

# 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2008に準拠して作成

アルドース還元酵素阻害剤

処方せん医薬品

日本薬局方 エパルレスタット錠

**キアルマック<sup>®</sup>錠50mg**

**CALMAC<sup>®</sup> TABLETS**

剤形	錠剤（フィルムコート錠）
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1錠中エパルレスタット（日局）50mgを含有
一般名	和名：エパルレスタット（JAN） 洋名：Epalrestat（JAN）
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：2005年3月14日 薬価基準収載年月日：2005年7月8日 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	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： <a href="http://www.daiichisankyo-ep.co.jp/">http://www.daiichisankyo-ep.co.jp/</a>

本IFは2013年11月改訂（第6版）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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

### 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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	8
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
1. 販売名	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
(1) 和 名	2	14. その他	8
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	9
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	9
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) システム	2	(2) 臨床効果	9
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	9
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	9
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	9
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	9
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	9
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	9
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	9
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・	9
(3) 吸湿性	3	製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	2) 承認条件として実施予定の内容	9
(5) 酸塩基解離定数	3	又は実施した試験の概要	9
(6) 分配係数	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(7) その他の主な示性値	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 薬理作用	10
3. 有効成分の確認試験法	3	(1) 作用部位・作用機序	10
4. 有効成分の定量法	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
IV. 製剤に関する項目	4	(3) 作用発現時間・持続時間	10
1. 剤 形	4	VII. 薬物動態に関する項目	11
(1) 剤形の区別、規格及び性状	4	1. 血中濃度の推移・測定法	11
(2) 製剤の物性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	11
(3) 識別コード	4	(2) 最高血中濃度到達時間	11
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
無菌の旨及び安定なpH域等	4	(4) 中毒域	11
2. 製剤の組成	4	(5) 食事・併用薬の影響	11
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により	11
(2) 添加物	4	判明した薬物体内動態変動要因	12
(3) その他	4	2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(1) コンパートメントモデル	12
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	(2) 吸収速度定数	12
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	(3) バイオアベイラビリティ	12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	(4) 消失速度定数	12
7. 溶出性	6	(5) クリアランス	12
8. 生物学的試験法	8	(6) 分布容積	12

(7) 血漿蛋白結合率 .....	12	13. 過量投与 .....	16
3. 吸 収 .....	12	14. 適用上の注意 .....	16
4. 分 布 .....	12	15. その他の注意 .....	16
(1) 血液－脳関門通過性 .....	12	16. その他 .....	16
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	12		
(3) 乳汁への移行性 .....	12	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	17
(4) 髄液への移行性 .....	12	1. 薬理試験 .....	17
(5) その他の組織への移行性 .....	12	(1) 薬効薬理試験 .....	17
5. 代 謝 .....	12	(2) 副次的薬理試験 .....	17
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	12	(3) 安全性薬理試験 .....	17
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 .....	12	(4) その他の薬理試験 .....	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	13	2. 毒性試験 .....	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	13	(1) 単回投与毒性試験 .....	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	13	(2) 反復投与毒性試験 .....	17
6. 排 泄 .....	13	(3) 生殖発生毒性試験 .....	17
(1) 排泄部位及び経路 .....	13	(4) その他の特殊毒性 .....	17
(2) 排泄率 .....	13	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	18
(3) 排泄速度 .....	13	1. 規制区分 .....	18
7. 透析等による除去率 .....	13	2. 有効期間又は使用期限 .....	18
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	14	3. 貯法・保存条件 .....	18
1. 警告内容とその理由 .....	14	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	14	5. 承認条件等 .....	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	14	6. 包 装 .....	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	14	7. 容器の材質 .....	18
5. 慎重投与内容とその理由 .....	14	8. 同一成分・同効薬 .....	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	14	9. 国際誕生年月日 .....	18
7. 相互作用 .....	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	18
(1) 併用禁忌とその理由 .....	14	11. 薬価基準収載年月日 .....	19
(2) 併用注意とその理由 .....	14	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	19
8. 副作用 .....	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	19
(1) 副作用の概要 .....	14	14. 再審査期間 .....	19
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	19
(3) その他の副作用 .....	15	16. 各種コード .....	19
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	15	17. 保険給付上の注意 .....	19
(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 .....	15	<b>XI. 文 献</b> .....	20
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	15	1. 引用文献 .....	20
9. 高齢者への投与 .....	15	2. その他の参考文献 .....	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	16	<b>XII. 参考資料</b> .....	21
11. 小児等への投与 .....	16	1. 主な外国での発売状況 .....	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	16	2. 海外における臨床支援情報 .....	21
		<b>XIII. 備 考</b> .....	22
		その他の関連資料 .....	22

