

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 年更新版）に準拠して作成

アルドース還元酵素阻害剤
日本薬局方 エパルレスタット錠
エパルレスタット錠 50mg 「NIG」
Epalrestat Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 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 50.0mg 含有
一般名	和名：エパルレスタット 洋名：Epalrestat
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：2018 年 7 月 9 日 薬価基準収載：2022 年 8 月 18 日 販売開始：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：日医工岐阜工場株式会社 発売元：日医工株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 1 版）の添付文書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 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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（<https://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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用	11
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	14
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	14
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収.....	15
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	15
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	15
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	15
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	15
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	15
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他.....	15
1. 物理化学的性質.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	16
IV. 製剤に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	16
1. 剤形.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	16
2. 製剤の組成.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由	16
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	16
4. 力価.....	4	7. 相互作用.....	17
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	4	8. 副作用.....	17
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	18
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	10. 過量投与.....	18
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	6	11. 適用上の注意.....	18
9. 溶出性.....	7	12. その他の注意.....	18
10. 容器・包装.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	19
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	19
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	19
V. 治療に関する項目	9	X. 管理的事項に関する項目	20
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	20
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	20
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	20
4. 用法及び用量に関連する注意.....	9	4. 取扱い上の注意点.....	20
5. 臨床成績.....	9	5. 患者向け資材.....	20

略語表

6.	同一成分・同効薬.....	20
7.	国際誕生年月日	20
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.....	20
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.....	20
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	20
11.	再審査期間	20
12.	投薬期間制限に関する情報.....	20
13.	各種コード	21
14.	保険給付上の注意	21
X I.	文献	22
1.	引用文献	22
2.	その他の参考文献.....	22
X II.	参考資料	23
1.	主な外国での発売状況.....	23
2.	海外における臨床支援情報	23
X III.	備考	24
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	24
2.	その他の関連資料.....	25

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、エパルレスタットを有効成分とするアルドース還元酵素阻害剤である。

「キネックス錠 50」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、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、2005年3月7日に承認を取得、2005年7月8日に販売を開始した。（医薬発第481号（平成11年4月8日）に基づき承認申請）

2018年7月9日、医療事故防止のため、販売名を「キネックス錠 50」から「エパルレスタット錠 50mg 「武田テバ」」に変更の承認を得て、2018年12月14日に販売を開始した。

2022年8月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「NIG」に変更した。

2022年8月18日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、エパルレスタットを有効成分とするアルドース還元酵素阻害剤である。
- (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、肝不全が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) PTPシートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに成分名・含量を表示した。
- (2) PTPシートのウラ面に用法「食前に服用」を表記した。

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	タイトル、参照先
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

エパルレスタット錠 50mg 「NIG」

(2) 洋名

Epalrestat Tablets

(3) 名称の由来

一般名より

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)

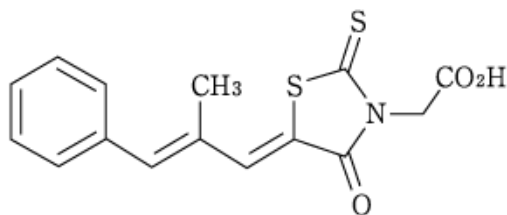
Epalrestat (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

アルドース還元酵素阻害薬: -restat

3. 構造式又は示性式

化学構造式:



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-[(5*Z*)-5-[(2*E*)-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

特になし

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。
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

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

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光により徐々に退色し、分解する。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定するとき、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はエパルレスタット標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はエパルレスタット標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸二水素カリウム試液、リン酸水素二ナトリウム試液、アセトニトリル混液

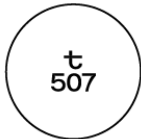
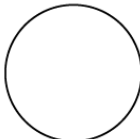
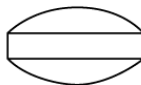
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エパルレスタット錠 50mg 「NIG」		
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
外形			 直径：6.7mm 厚さ：3.8mm 質量：122mg
識別コード (PTP)	t 507		

