

日本標準商品分類番号
873999

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 2018（2019 更新版）に準拠して作成

アルドース還元酵素阻害剤
処方箋医薬品^{注)}
日本薬局方 エパルレスタット錠
エパルレスタット錠 50mg「DSEP」
EPALRESTAT TABLETS「DSEP」

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中エパルレスタット（日局）50mg
一般名	和名：エパルレスタット（JAN） 洋名：Epalrestat（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015 年 1 月 14 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2015 年 6 月 19 日（販売名変更による） 販売開始年月日：2005 年 7 月 8 日
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： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2023 年 10 月改訂（第 1 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

ー日本病院薬剤師会ー

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	18
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	18
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	18
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	19
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	19
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	19
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	19
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	20
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	20
5. 化学名（命名法）又は本質	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 過量投与	20
		11. 適用上の注意	21
III. 有効成分に関する項目	3	12. その他の注意	21
1. 物理化学的性質	3		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	IX. 非臨床試験に関する項目	22
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 薬理試験	22
		2. 毒性試験	22
IV. 製剤に関する項目	4		
1. 剤 形	4	X. 管理的事項に関する項目	23
2. 製剤の組成	4	1. 規制区分	23
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	2. 有効期間	23
4. 力 価	4	3. 包装状態での貯法	23
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	4. 取扱い上の注意	23
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	5. 患者向け資材	23
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	6. 同一成分・同効薬	23
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7	7. 国際誕生年月日	23
9. 溶出性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	23
10. 容器・包装	10	9. 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	23
11. 別途提供される資材類	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
12. その他	10	11. 再審査期間	24
		12. 投薬期間制限に関する情報	24
V. 治療に関する項目	11	13. 各種コード	24
1. 効能又は効果	11	14. 保険給付上の注意	24
2. 効能又は効果に関連する注意	11		
3. 用法及び用量	11	XI. 文 献	25
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 引用文献	25
5. 臨床成績	11	2. その他の参考文献	25
VI. 薬効薬理に関する項目	13	XII. 参考資料	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	1. 主な外国での発売状況	26
2. 薬理作用	13	2. 海外における臨床支援情報	26
VII. 薬物動態に関する項目	15	XIII. 備 考	27
1. 血中濃度の推移	15	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	27
2. 薬物速度論的パラメータ	16	2. その他の関連資料	28
3. 母集団（ポピュレーション）解析	17		
4. 吸 収	17		
5. 分 布	17		
6. 代 謝	17		
7. 排 泄	18		
8. トランスポーターに関する情報	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エパルレスタット錠はアルドース還元酵素阻害剤であり、本邦では 1992 年 5 月に上市されている。

日新製薬株式会社は、キアルマック®錠 50mg（旧販売名）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、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。

その後、「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、販売名をキアルマック®錠 50mg からエパルレスタット錠 50mg 「DSEP」に変更し、2015 年 1 月に承認を取得、2015 年 8 月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤はアルドース還元酵素を特異的に阻害し、神経内ソルビトールの蓄積を抑制することにより、糖尿病性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。

（「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照）

(2) 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、肝不全が設定されている。

（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

エパルレストアット錠 50mg 「DSEP」

(2)洋 名

EPALRESTAT TABLETS 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和 名（命名法）

エパルレストアット（JAN）

(2)洋 名（命名法）

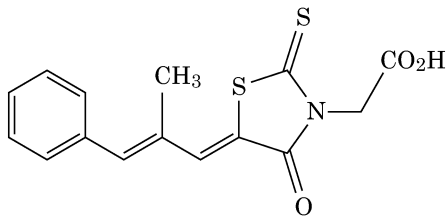
Epalrestat（JAN、INN）

(3)ステム

酵素阻害薬：-stat

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：C₁₅H₁₃NO₃S₂

分子量：319.40

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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～橙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。

(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℃

(5)酸塩基解離定数

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、定量法

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）

定量法：日本薬局方「エパルレスタット」の確認試験法による。

液体クロマトグラフィー

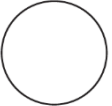
IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1)剤形の区別

フィルムコート錠

(2)製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
エパルレスタット 錠 50mg 「DSEP」	フィルムコート錠	白色			
			6.6	3.7	120