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エパルレスタットは、血中のグルコースをソルビトールに変化させるアルドース還元酵素を阻害し、ソルビトール蓄積抑制作用を有し、糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状（しびれ感、疼痛）、振動覚異常、心拍変動異常を改善するアルドース還元酵素阻害剤である。

日新製薬株式会社は、キアルマック錠 50mg を後発医薬品として企画・開発し、医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2005 年 3 月に承認を取得し、2005 年 7 月より販売を開始した。

第一三共エスファ株式会社は 2010 年 10 月に日新製薬株式会社よりキアルマック錠 50mg の製造販売承認を承継した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### (1)有効性

- 1) 糖尿病の合併症である末梢神経障害を改善する。
- 2) アルドース還元酵素を特異的に阻害する。
- 3) ソルビトールの細胞内蓄積を抑制することで、糖尿病による末梢神経障害における自覚症状及び神経機能異常を改善する。
- 4) 神経血流の低下を改善する。
- 5) 血糖値に影響を及ぼさない。

#### (2)安全性

重大な副作用として、血小板減少、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

キャルマック錠 50mg

#### (2)洋名

CALMAC TABLETS 50mg

#### (3)名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1)和名(命名法)

エパルレスタット (JAN)

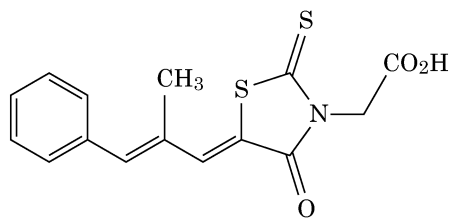
#### (2)洋名(命名法)

Epalrestat (JAN、INN)

#### (3)ステム

アルドース還元酵素阻害薬: -restat

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

分子量: 319.40

### 5. 化学名(命名法)

2-[(5Z)-5-[(2E)-2-Methyl-3-phenylprop-2-en-1-ylidene]-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]acetic acid (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### 7. CAS登録番号

82159-09-9



## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

黄色～だいだい色の結晶又は結晶性の粉末である。

光により徐々に退色し、分解する。

結晶多形が認められる。

## (2) 溶解性

*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶解度<sup>1)</sup>

pH1.2	0.1
pH4.0	3
pH6.8	496
水	9

( $\mu$  g/mL)

## (3) 吸湿性

該当資料なし

## (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：222～227°C

(5) 酸塩基解離定数<sup>1)</sup>

pKa：4.3

## (6) 分配係数

該当資料なし

## (7) その他の主な示性値

該当資料なし

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方エパルレスタットの確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

## 4. 有効成分の定量法

日本薬局方エパルレスタットの定量法による。

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、規格及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形			識別コード
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
キヤルマック錠 50mg	1錠中 エパルレスタット (日局) 50mg 含有	フィルム コート錠	白色				NS36
				6.6	3.7	120	

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

NS36 (錠剤、PTP シート表面)

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分 (活性成分) の含量

1錠中に日本薬局方エパルレスタット 50mg を含有

## (2) 添加物

D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、カルナウバロウ

## (3) その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>2)</sup>

## (1) 加速試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、キアルマック錠 50mg は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

## PTP 包装

測定項目〔規格値〕	40±1℃、75±5%RH			
	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコート錠〕	適	適	適	適
確認試験	適			適
純度試験				適
溶出性〔pH6.8、50rpm、45 分間、70%以上〕				適
製剤均一性試験〔15.0%以内〕				
定量（%）〔95～105〕	100.5	100.0	100.0	100.3

## (2) 長期保存試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温保存、3 年）の結果、外観及び定量等は規格の範囲内であり、キアルマック錠 50mg は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

測定項目〔規格値〕	室温			
	開始時	1 年後	2 年後	3 年後
性状〔白色のフィルムコート錠〕	適	適	適	適
確認試験	適			適
純度試験	適	適	適	適
溶出性〔pH6.8、50rpm、45 分間、70%以上〕	適	適	適	適
定量（%）〔95～105〕	100	102	100	102

## (3) 無包装状態での安定性試験

キアルマック錠 50mg の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、溶出試験、定量、純度、硬度、水分〕を行った。

