効性解析対象症例に含まれていたことから、機構は、当該症例を解析対象に含めた理由及びその妥当性を尋ねた。申請者は、以下のように説明した。SLR試験で正常でない(70°未満)患者(非正常例)については、当初、本剤の効能・効果の記載を踏まえ、有効性解析対象除外症例として取り扱う予定であった。しかし調査進行の過程で、収集されたSLR試験の非正常例においても、腰部脊柱管狭窄症でかつ他の整形外科領域の疾患を合併している症例が含まれ、それらの症例の有効性の検討も適正使用上重要であり、再審査期間中留意していく必要があると判断した。特に椎間板ヘルニア等の脊椎疾患の合併症については、SLR試験70°未満の症例と同様にSLR試験正常例の症例にもみられており(SLR正常例:7.5%、107/1,428例、非正常例:5.4%、13/242例)、差がなかった。したがって、それらの症例を最初から解析の対象外にするのではなく、有効性解析対象症例に含め、サブグループ解析を実施し、安全性・有効性の問題点を確認することとした(「2-3 特別な背景を有する患者」において後述)。

有効性は、本剤使用前後の下肢痛(安静時、歩行時)、下肢しびれ(安静時、歩行時)及び歩行能力(距離及び持続可能時間)の判定に基づき、担当医により、全般改善度が「著

明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の5段階6区分で評価された。有効性解析対象症例に対する改善以上の症例の割合(以下、「改善率」という。)は49.9%(898/1,800例)であり、承認時までの臨床試験(第Ⅱ相試験、第Ⅲ相二重盲検比較試験、第Ⅲ相一般臨床試験)における承認用量(1日量15 μ g)での改善率56.0%(94/168例)より低かった。申請者は、使用成績調査における改善率が承認時までの改善率より低かったことについて、以下のように説明した。承認時までの試験と使用成績調査の対象症例については、承認時までの試験では、SLR試験で70°未満の患者、腰部脊柱管に手術歴のある患者、手術適応と思われる重症例の患者、重症の下肢運動麻痺のある患者、慢性動脈閉塞症に起因する症状を有する患者、重篤な心、肝、腎障害を合併している患者等を除外していたのに対し、使用成績調査では腰部脊柱管狭窄症の症例であれば特に制限を設けず、重度の症例でも登録可能であった。しかし、承認時までの試験と使用成績調査における患者の重症度を比較すると、承認時までの試験の方が重度の症例の割合が高かった。全般改善度の評価基準については、承認時までの試験と使用成績調査の評価基準は共通していたが、評価時期については、承認時までの試験が投与6週後(又は投与中止時)であったのに対して、使用成績調査では投与期間を特に定めておらず、任意の評価判定日とした点が異なっている。承認時までの試験と使用成績調査の症例選択や評価方法については、上記のような相違点があり、これらが改善率に影響を及ぼす可能性は否定できないことに加え、承認時までの各試験の改善率は試験により49.2~73.3%であることから、使用成績調査における改善率(49.9%、うちSLR試験正常例:50.1%、715/1,428例)が明らかに低いとはいえないと考えられた。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、腰部脊柱管狭窄症の病型、罹病期間、使用前重症度、SLR試験、治療歴の有無、既往症の有無、合併症の有無及び種類、使用期間、1日平均使用量、総使用量、併用薬の有無、並びに併用療法の有無が検討された。その結果、腰部脊柱管狭窄症の病型、罹病期間、使用前重症度、治療歴の有無、既往症の有無、合併症の有無、使用期間及び総使用量により改善率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。罹病期間別の改善率は、期間が長くなると低くなる傾向を示した。一般的に、腰部脊柱管狭窄症は加齢等により椎体や靭帯等が変性し、神経が通る空間が狭められ神経を圧迫することが原因と考えられており、重症度、年齢、罹病期間が有効性に影響を及ぼす可能性が考えられる。罹病期間の長い症例ほど、使用前重症度がより重度の症例、SLR試験の70°未満の症例及び治療歴「有」の症例が多くなる傾向にあったが、それら以外の要因とは明らかな関連性は認められなかった。腰部脊柱管狭窄症においては罹病期間が長くなり、病態が慢性化すると、病変部も非可逆的になっている可能性が高いと考えられた。腰部脊柱管狭窄症の病型別の改善率は、変性脊柱管狭窄症の患者(49.4%、691/1,398例)、変性すべり症の患者(50.8%、130/256例)及び混合型の患者(54.2%、52/96例)と比べて、分離すべり症の患者(69.0%、20/29例)で高く、変性脊柱管狭窄症+変性すべり症の患者(33.3%、3/9例)で低かった。本調査で分離すべり症の患者の改善率が高かった原因については明らかではないが、一般に、変性脊柱管狭窄症及び変性すべり症が加齢による椎間板の変性により生じるのに対して、分離すべり症は、後天的には、激しい運動等による疲労骨折等が原因となり生じると言われており、加齢によるものと比べ、回復が容易であった可能性も考えられた。変性脊柱管狭窄症+変性すべり症の症例数は9例と少なく、重症度や罹病期間との関連性を明確にすることができないこともあり、改善率が低い原因を明らかにすることは困難であった。使用前重症度別の改善率は、軽度の患者(50.4%、271/538例)及び中等度の患者(51.4%、575/1,119例)と比べて重度の患者(36.4%、52/143例)で低かった。重症例ほど罹病期間が長い症例を多く含んでおり、これらの因子が改善率に影響を及ぼしていると考えられた。治療歴の有無別の改善率は、治療歴「無」の患者(53.1%、677/1,274例)と比べて治療歴「有」の患者(41.9%、220/525例)で低かった。治療歴の内容は、腰仙部神経ブロック及び薬物療法が多かった。患者背景として、治療歴「有」の症例には、使用前重症度がより重度な症例、罹病期間がより長い症例、SLR試験の70°未満の症例が多かった。既往症の有無別の改善率は、既往症「無」の患者(51.9%、576/1,109例)と比べて既往症「有」の