(3)識別コード

NS 36

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
エパルレスタット 錠 50mg 「DSEP」	1 錠中 エパルレスタット (日局) 50mg	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

(2)電解質等の濃度

該当資料なし

(3)熱 量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

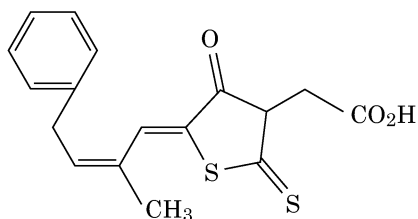
該当しない

4. カ 価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

1) 方法

保存形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、紙箱
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験、純度試験、溶出性、製剤均一性（含量均一性試験）、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

2) 結果

PTP 包装

試験項目〔規格〕 ^{注)}		試験開始時	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	(1)呈色反応〔※1〕	規格内			規格内
	(2)紫外可視吸光度測定法〔※2〕	規格内			規格内
	(3)薄層クロマトグラフィー〔※3〕	規格内			規格内
純度試験	(1)薄層クロマトグラフィー〔※4〕				規格内
	(2)液体クロマトグラフィー〔※5〕				規格内
溶出性〔45 分、75%以上〕					規格内
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕					規格内
微生物限度試験〔※6〕					規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	100.4	100.1	100.1	100.3
	Lot2	100.6	99.9	100.2	100.2
	Lot3	100.3	100.0	99.9	100.2

注) 新規承認取得時（日本薬局方収載前）の試験法及び規格値である。

※1：発生するガスは潤した酢酸鉛（II）紙を黒変する。

※2：波長 234～239 nm、290～294 nm 及び 387～392nm に吸収の極大を示す。

※3：標準溶液及び試料溶液から得たスポットの Rf 値は等しい。

※4：試料溶液から得たクロマトグラムに、標準溶液から得たスポットと同じ Rf 値以外のスポットを認めない。

※5：二量体：0.2%以下、2Z-異性体：0.7%以下、類縁物質の総和：1.0%以下

※6：本品 1g につき、細菌数は 1000 以下で、真菌（かび及び酵母）数は 100 以下である。また、大腸菌、サルモネラ、緑膿菌及び黄色ブドウ球菌は認めない。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験、純度試験、溶出性、製剤均一性（含量均一性試験）、定量法
測定時期	試験開始時、1 年後、2 年後、3 年後

2)結果

PTP 包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	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（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕		規格内			規格内
純度試験	(1)薄層クロマトグラフィー〔※2〕	規格内	規格内	規格内	規格内
	(2)液体クロマトグラフィー〔※3〕	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔45 分、70%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕		規格内			
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	99.6	101.4	99.9	100.5
	Lot2	99.9	100.1	101.3	100.9
	Lot3	101.3	99.7	100.2	99.8

※1：波長 235～239 nm、290～294 nm 及び 387～391 nm に吸収の極大を示す。

※2：試料溶液から得たクロマトグラムに、標準溶液から得たスポットと同じ Rf 値以外のスポットを認めない。

※3：二量体：0.2%以下、2Z-異性体：0.7%以下、類縁物質の総和：1.0%以下

3)結論

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、3 年）の結果、エパルレスタット錠 50mg「DSEP」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。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、遮光、気密容器

試験項目〔規格〕 ^{注)}	試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコート錠〕	適	適	適
純度試験	規格内	規格内	規格内
溶出性〔45 分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法 (%) 〔95.0～105.0%〕	100	101	101
硬度 (kgf) (本製剤未設定規格のため参考値)	12.8	12.4	12.5

注) 新規承認取得時（日本薬局方収載前）の試験法及び規格値である。

②湿度に対する安定性

保存条件：30℃、75%RH、遮光、開放

試験項目〔規格〕 ^{注)}	試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコート錠〕	適	適	適
純度試験	規格内	規格内	規格内
溶出性〔45 分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法 (%) 〔95.0～105.0%〕	100	100	101
硬度 (kgf) (本製剤未設定規格のため参考値)	12.8	12.5	12.2

注) 新規承認取得時（日本薬局方収載前）の試験法及び規格値である。

③光に対する安定性

保存条件：光照射（1000lx）、開放

試験項目〔規格〕 ^{注)}	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状〔白色のフィルムコート錠〕	適	適	適
純度試験	規格内	規格内	規格内
溶出性〔45 分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法 (%) 〔95.0～105.0%〕	100	100	101
硬度 (kgf) (本製剤未設定規格のため参考値)	12.8	10.1	9.3