	試験条件	結果
温度	40℃、遮光、気密容器、3 ヶ月	変化なし
湿度	30℃、75%RH、遮光、開放、3 ヶ月	変化なし
光	1000Lux、開放、総照射量 120 万 Lux・hr	変化なし

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 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<sup>3)</sup>

## (1) 公的溶出試験

キカルマック錠 50mg は、日本薬局方医薬品各条に定められたエパールスタット錠の溶出規格に適合していることが確認された。

溶出規格					試験結果 (%)
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率	
50mg	pH6.8*	50rpm	45分	70%以上	96~100

※：溶出試験第2液

## (2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日付 医薬審第487号、平成13年5月31日付 医薬審発第786号）に基づき、試験を実施した。

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方崩壊試験第1液

pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方崩壊試験第2液

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

判定基準：

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある。aは、溶出率が50%以上の場合には15、50%未満の場合には8とする。又は、f2関数の値は溶出率が50%以上の場合には50以上、50%未満の場合には55以上である。

【pH6.8、50rpm】：

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合で、標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な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%の範囲にある。又はf2関数の値は45以上である。

【pH6.8、100rpm】：

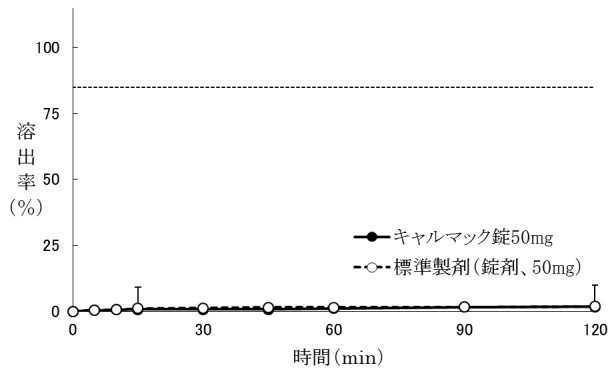
標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

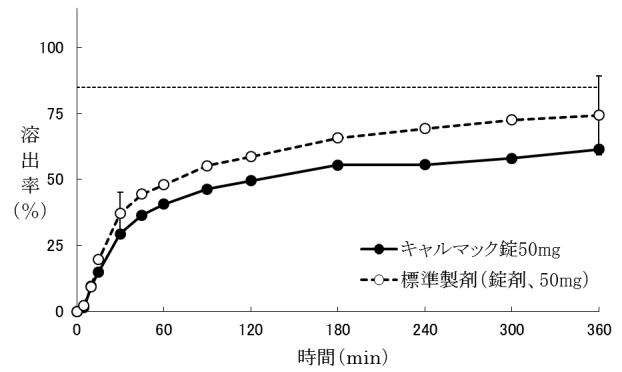
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に、定められた判定基準に適合した。