患者（46.3%、271/585例）で低かったが、既往症の有無別の重症度毎及び罹病期間毎の症例の割合は既往症の有無により違いは認められず、既往症の有無と重症度及び罹病期間の各要因との関連性は低いことが示唆された。比較的頻度の高かった既往症である高血圧症（101例）、変形性関節症及び類似症（54例）並びに糖尿病（39例）について、各既往症の有無により改善率に有意差は認められなかった。また、改善率に影響を及ぼす特別な既往症は検出されず、特に臨床上問題はないと考えられた。合併症の有無別の改善率は、合併症「無」の患者（52.8%、546/1,035例）と比べて合併症「有」の患者（46.0%、351/763例）で低かった。合併症（肝臓）（35例）、合併症（腎臓）（18例）及び合併症（心臓）（55例）の有無、並びに比較的頻度の高かった合併症である高血圧症（271例）、骨粗鬆症（131例）及び糖尿病（130例）の有無により、それぞれ改善率に有意差は認められなかった。また、改善率に影響を及ぼす特別な合併症は検出されず、臨床上特に留意すべき事項にはあたらないと考えられた。使用期間別の改善率は、6週未満の患者及び18～22週の患者で低い傾向が認められた。使用前重症度と使用期間に関連性は認められなかったが、18～22週の患者では使用前重症度が重度の症例が多かったことから、このことが18～22週の患者で改善率が低下した原因とも考えられたものの、6週未満の患者では使用前重症度が重度の症例は必ずしも多くなかった。一方、一般的に、腰部脊柱管狭窄症における保存的療法は、数ヵ月を目処にその効果を判定し、効果が認められない場合は選択肢の一つとして外科的治療法が考慮されるが、今回の調査において、非改善例に限ると、投与期間が6週未満の中止・終了症例186例のうち、手術が中止理由の症例は6例（3.2%）、6週以上では中止・終了症例229例のうち11例（4.8%）であり、6週未満の改善率が低値を示した原因を明らかにすることはできなかった。総使用量別の改善率は、総使用量の少ない症例で低い傾向が認められた。有効性解析対象症例の1日平均使用量は $15.1 \pm 1.9 \mu\text{g}$ であり、95.3%が常用量である $15 \mu\text{g}$ を使用していた。すなわち、総使用量は使用期間に依存していると考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、心機能障害を有する患者、高血圧を有する患者、糖尿病を有する患者、骨粗鬆症を有する患者、その他の脊椎疾患（外傷を除く）を有する患者、長期使用患者）が、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、本剤が投与された妊産婦の症例はなかった。