注) 新規承認取得時（日本薬局方収載前）の試験法及び規格値である。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性 ²⁾

(1)溶出規格

試験方法：

試験条件			溶出規格	
試験液	方法	回転数	規定時間	溶出率
溶出試験第 2 液 (900mL)	パドル法	50rpm	45 分	70%以上

結果：

エパルレスタット錠 50mg「DSEP」は、日本薬局方医薬品各条に定められたエパルレスタット錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

(2)溶出挙動における同等性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

試験方法	日本薬局方 溶出試験第 2 法（パドル法）	
試験回数	12 ベッセル	
検体	試験製剤（エパルレスタット錠 50mg「DSEP」） 標準製剤（キネダック錠 50mg）	
試験液量	900mL	
試験液の温度	37±0.5℃	
試験液	pH1.2	日本薬局方崩壊試験法第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
	pH6.8	日本薬局方崩壊試験法第 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	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）の判定基準に従う。	

結果

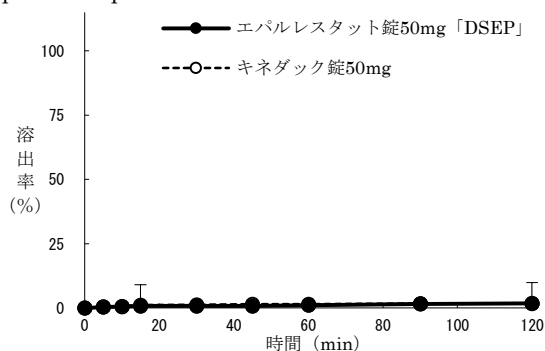
すべての試験条件において、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）の判定基準に適合することが確認され、エパルレスタット錠 50mg「DSEP」と標準製剤（キネダック錠 50mg）は生物学的に同等であるとみなされた。

平均溶出率における判定結果

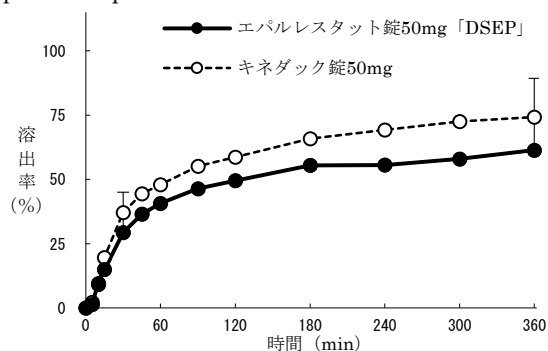
試験条件		採取時間 (分)	平均溶出率 (%)			f2 関数の値	判定基準※ ¹	判定
			エバルレスタット錠 50mg 「DSEP」	キネダック錠 50mg	差 (絶対値)			
50 rpm	pH1.2	15	0.8	1.1	0.3		平均溶出率差が±8% 又は $f2 \geq 55$	適
		120	1.8	1.9	0.1			
	pH5.0	30	29.4	37.1	7.7		平均溶出率差が±8% 又は $f2 \geq 55$	適
		360	61.4	74.3	12.9		平均溶出率差が±15% 又は $f2 \geq 50$	
	pH6.8	15	39.6	49.6	10.0		平均溶出率差が±15% 又は $f2 \geq 45$	適
		60	90.4	87.7	2.7			
	水	30	20.1	16.8	3.3		平均溶出率差が±8% 又は $f2 \geq 55$	適
		360	26.6	25.9	0.7			
100 rpm	pH6.8	15	89.7	97.7	—		平均溶出率が85%以上 又は 平均溶出率差が±15%	適