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(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	エパルレスタット錠 50mg 「NIG」
有効成分	1錠中：エパルレスタット 50.0mg
添加剤	カルメロースカルシウム、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、D-マンニトール

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

◇加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：PTP+アルミ袋]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <白色のフィルムコーティング錠>	12K07A	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=1 (紫外可視吸光度測定法)	12K07A	適合	—	—	適合
純度試験 (TLC) n=1 <※1>	12K07A	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※2>	12K07A	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=1 (含量均一性試験) <15.0%以下>	12K07A	1.39	—	—	1.18
溶出性 (%) n=18 <45分、70%以上>	12K07A	78.1~98.5	85.8~94.2	85.5~101.4	78.6~96.5
含量 (%) ^{※3} n=3 <95.0~105.0%>	12K07A	95.36~98.98	95.67~98.54	97.01~100.73	96.95~100.91

※1：試料溶液から得たスポットは、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。

※2：RRT 約 0.3 の類縁物質：0.2%以下、RRT 約 0.9 の類縁物質：0.7%以下、総類縁物質：1.0%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

—：試験未実施

(2) 無包装状態の安定性

◇無包装 40°C [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) <45 分、70%以上>	91~100	94~99
残存率 (%)	100	98
(参考値) 硬度 (kg)	12.9	13.2

◇無包装 25°C・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠 わずかに黄味を帯びていた
溶出性 (%) <45 分、70%以上>	91~100	96~99
残存率 (%)	100	99
(参考値) 硬度 (kg)	12.9	11.6

◇無包装 25°C・曝光 [気密容器]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) <45 分、70%以上>	91~100	93~96
残存率 (%)	100	99
(参考値) 硬度 (kg)	12.9	11.8

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 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

(1) 溶出規格

エパルレスタット錠 50mg「NIG」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。

(試験液に溶出試験第2液 900mLを用い、パドル法により、50rpm で試験を行う)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg	45分	70%以上

(2) 溶出試験²⁾

医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について（平成10年7月15日 医薬発第634号）（その52）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

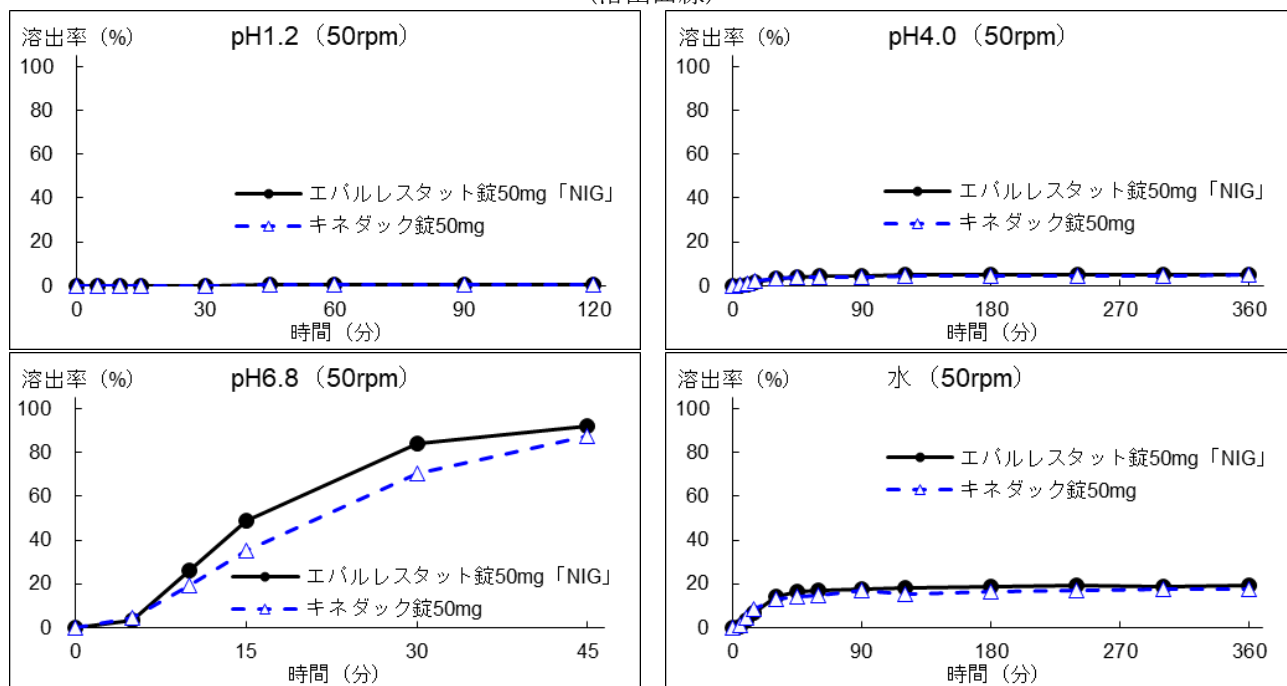
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、120分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ pH4.0（50rpm）では、360分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品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。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤が360分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360分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（キネダック錠 50mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