小児（15歳未満）：本剤の小児への投与例は1例であり、当該症例は軽度の変性脊柱管狭窄症の13歳男子であったが、副作用は認められず、全般改善度は「不変」であった。

高齢者（65歳以上）：腰部脊柱管狭窄症患者は、既承認の閉塞性血栓血管炎患者に比べ高齢者が中心となることから、高齢者での安全性については、使用成績調査の重点調査項目とされた。安全性解析対象症例として1,479例が収集され、副作用発現率は5.0%（74/1,479例）であり、65歳未満の患者での5.8%（26/451例）との間に有意差は認められなかった。高齢者において発現した主な器官別大分類別副作用とその発現率は、胃腸障害 2.5%（37/1,479例）、神経系障害並びに皮膚及び皮下組織障害が各0.7%（ともに11/1,479例）、臨床検査 0.4%（6/1,479例）であり、加齢との関連性が疑われる事象は認められず、非高齢者でみられた副作用と同様のプロファイルであった。また、65歳以上69歳以下、70歳以上79歳以下、80歳以上89歳以下及び90歳以上の区分別での発現状況を比較しても、特定の副作用の発現率が異なる等のプロファイルの違いは示唆されなかった。重篤な副作用は出血性十二指腸潰瘍の1例1件で、転帰は後遺症ありであった。有効性解析対象症例として1,390例が収集され、改善率は50.1%（697/1,390例）であり、65歳未満の患者での49.0%（201/410例）との間に有意差は認められなかった。

申請者は、高齢者の安全性については年齢区分別での発現状況も検討したが、特段の問題点は見出されず、現時点で新たな注意喚起を行う必要性はないと考えると説明した。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 19 例が収集され、副作用は認められなかった。改善率は 44.4% (8/18 例) であり、腎機能障害「無」の患者での 49.9% (889/1,780 例) との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 37 例が収集され、副作用発現率は 5.4% (2/37 例) であり、肝機能障害「無」の患者での 5.2% (98/1,891 例) との間に有意差は認められなかった。発現した副作用の内訳は鼻出血及び腹部不快感各 1 例であり、いずれも非重篤であった。改善率は 51.4% (18/35 例) であり、肝機能障害「無」の患者での 49.9% (879/1,763 例) との間に有意差は認められなかった。

その他の特別な背景を有する患者：安全性解析対象症例として、心機能障害を有する患者 62 例、高血圧症を有する患者 285 例、糖尿病を有する患者 137 例、骨粗鬆症を有する患者 134 例、その他の脊椎疾患（外傷を除く）を有する患者 137 例が収集され、いずれの背景を有する患者についても、それぞれの背景の有無により副作用発現率に有意差は認められなかった。改善率についても各背景の有無により有意差は認められなかった。なお、脊椎疾患（外傷を除く）を有する症例は 137 例には、変形性股関節症、頸椎症、腰椎椎間板ヘルニア等が含まれていた。その他の脊椎疾患（外傷を除く）を有する患者の有効性解析対象症例における改善率は 48.4% (62/128 例) であり、その他の脊椎疾患（外傷を除く）を合併していない症例の改善率 50.0% (835/1,670 例) と比べ有意差は認められなかった。

長期使用患者：安全性解析対象症例として、365 日以上使用された長期使用症例が 103 例収集され、副作用発現率は 1.9% (2/103 例) であり、365 日未満の使用症例での 5.4% (98/1,827 例) との間に有意差は認められなかった。発現した副作用は、血中ビリルビン増加及び腹部不快感各 1 例であり、発現までの使用日数はそれぞれ 314 日及び 34 日、いずれも非重篤であった。改善率は 50.5% (51/101 例) であり、365 日未満の使用症例での 49.9% (847/1,699 例) との間に有意差は認められなかった。なお、本剤の長期使用の安全性及び有効性に関しては、別途特別調査にて検討されている（「3.特別調査について（長期使用に関する調査）」の項参照）。

以上より、特別な背景を有する患者について検討したが、特に問題点は見出されなかったと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

2-4. 重点調査項目

医薬品医療機器審査センターからの指示に基づき、高齢者での安全性及び薬物相互作用（抗凝固剤、抗血小板剤及び血管拡張剤）が重点調査項目として設定された（高齢者での安全性については、「2-3. 特別な背景と有する患者」において前述）。