溶出曲線

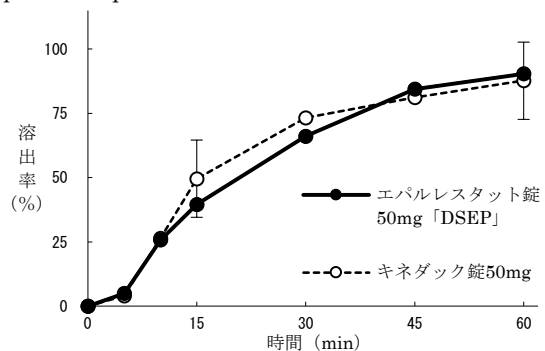
pH1.2/50rpm



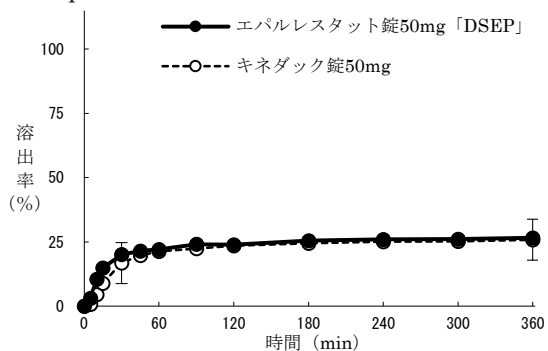
pH5.0/50rpm



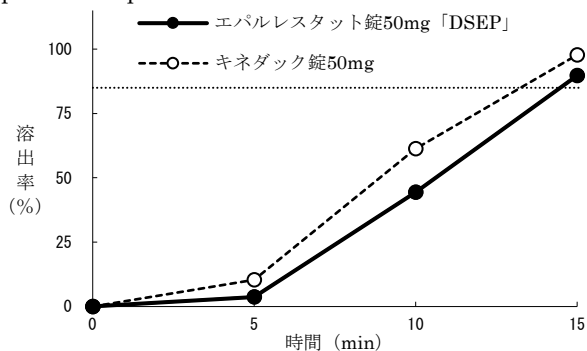
pH6.8/50rpm



水/50rpm



pH6.8/100rpm



..... : 溶出率 85%ライン

○ : 判定基準の適合範囲

IV. 製剤に関する項目

※1 本試験の平均溶出率における判定基準

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	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 $\pm a\%$ 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 f_2 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。
	pH5.0		
	pH6.8	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	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 $\pm 15\%$ の範囲にある。又は f_2 関数の値は45以上である。
	水	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 $\pm a\%$ 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 f_2 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。
100rpm	pH6.8	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	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 $\pm 15\%$ の範囲にある。

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

(PTP) 100錠(10錠 $\times$ 10) 500錠(10錠 $\times$ 50)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー包装：ポリエチレンラミネートセロファンフィルム

個 装 箱：紙

11. 別途提供される資料類

該当資料なし

12. 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

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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 本剤の投与の対象となる患者の糖化ヘモグロビンは、HbA_{1c}（NGSP 値）7.0%以上（JDS 値 6.6%以上）を目安とする。
- 5.3 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。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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エパルレスタット錠の有用性が認められている。また、糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状及び神経機能の改善度について対照群との間に有意の差が認められている³⁾。

17.1.2 国内臨床試験

二重盲検比較試験を含む臨床試験において、自覚症状の改善率は 39.6% (99/250 例)、機能試験改善率は 27.9% (64/229 例)、全般改善率は 39.0% (98/251 例) である³⁾⁻¹²⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

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

該当しない

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

18.1 作用機序

本剤はアルドース還元酵素を特異的に阻害し、神経内ソルビトールの蓄積を抑制することにより、糖尿病性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^{13)、14)}。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

18.2.1 アルドース還元酵素阻害作用

- (1) ラットの坐骨神経、水晶体、網膜、ウサギ水晶体及びヒト胎盤より抽出したアルドース還元酵素に対して強い阻害作用が認められている。50%阻害濃度は $1.0 \sim 3.9 \times 10^{-8} \text{M}$ である (*in vitro*)^{14)、16)}。
- (2) アルドース還元酵素以外の糖代謝系酵素に対しては 10^{-5}M でほとんど阻害作用を示さない (*in vitro*)¹⁴⁾。
- (3) 本剤の酵素阻害様式は偏拮抗阻害であり、また、その作用は可逆的である^{14)、15)}。