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

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

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

17.1.1 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⁾。

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

該当しない

(7) その他

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)}。

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

アルドース還元酵素阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エパルレスタット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⁾。

(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^{13)~15)} (*in vitro*)。
- 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¹³⁾ (*in vitro*)。
- ③得パルレスタット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^{13)、14)}。

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タット 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^{16)、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^{13)、14)} (*in vitro*)。
- 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、虚血状態をあらゆる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

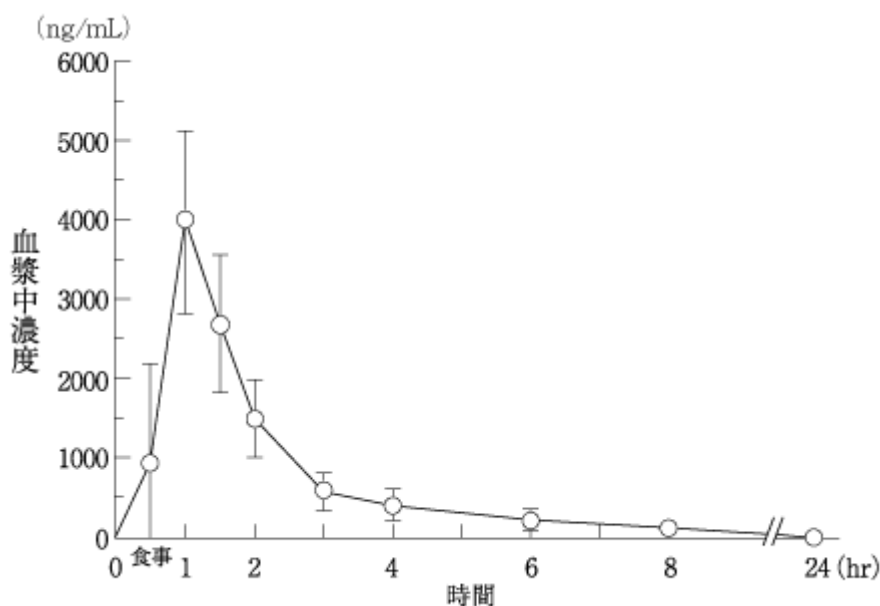
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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⁾。