薬物相互作用について、本剤の添付文書の使用上の注意において「併用注意」とされている抗血小板剤、血栓溶解剤及び抗凝血剤に加えて、比較的併用頻度の高い NSAIDs 及び降圧剤について、各種併用薬の有無別に副作用発現率が検討された。その結果、抗血小板剤、NSAIDs 及び降圧剤のいずれの併用の有無によっても有意差は認められなかった。今回、抗血小板剤が併用された 57 例中 4 例に副作用が認められ、出血に関連したものとして、アスピリン使用症例で鼻出血（非重篤）1 例が認められた。また、NSAIDs が併用された 886 例中 47 例に副作用が認められ、消化管出血に関する副作用として、ザルトプロフェン使用症例で出血性十二指腸潰瘍 1 例（重篤）が認められた。降圧剤が併用された 295 例中 21 例に副作用が認められたが、血圧低下に関連した循環器系の副作用は認められなかった。

なお、本調査では血栓溶解剤が使用された症例はなかった。また、抗凝血剤が使用されたのは 1 例であり、副作用は認められなかった。

申請者は、以下のように説明した。抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤、さらに比較的併用頻度の高い NSAIDs 及び降圧剤については各種併用薬の有無別に副作用発現率を検討したが、臨床上特に問題となる事項は認められなかった。本剤と抗血小板剤、血栓溶解剤及び抗凝血剤との相互作用については、添付文書の使用上の注意において「併用注意」とされており、現時点で新たな注意喚起を行う必要性はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判

断した。

3. 特別調査について（長期使用に関する調査）

本調査は、日常の診療における本剤の長期的な使用実態下での観察より得られる成績から、①安全性、②下肢疼痛、下肢しびれ、歩行能力の改善、及び③生活の質の改善を検討することを目的として、本剤の使用期間に関しては、6 ヶ月間以上使用されることが推測され、かつ使用開始後 12 ヶ月間以上の観察期間が見込まれる症例を対象として実施された。

3-1. 安全性

収集された 439 例のうち、初回以降来院なしの症例 27 例、有害事象の有無が不明の症例 8 例、登録違反症例 6 例及び服薬状況が不明の症例 1 例の計 42 例が除外され、397 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 9.1% (36/397 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 9.1% (34/373 例) と同程度であった。また、本剤の使用成績調査における副作用発現率 5.2% (100/1,930) より高かった理由について、申請者は以下のように説明した。特別調査では、対象症例を「本剤を 6 ヶ月（休薬期間を除いた使用期間が 180 日）以上使用されることが推測され、本剤使用開始後 12 ヶ月（365 日）間以上の観察期間が見込まれる症例」としたため、使用実態下での使用成績調査と比較して、平均的な観察期間がより長期間であったことと、より慎重かつ厳密に観察が行われたことが主な原因と推測された。主な器官別大分類別副作用の発現率とその内訳は、胃腸障害 5.5% (22 例、内訳：胃不快感 10 件、上腹部痛 4 件、悪心 3 件、腹部不快感 2 件等)、臨床検査 1.3% (5 例、内訳：アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」という。）減少 2 件等)であった。なお、安全性解析対象除外症例 42 例のうち 1 例で 2 件の副作用（ヘマトクリット減少及び総蛋白減少）が発現したが、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、腰部脊柱管狭窄症の病型、罹病期間、使用前重症度、SLR 試験、治療歴の有無、既往症の有無、合併症の有無及び種類、使用期間、1 日平均使用量、総使用量、併用薬の有無、並びに併用療法の有無が検討された。その結果、性別により副作用発現率に有意差が認められ、男性患者の 5.3% (10/189 例) より、女性患者での 12.5% (26/208 例) の方が高かった。このことについて、申請者は以下のように説明した。年齢、使用期間、合併症の有無、罹病期間、使用前重症度、SLR 試験、治療歴の有無及び併用薬の有無等の背景要因と性別との関係には、本事象の原因となるような因子は認められなかった。一方、発現した主な副作用を器官別大分類別に比較すると、男女ともに胃腸障害（それぞれ 4 例及び 18 例）並びに臨床検査（それぞれ 3 例及び 2 例）が多いという傾向は一致していたが、胃腸障害に関する副作用の発現頻度は女性の方が高かった。全身障害及び投与局所様態については、男性では 0 例であったのに対して、女性では 3 例（胸部不快感・異常感、末梢性浮腫及び口渇各 1 例）が発現したが、いずれも重篤なものではなかった。本調査で副作用発現率に性差が認められた要因は把握できなかったが、本剤の使用成績調査では差は認められておらず、臨床に特に問題ないと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-2. 有効性