18.2.2 ソルビトール蓄積抑制作用

- (1) 糖尿病性神経障害患者にエパルレストアット 150mg/日を4週間経口投与すると、赤血球内ソルビトール値の有意な低下が認められている¹⁷⁾。
- (2) 高濃度グルコース存在下で、ラットの坐骨神経、赤血球、水晶体及びヒト赤血球内ソルビトールの蓄積を抑制する。50%抑制濃度は $1.5 \sim 5 \times 10^{-6} \text{M}$ である (*in vitro*)^{14)、15)}。
- (3) ストレプトゾトシン糖尿病ラットの坐骨神経内ソルビトールの蓄積を抑制する^{18)、19)}。また、高フルクトース食を負荷したストレプトゾトシン糖尿病ラットの坐骨神経、網膜及び赤血球内ソルビトール蓄積を抑制する²⁰⁾。

18.2.3 運動神経伝導速度改善作用

- (1) ストレプトゾトシン糖尿病ラットの尾部神経の運動神経伝導速度の低下を抑制¹⁸⁾あるいは改善¹⁹⁾する。また、高フルクトース食を負荷したストレプトゾトシン糖尿病ラットの尾部神経の運動神経伝導速度を改善する²⁰⁾。
- (2) 自然発症糖尿病ラットの尾部神経の運動神経伝導速度を改善する²¹⁾。

18.2.4 自律神経機能に対する作用

- (1) ストレプトゾトシン糖尿病ラットの副交感神経機能の指標である心電図 R-R 間隔変動の異常を抑制する²²⁾。
- (2) ストレプトゾトシン糖尿病ラットの交感神経機能の指標である心臓のノルエピネフリンの turn-over の低下を改善する²³⁾。

18.2.5 神経の形態学的変化に対する作用

- (1) ストレプトゾトシン糖尿病ラットの坐骨神経の総有髄神経線維密度の低下を抑制する²²⁾。また、腓腹神経の髄鞘の厚さ、軸索面積及び軸索真円率の低下を抑制する²⁴⁾。
- (2) ストレプトゾトシン糖尿病ラットの軸索流の異常を改善する²⁵⁾。

18.2.6 神経血流に対する作用

ストレプトゾトシン糖尿病ラットの坐骨神経血管の血流を有意に改善し、虚血状態をあらわす坐骨神経内の乳酸含量の上昇を有意に抑制する²⁶⁾。

18.2.7 神経ミオイノシトール含量に対する作用

高フルクトース食を負荷したストレプトゾトシン糖尿病ラットの坐骨神経ミオイノシトール含量の低下を抑制する^{24)、26)}。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

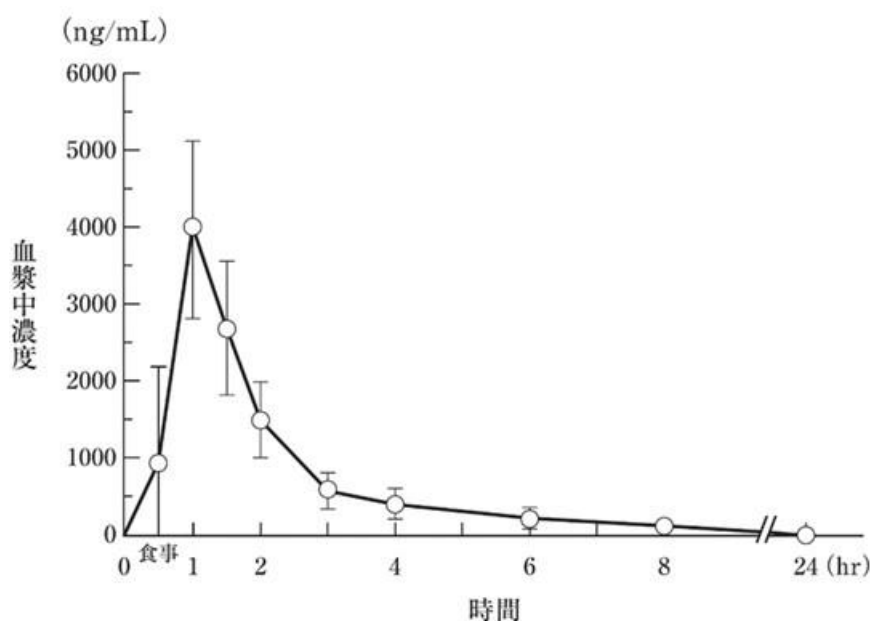
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