## (溶出曲線)

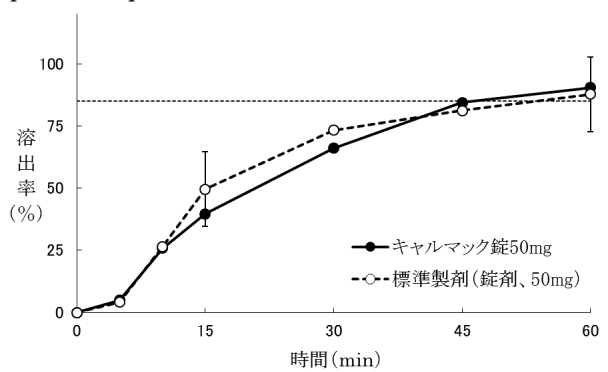
pH1.2/50rpm



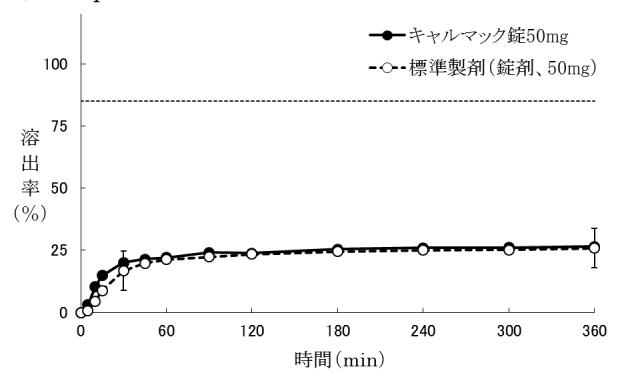
pH5.0/50rpm



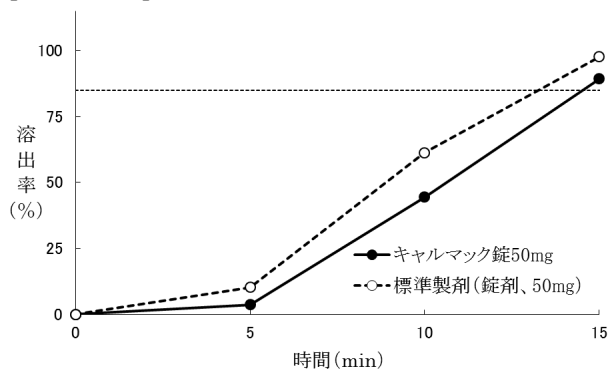
pH6.8/50rpm



水/50rpm



pH6.8/100rpm



#### IV. 製剤に関する項目

##### 溶出挙動における類似性（キラルマック錠 50mg 及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率%			判定	判定基準 (キラルマック錠 50mg の溶出条件)	
			キラルマック錠 50mg	標準製剤 (錠剤、50mg)	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	15	0.8	1.1	0.3	適	±8%又は f2 関数 ≥ 55	
		120	1.8	1.9	0.1			
	pH5.0	30	29.4	37.1	7.7	適		±15%又は f2 関数 ≥ 50
		360	61.4	74.3	12.9			
	pH6.8	15	39.6	49.6	10.0	適	±15%又は f2 関数 ≥ 45	
		60	90.4	87.7	2.7			
水	30	20.1	16.8	3.3	適	±8%又は f2 関数 ≥ 55		
	360	26.6	25.9	0.7				
100rpm	pH6.8	15	89.7	97.7	8.0	適	≥85%又は±15%	

(n=12)

#### 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

日本薬局方エパルレスタット錠の確認試験法による。

紫外可視吸光度測定法

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方エパルレスタット錠の定量法による。

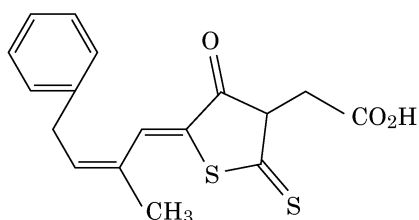
液体クロマトグラフィー

#### 11. 力 価

該当しない

#### 12. 混入する可能性のある夾雑物<sup>4)</sup>

Z異性体



#### 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

#### 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状（しびれ感、疼痛）、振動覚異常、心拍変動異常の改善  
（糖化ヘモグロビンが高値を示す場合）

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはエパルレスタットとして1回50mgを1日3回毎食前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当資料なし

#### (2)臨床効果

該当資料なし

#### (3)臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (4)探索的試験：用量反応探索試験

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

該当資料なし

## 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

なし

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序<sup>4)</sup>

グルコースからソルビトールへの変換を司るアルドース還元酵素を阻害して、高血糖によって生ずるソルビトールの細胞内蓄積を抑制する。これにより糖尿病性末梢神経障害に伴なう手足のしびれや痛みを改善する。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (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・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<sup>5)</sup>