安全性解析対象症例 397 例のうち 34 例が除外され（全般改善度が不明 26 件及び服薬状況が不良 12 件、重複有り）、363 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、本剤使用前後の下肢痛（安静時、歩行時）、下肢しびれ（安静時、歩行時）及び歩行能力（距離及び持続可能時間）の判定に基づき、担当医により、全般改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化及び判定不能」の 5 段階 6 区分で評価された。改善率は 52.9% (192/363 例) であり、承認時までの臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）における承認用量での改善率 56.0% (94/168 例) と同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、腰部脊柱管狭窄症の病型、罹病期間、使用前重症度、SLR 試験、治療歴の有無、既往症の有無、合併症

の有無及び種類、使用期間、1日平均投与量、総使用量、併用薬の有無及び併用療法の有無が検討された。その結果、罹病期間、治療歴の有無、使用期間及び総使用量により有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。罹病期間別の改善率は、罹病期間3ヵ月未満の症例(70.5%、55/78例)と比べて3ヵ月以上の症例(37.1~55.6%)で低くなる傾向が認められた。一般的に、腰部脊柱管狭窄症の原因は、加齢等により椎体や靭帯等が変性し、神経が通る空間が狭められ神経を圧迫することと考えられているため、罹病期間と、本剤使用前の年齢、合併症の有無、使用前重症度、SLR試験及び治療歴の有無の各要因との関係を検討した。その結果、罹病期間の長い症例ほど、治療歴「有」の症例が多かった。使用前重症度については、やや症例数が少なかったが罹病期間が長くなるにつれて、中等度の症例が若干増加していた。使用成績調査では重度の症例で改善率が低くなる傾向が示されており、使用前重症度が罹病期間別の改善率の差に影響を及ぼした可能性があると考えられた。治療歴の有無別の改善率は、治療歴「無」の患者(58.6%、156/266例)と比べて治療歴「有」の患者(37.1%、36/97例)で低かった。主な治療歴は、腰仙部神経ブロック及び薬物療法であった。治療歴と、本剤使用前の年齢、合併症の有無、罹病期間、使用前重症度及びSLR試験の各要因との関係を検討したところ、罹病期間の長い症例や使用前重症度がより重度な症例ほど治療歴のある症例が多く含まれていた。使用期間別の改善率は、使用期間が長い症例ほど高い傾向が認められた。そこで、使用期間の長短と、本剤使用前の年齢、合併症の有無、罹病期間、使用前重症度及びSLR試験の各要因との関係を検討したが、特に関連性は認められなかった。一般的に、腰部脊柱管狭窄症における保存的療法は、数ヵ月を目処にその効果を判定し、効果が認められない場合は外科的療法へと移行するといわれている。また有効性が認められ、継続的に使用する場合でも、他の療法に変更することを念頭におき、症状の経過観察がなされる。以上のことから、有効性が認められた症例ほどより長期的に使用される場合が多いことが影響している可能性が考えられた。総使用量別の改善率は、総使用量の少ない症例ほど低い傾向が示された。有効性解析対象症例の1日平均使用量は $14.9 \pm 0.7 \mu\text{g}$ であり、97.2%が常用量である $15 \mu\text{g}$ を使用していた。すなわち、総使用量は使用期間に依存していると考えられた。

また、本調査の有効性解析対象症例363例について、下肢痛(安静時・歩行時)、下肢しびれ(安静時・歩行時)及び歩行能力(距離及び持続可能時間)の推移が担当医により評価された。いずれの指標についても使用前と比較して、使用開始後改善し、観察終了時(68週超)まで維持した。さらに、担当医の問診による、生活の質に関する患者の主観的評価について、日常生活動作、日常生活活動及び感覚異常のいずれの指標についても、改善効果が認められ、歩行距離の延長が認められた。

申請者は、以下のように説明した。臨床所見の推移に加え、日常生活動作、日常生活活動、感覚異常のいずれの指標においても、改善効果が認められ、歩行距離の延長が認められた。多くの患者は、歩行時の疼痛、しびれ感に不都合を訴え、歩行距離を伸ばしたい、間欠跛行を改善したいと望み、外出や仕事等患者それぞれの生活を自由に過ごしたいと考えていたが、本剤はこれらの生活の質の向上にも寄与することが示唆された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

3-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者等)が、特別調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者(65歳以上)：安全性解析対象症例として323例が収集され、副作用発現率は9.3%(30/323例)であり、65歳未満の患者での8.1%(6/74例)との間に有意差は認められなかった。高齢者において発現した主な器官別大分類別副作用とその発現率は、胃腸障害5.6%(18/323例)、臨床検査1.5%(5/323例)、全身障害及び投与局所様態並びに血管障害が各0.6%(ともに2/323例)であり、加齢との関連性が疑われる事象は認められず、