16.1.1 単回投与

健康成人 10 例に 50mg を食前 30 分に単回経口投与すると、血漿中濃度は 1 時間後に最高に達し、その濃度は $3.9 \mu\text{g/mL}$ である。血漿中半減期は 1.8 時間で、血漿中濃度は 4 時間後に $0.37 \mu\text{g/mL}$ となる²⁷⁾。



Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	t _{1/2} (hr)
1.05 ± 0.16	3896 ± 1132	6435 ± 1018	1.844 ± 0.387

(mean ± SD)

2) 反復投与

該当資料なし

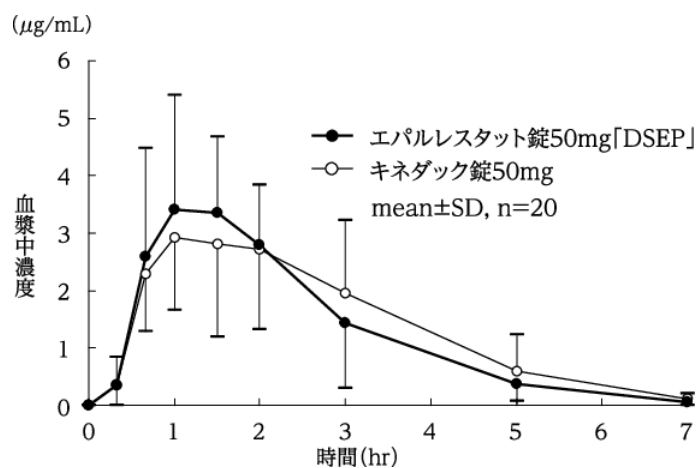
3) 生物学的同等性試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審第 786 号）に準じて、キネダック錠 50mg を標準製剤とした生物学的同等性試験を実施した。

エパルレスタット錠 50mg 「DSEP」とキネダック錠 50mg を、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、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された²⁸⁾。

薬物動態パラメータ	対数値の平均値の差の 90%信頼区間
AUC ₀₋₇	log(0.8420)~log(1.0488)
Cmax	log(0.9034)~log(1.2306)

血漿中未変化体濃度の推移



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
エパルレストアット錠 50mg 「DSEP」	9.16±2.70	4.34±1.72	1.53±0.67	1.05±0.29
キネダック錠 50mg	9.78±2.63	4.02±1.20	2.14±1.27	1.18±0.65

(mean±SD, n=20)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

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)消失速度定数

健康成人男子単回投与（1錠）²⁸⁾

	エパルレスタット錠 50mg 「DSEP」
Kel (hr)	0.7013±0.1763

(mean±SD, n=20)

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

該当資料なし

5. 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（ラット）＞「Ⅷ.6.(6)授乳婦」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

(6)血漿蛋白結合率

16.3 分布

ヒト血清に対する蛋白結合率は 90.1%である（*in vitro*、平衡透析法）²⁹⁾。

6. 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（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

16.5 排泄

尿中主要代謝物はベンゼン環が水酸化を受けた一水酸化体及び二水酸化体の硫酸抱合体である²⁹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10.特定の背景を有する患者

該当資料なし

11.その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6)授乳婦

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（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている³⁰⁾。

(7)小児等

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。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血小板減少（頻度不明）

11.1.2 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全

劇症肝炎（頻度不明）、著しいAST・ALTの上昇等を伴う肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）、肝不全（頻度不明）があらわれることがある。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～0.5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	—	発疹、そう痒、紅斑、水疱等	—
肝臓	AST・ALT・ γ -GTPの上昇等	ビリルビン上昇	—
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 上昇、発熱

注）発現頻度は使用成績調査を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 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。〔15.1 参照〕

10.過量投与

設定されていない

11. 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

[12. 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項を参照

(2)安全性薬理試験

該当資料なし

(3)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)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)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：処方箋医薬品（注）注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：キネダック®錠 50mg（アルフレッサ ファーマ株式会社）

同 効 薬：アルドース還元酵素阻害剤

7. 国際誕生年月日

1992年1月21日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
（旧販売名） キナルマック®錠 50mg	2005年3月14日	21700AMZ00467000	2005年7月8日	2005年7月8日
製造販売承認承継	同上	同上	同上	2010年10月1日
（販売名変更） エパルレスタット錠 50mg「DSEP」	2015年1月14日	22700AMX00020000	2015年6月19日	2015年8月26日

キナルマック®錠 50mg：2016年3月31日経過措置期間終了

9. 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

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10.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