健康成人男子 1錠投与時

1.53 時間

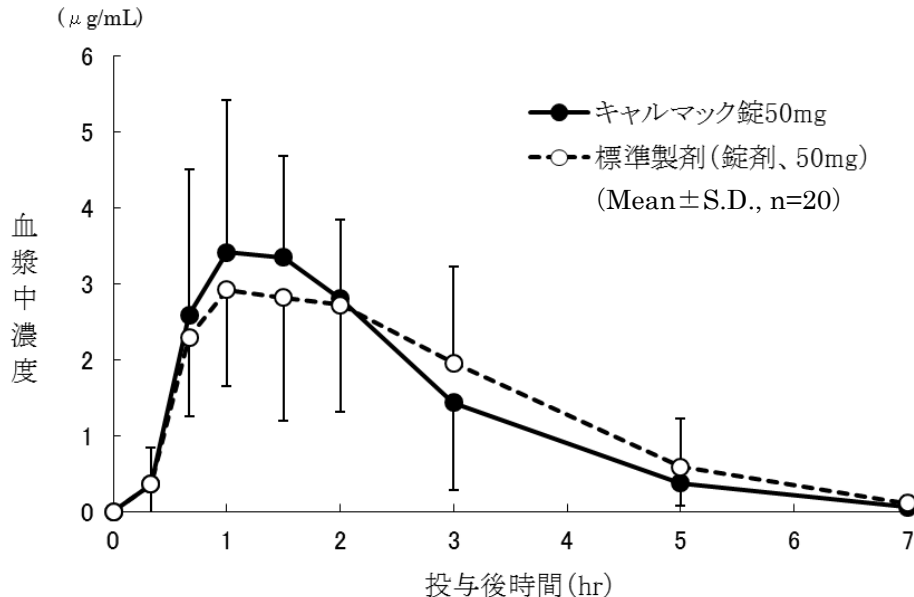
(3)臨床試験で確認された血中濃度<sup>5)</sup>

生物学的同等性試験

キアルマック錠 50mg と標準製剤を、2 剤 2 期のクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (エパルレスタットとして 50mg) 健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 $C_{max}$ ) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC <sub>0-7</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
キアルマック錠 50mg	9.16 $\pm$ 2.70	4.34 $\pm$ 1.72	1.53 $\pm$ 0.67	1.05 $\pm$ 0.29
標準製剤 (錠剤、50mg)	9.78 $\pm$ 2.63	4.02 $\pm$ 1.20	2.14 $\pm$ 1.27	1.18 $\pm$ 0.65

(Mean $\pm$ S.D., n=20)



血漿中エパルレスタット濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  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

該当資料なし

(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)コンパートメントモデル

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

該当資料なし

(4)消失速度定数<sup>5)</sup>

$0.70 \pm 0.18 \text{hr}^{-1}$

(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

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項を参照

(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

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

7. 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）

該当しない

### 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

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 1. 重要な基本的注意

- (1) 糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法、経口血糖降下剤、インスリン等の治療を行った上でなお、糖化ヘモグロビンが高値を示す患者に対して適用を考慮する。
- (2) 本剤の投与の対象となる患者の糖化ヘモグロビンは、HbA1c（NGSP 値）7.0%以上（JDS 値 6.6%以上）を目安とする。
- (3) 不可逆的な器質的変化を伴う糖尿病性末梢神経障害の患者では効果が確立されていない。
- (4) 投与中は経過を十分に観察し、12 週間投与して効果が認められない場合には他の適切な治療に切り換えること。

### 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

該当しない

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

#### 2. 副作用

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

## 2. 副作用

## (1)重大な副作用（頻度不明）

- 1) 血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
- 2) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全：劇症肝炎、著しい AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

## (3)その他の副作用

## 2. 副作用

## (2)その他の副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、そう痒、紅斑、水疱等
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・ $\gamma$ -GTPの上昇、ビリルビン上昇等
消化器	腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、腹部膨満感、便秘、胸やけ
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿量減少、頻尿
血液	貧血、白血球減少
その他	倦怠感、めまい、頭痛、こわばり、脱力感、四肢疼痛、胸部不快感、動悸、浮腫、ほてり、しびれ、脱毛、紫斑、CK(CPK)上昇、発熱

注) 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。

## (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

## (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

## 2. 副作用

## (2)その他の副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、そう痒、紅斑、水疱等

注) 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

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

11. 小児等への投与

4. 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

5. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により尿は黄褐色又は赤色を呈するため、ビリルビン及びケトン体の尿定性試験に影響することがある。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

6. 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

7. その他の注意

本剤の投与により、黄褐色又は赤色の着色尿があらわれることがある。〔本剤及び代謝物の影響による。〕

16. その他

## 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」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

該当資料なし

(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

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1)薬局での取扱いについて

該当資料なし

#### (2)薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

キアルマック錠 50mg：（PTP）100錠  
500錠

### 7. 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー包装：ポリエチレンセロファン

化粧箱：紙

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：キネダック錠 50mg（小野薬品工業株式会社）

同 効 薬：メキシレチン塩酸塩

### 9. 国際誕生年月日

不明

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
キアルマック錠 50mg	2005年3月14日	21700AMZ00467000



## 11. 薬価基準収載年月日

2005年7月8日

## 12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 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

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

## 16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 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
キアルマック錠 50mg	116826603	3999013F1193	620002716

## 17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編、医療用医薬品 品質情報集 2005 ; No.23 : 154
- 2) 社内資料 (安定性)
- 3) 社内資料 (溶出性)
- 4) 第十六改正日本薬局方第一追補解説書 2012;C-57, 廣川書店
- 5) 社内資料 (生物学的同等性)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 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

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-100-601