非高齢者のプロファイルとほぼ同様であった。また、65歳以上69歳以下、70歳以上79歳以下、80歳以上89歳以下及び90歳以上の区分別での発現状況を比較しても、特定の副作用の発現率が異なる等のプロファイルの違いは示唆されなかった。重篤な副作用は多発性骨髄腫1例1件であり、転帰は未回復であった。有効性解析対象症例として297例が収集され、改善率は55.2% (164/297例) であり、65歳未満の患者での42.4% (28/66例) との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として2例が収集され、そのうち1例に副作用（ヘマトクリット減少及びALT減少）が認められ、いずれも非重篤であった。有効性については、2例中1例が「改善」以上であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として6例が収集され、副作用発現率は16.7% (1/6例) であり、肝機能障害「無」の患者での9.0% (35/389例) との間に有意差は認められなかった。発現した副作用は白血球数減少（非重篤）であった。改善率は60.0% (3/5例) であり、肝機能障害「無」の患者では53.1% (189/356例) であった。

その他の特別な背景を有する患者：安全性解析対象症例として、心機能障害を有する患者17例、高血圧症を有する患者63例、糖尿病を有する患者27例、骨粗鬆症を有する患者30例、その他の脊椎疾患（外傷を除く）を有する患者32例が収集され、いずれの背景を有する患者についても、それぞれの背景の有無により副作用発現率及び改善率に有意差は認められなかった。

長期使用患者：安全性解析対象症例として、365日以上長期使用された症例141例が収集され、副作用発現率は2.8% (4/141例) であり、365日未満の使用症例での12.5% (32/256例) と比べ高くなる傾向は認められなかった。発現した副作用の内訳は、赤血球数減少、血小板数減少及び血中尿素増加1例、ヘマトクリット減少及びALT減少1例、白血球数減少1例、胃不快感1例であり、いずれも非重篤であった。改善率は60.7% (85/140例) であり、365日未満の使用症例での48.0% (107/223例) と比べ有意に高かった。

以上より、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性に特に問題点は見出されなかったと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

4. 市販後臨床試験について

本剤投与後の血漿中未変化体濃度推移を検討する並行群間比較試験が、各申請者により実施された。血漿中未変化体濃度は、LC/MS/MS法により測定された。

日本人健康成人男性24例（各群12例）に、本剤5及び10 μ gを食後に単回経口投与した時、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは以下の通りであった。

血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（小野薬品工業株式会社）

投与量 (μ g)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-last} (pg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
5	1.02 \pm 0.58	1.0 (0.75-3.0)	1.47 \pm 0.69	1.71 \pm 0.70 ^{a)}	0.82 \pm 0.27 ^{a)}	3,370 \pm 1,250 ^{a)}
10	1.93 \pm 0.87	1.0 (0.50-1.5)	3.67 \pm 1.23	4.06 \pm 1.35 ^{b)}	0.92 \pm 0.29 ^{b)}	2,700 \pm 820 ^{b)}

平均値 \pm 標準偏差, t_{max} については中央値（最小値-最大値）

a) n=11、b) n=10

血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（大日本住友製薬株式会社）

投与量 (μ g)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-4} (pg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
5	1.18 \pm 0.96	0.75(0.5-2.0)	1.76 \pm 0.95	1.97 \pm 0.99	0.93 \pm 0.33	3,110 \pm 1,490
10	2.06 \pm 0.88	0.5 (0.5-2.0)	3.13 \pm 0.80	3.43 \pm 0.87	0.95 \pm 0.18	3,110 \pm 846

平均値 \pm 標準偏差, t_{max} については中央値（最小値-最大値）

安全性について、大日本住友製薬株式会社の試験において2例3件の有害事象が認められた。内訳は5 μ g投与群で白血球数増加及び咽頭炎1例、10 μ g投与群で血中トリグリセリド増加1例であった。いずれも非重篤で、本剤との因果関係は否定された。小野薬品工業株式会社の試験では有害事象は認められなかった。

本試験より、本剤食後単回投与時のヒトにおける薬物動態が明らかになった。臨床投与量である5及び10 μ gにおいて、有効成分であるリマプロストのC_{max}及びAUC_{0- ∞} は投与量にほぼ比例して増加し、t_{max}及びt_{1/2}は、投与量による影響を受けなかった。