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

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。

13.各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
エパルレスタット 錠 50mg 「DSEP」	3999013F1371	3999013F1371	1168266030103 (PTP) 100錠 (10錠×10) 1168266030104 (PTP) 500錠 (10錠×50)	621682603

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
エパルレスタット 錠 50mg 「DSEP」	(PTP) 100錠	04987081780884	14987081181022	24987081181029
	(PTP) 500錠	04987081780884	14987081181039	24987081181036

14.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) 社内資料：安定性に関する資料
- 2) 社内資料：溶出性に関する資料
- 3) 後藤由夫ほか：医学のあゆみ 1990；152：405-416
- 4) 後藤由夫ほか：現代医療 1986；18（増Ⅲ）：449-466
- 5) 森川秋月ほか：現代医療 1986；18（増Ⅲ）：467-470
- 6) 鈴木将夫ほか：現代医療 1986；18（増Ⅲ）：437-442
- 7) 上田幸生ほか：現代医療 1986；18（増Ⅲ）：471-475
- 8) 中井継彦ほか：現代医療 1986；18（増Ⅲ）：476-479
- 9) 原 信也ほか：現代医療 1986；18（増Ⅲ）：480-486
- 10) 厨 直美ほか：現代医療 1986；18（増Ⅲ）：487-491
- 11) 桑田隆志ほか：現代医療 1986；18（増Ⅲ）：492-496
- 12) 杉本英克ほか：現代医療 1986；18（増Ⅲ）：497-5
- 13) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021 年：C1003-1007
- 14) 寺島 宏ほか：現代医療. 1986；18（増Ⅲ）：1-10
- 15) 寺島 宏ほか：J Pharmacol Exp Ther. 1984；229：226-230
- 16) 川村雅範ほか：有機合成化学協会誌 1997；55（7）：651-657
- 17) 中埜幸治ほか：医学のあゆみ 1990；152：137-142
- 18) 吉川隆一ほか：Metabolism 1984；33：212-214
- 19) 吉川隆一ほか：Diabetologia 1983；24：290-292
- 20) 堀田 饒ほか：Diabetologia 1985；28：176-180
- 21) 柿崎正栄ほか：現代医療 1984；16：1274-1276
- 22) 浅野次義ほか：糖尿病 1983；26：1105-1111
- 23) 吉田俊秀ほか：Diabetes 1987；36：6-13
- 24) 堀田 饒ほか：糖尿病 1986；29（Suppl 1）：22-25
- 25) 鬼頭昭三ほか：Hiroshima J Med Sci. 1986；35：109-115
- 26) 安田 斎ほか：Diabetes 1989；38：832-838
- 27) 町井浩司ほか：現代医療 1996；28：1273-1279
- 28) 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 29) 宮本茂敏ほか：現代医療 1986；18（増Ⅲ）：82-97
- 30) 宮本茂敏ほか：現代医療 1986；18（増Ⅲ）：40-50

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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
 試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
 医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1)粉砕

①保存条件：室内散乱光下、開放

試験項目	試験開始時	3 日	7 日
性状	橙色の粉末	橙色の粉末	橙色～黄色の粉末
含量	100%	100%	98%
水分	1.1%	1.4%	1.1%

②保存条件：室内散乱光下

試験項目	試験開始時	1 ヶ月後
性状	黄色の粉末	黄色の粉末
含量	101%	84%

③保存条件：室温（21.0～22.5℃、32～33%RH）、遮光

試験項目	試験開始時	1 ヶ月後
性状	黄色の粉末	黄色の粉末
含量	101%	101%

注)

- ・本データは、上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。
- ・製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討しておりません。
- ・製品を加工する行為はPL法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験内容

エパルレスタット錠 50mg について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を確認した。

2. 試験方法

- (1) 崩壊懸濁試験…ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に錠剤 1 錠をそのまま入れてピストンを戻し、ディスペンサーに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状態を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。
- (2) 通過性試験…崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブを洗う時、注入器及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題無しとする。

3. 試験結果

エパルレスタット錠 50mg は、崩壊懸濁試験において、10 分以内に崩壊・懸濁した。
また、通過性試験においても 8Fr.チューブを通過した。

注)

- ・懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。
- ・本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。
- ・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. 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
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601