なお、添付文書の薬物動態の項には、平成18年5月に承認された新製剤開発時に実施された新製剤の生物学的同等性試験成績が記載されている。

5. 副作用及び感染症について

販売開始日（昭和63年4月20日）より再審査期間終了日（平成17年4月3日）までに収集された既知・重篤な副作用は6例6件（鉄欠乏性貧血、動悸、浮動性めまい、感覚減退、血尿及び皮下出血各1件）であった。

販売開始日より再審査期間終了日までに収集された未知・重篤な副作用は41件であり、転帰は回復又は軽快37件、後遺症あり1件、未回復1件及び死亡2件であった（転帰死亡症例2例2件については後述）。これらのうち、3例以上集積した副作用及び3例以上集積はしていないが特に重要と考えられる副作用（肝機能異常等の肝機能障害10件、メレナ等の消化管出血5件、ステイブンス・ジョンソン症候群2件、顆粒球減少症、アナフィラキシー反応、多発性骨髄腫、意識消失、くも膜下出血及び気管支肺炎各1件）について、申請者は以下のように説明した。重篤な消化管出血の報告が5例5件あったが、そのうち2例は原疾患、1例は合併症、2例は併用薬との関連が疑われ、本剤との関連性は低いと考えられるため、現時点では使用上の注意への記載は行わず、今後も類似の症例に留意し情報収集に努める。なお、出血については、既に、慎重投与の項に出血傾向のある患者を、相互作用の項に抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤との併用注意を、その他の副作用の項に出血を記載して、注意喚起を行っている。重篤な肝機能障害の報告が9例10件あり、そのうち1例は、本剤使用開始14日目に嘔気、食欲不振、全身倦怠感が出現し、17日目にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」という。）上昇が認められた。ASTは18日目に最高値を示したが、本剤及びすべての併用薬の中止と安静及び輸液療法により速やかに低下し、中止26日後に回復した。中止した併用薬はすべて本剤使用開始5年前より使用されており、本剤との関連性が疑われる。その他8例は、4例で併用薬、2例で合併症、1例で飲酒との関連性が考えられ、また、8例中3例が本剤中止又は終了後に発現していることから、本剤との関連性は不確実である。なお、いずれの症例も本剤中止又は終了2ヵ月以内に回復又は軽快している。既に使用上の注意の副作用の項にAST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常を記載し注意喚起を行っていたが、9例の重篤な肝機能障害が集積し、このうち3例で黄疸が認められていることから、再審査期間終了後の平成17年5月に、使用上の注意に重大な副作用の項を新設し、肝機能障害、黄疸を記載して、注意喚起を行っている。顆粒球減少、アナフィラキシー反応及びステイブンス・ジョンソン症候群については、併用された他剤の影響も考えられ、多発性骨髄腫については本剤投与開始前の検査結果がない等により本剤との関連性は判定できず、意識消失については合併症による意識消失の既往のある症例での発現であり、いずれも本剤との関連性が不明確であることから、現時点で使用上の注意への記載は行わず、今後も類似の症例に留意し情報収集に努める。くも膜下出血及び気管支肺炎は、転帰死亡症例であった。くも膜下出血が発現した症例は、本剤使用開始13日目に本剤を15 μ g/日から30 μ g/日に増量したところ、使用開始19日目にくも膜下出血を発症し、緊急処置を受けたが1週間後に死亡した。本剤が出血の程度に影響を与えた可能性を完全に否定することはできないが、報告医は「本剤との関係は不明。死亡との関係についても、手術施行もあり不明」とコメントしている。現時点で使用上の注意への記載は行わず、今後も類似の症例に留意し情報収集に努める。気管支肺炎が発現した症例は、本剤使用開始9日目からPGE₁CD製剤を併用投与したところ、本剤使用開始12日目に頻呼吸、ヒュー音、両手指の冷感、チアノーゼ、

酸素飽和度の低下（84%）が認められ、患者から「（PGE₁CD 製剤）点滴後はこのような症状が発現する」との訴えがあったため、PGE₁CD 製剤を中止している。翌日、呼吸苦、酸素飽和度低下、胸部 X 線及び CT 上に両肺浸潤影が認められ、本剤及びすべての併用薬の投与が中止された。中止 13 日後に細菌性肺炎による呼吸不全で死亡した。胸部 X 線及び CT 所見では、両側性胸水及び右下葉に肺炎が認められ、本剤中止後も悪化していることより、発現日にショック又は心不全が発現し、自然経過で心不全から肺炎に至ったと推測される。気管支肺炎と本剤との関連性は低いと考えられ、高齢で重度の閉塞性動脈硬化症（フォンテン分類Ⅳ度）であり、全身状態が悪かったことが、死亡に至った要因と考えられる。

販売開始日より再審査期間終了日までに収集された未知の副作用は 206 件であった（未知・重篤な副作用については前述）。未知・非重篤な副作用のうち、5 例以上集積した副作用は、頻脈等の不整脈 5 例 5 件、胸痛等の胸部症状 8 例 8 件、黄疸・血中ビリルビン増加 5 例 5 件、血中尿素増加 5 例 5 件、白血球数減少等の白血球減少 5 例 5 件（重篤 2 例を含む）である。不整脈、血中尿素増加及び白血球減少については、併用薬との関連性も考えられる症例、本剤投与継続中に回復している症例、合併症の影響も考えられる症例等であり、現時点で使用上の注意に記載せず、今後も類似の症例に留意し情報収集に努めると申請者は説明した。なお、胸部症状については、再審査期間終了後の平成 17 年 5 月に、使用上の注意のその他の副作用の項に、胸痛及び胸部不快感が、黄疸・血中ビリルビン増加については再審査期間終了後の平成 17 年 5 月に、使用上の注意に重大な副作用の項が新設され、肝機能障害及び黄疸が、頻脈については、再審査期間終了後の平成 21 年 6 月に、使用上の注意のその他の副作用の項に記載され、それぞれ注意が喚起されている。

再審査期間中に報告された感染症症例はなかった。

再審査期間終了後の平成 17 年 4 月 4 日から平成 21 年 6 月 30 日までの収集された副作用について、申請者は以下のように説明した。重篤な副作用は 34 例 37 件であった。そのうち、既知の副作用は 9 例 9 件、未知の副作用は 26 例 28 件であり、転帰死亡症例はなかった。承認時から平成 21 年 6 月 30 日までに収集された副作用のうち、3 例以上集積した未知・重篤な副作用及び未知・重篤な副作用が 3 例以上集積していないが特に重要と考えられる副作用は、消化管出血 9 例 9 件、硬膜外血腫等 2 例 2 件、脳出血、くも膜下出血計 2 例 2 件、間質性肺疾患、好酸球性肺炎、気管支肺炎、肺出血計 7 例 7 件、発疹等 4 例 4 件、スティーブンス・ジョンソン症候群 3 例 3 件、血小板減少 3 例 3 件、再生不良性貧血 1 例 1 件であった。消化管出血、硬膜外血腫、脳出血、くも膜下出血については、併用薬（NSAIDs）による可能性や原疾患（閉塞性動脈硬化症）に関連した虚血性腸炎より出血に至った可能性、胃潰瘍の既往歴があることから自然発症であった可能性、原疾患（閉塞性動脈硬化症）に関連した虚血性腸炎より出血に至った可能性、合併症による可能性等が考えられる。本剤は血流増加作用、血小板凝集抑制作用を有しているため、本剤が出血を助長した可能性は否定できないが、消化管出血の発現については、いずれの症例においても、他の要因が疑われ、本剤との関連性は低いと考えられることから、現時点では使用上の注意への記載は行わず、今後も類似の症例に留意し情報収集に努める。なお、出血については、既に、慎重投与の項に出血傾向のある患者を、相互作用の項に抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤との併用注意を、その他の副作用の項に出血を記載して、注意喚起を行っている。その他の 3 例以上集積された未知・重篤な副作用については、被疑薬として併用薬の関連も疑われる症例、本剤投与開始後 2 年以上経過して発現しており、継続投与中に回復している症例、情報が不足し評価が困難な症例等であり、本剤との関連性は低い、あるいは不明確であり、現時点では使用上の注意への記載は行わず、今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 相互作用について

相互作用については、使用成績調査において検討された（「2. 使用成績調査について」

の「2-4 重点調査項目」の項において前述)。

7. 研究報告について

再審査期間中に、厚生労働省に報告された研究報告はなかった。

8. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成 21 年 6 月時点で、日本及び韓国で承認、販売されている。

再審査期間中及び再審査申請後平成 21 年 6 月まで、国内外で緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は行われていない。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ-1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上