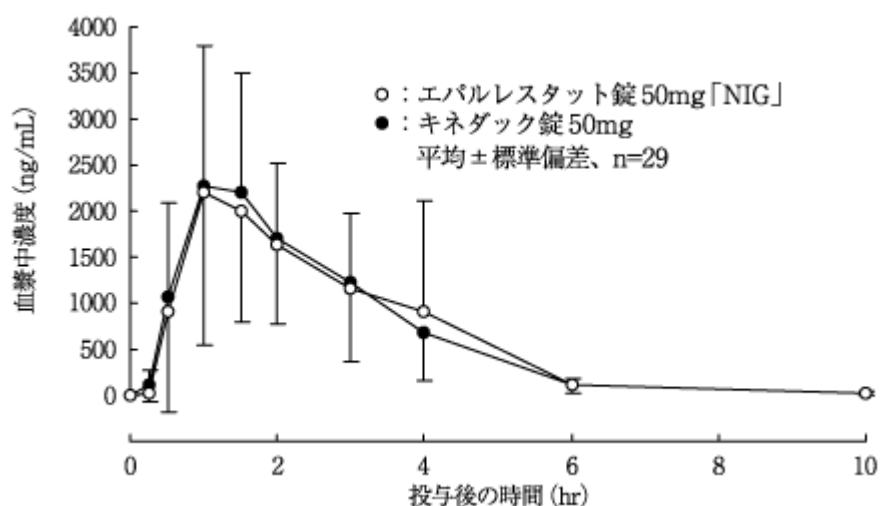
T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1.05 ± 0.16	3896 ± 1132	6435 ± 1018	1.844 ± 0.387

平均値 ± 標準偏差

16.1.2 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等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

エパルレスタット錠 50mg 「NIG」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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁸⁾。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₀ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エパルレストアット錠 50mg「NIG」	50	6574±1681	3256±1197	1.9±1.1	1.11±0.35
キネダック錠 50mg	50	6584±1596	3095±1232	1.9±1.1	1.18±0.39

(平均±標準偏差、n=29)

血漿中濃度並びに 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

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

該当資料なし

(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

(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(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

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

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

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。

（解説）

現在まで妊婦への本剤使用例は報告されていない。

（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。

（解説）

11.1.1 市販後において、重篤な血小板減少が報告されている。初発症状として、口腔内・皮下出血が認められた症例がある。投与開始から発現までの期間に一定の傾向は認められず、報告症例のなかには元々血小板減少や骨髄異形成症があった症例、特発性血小板減少性紫斑病が疑われる症例等が含まれている。転帰については、ほとんどの症例で投与中止により回復・軽快（後遺症として紫斑の残存を含む）している。本剤投与後、皮下出血等の随伴症状や血小板数の著しい減少が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 市販後において、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害・黄疸が報告されている。初発症状として倦怠感、黄疸・黄染、食欲不振等が認められているが、自覚症状がなく検査により判明した症例も多い。投与開始から発現までの期間は1～2ヵ月が最も多く、大部分の症例は投与開始より6ヵ月以内に発現している。検査値に基づき各症例を分類すると、多くは肝細胞障害型に該当し、胆汁うっ滞型、混合型は少ない傾向にあった。転帰については、本剤の投与中止により多くが回復・軽快している。なお、発現した患者の背景に共通の要因は認められていない。本剤投与後、肝機能の著しい異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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]

(解説)

エパルレスタットは黄色を呈するロダニン骨格を基本にした誘導体で、代謝された尿中排出物もロダニン骨格を有しており、これが尿を黄褐色や赤色にする。その結果、尿を用いた定性試験に影響することがあり、尿中ケトン体等の検査で偽陽性反応の報告³¹⁾もあることを注意喚起した。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 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]

(解説)

エパルレスタットは黄色を呈するロダニン骨格を基本にした誘導体で、代謝された尿中排出物もロダニン骨格を有しており、これが尿を黄褐色や赤色にするため注意を喚起した。代謝物では尿がアルカリ性のときはより赤く現れる。

(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	エパルレスタット錠 50mg「NIG」	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	エパルレスタット	なし

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：キネダック錠 50mg

7. 国際誕生年月日

不明

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	販売名	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
販売 開始	キネックス錠 50	2005年 3月7日	21700AMZ00317000	2005年 7月8日	2005年 7月8日
販売名 変更	エパルレスタット錠 50mg「武田テバ」	2018年 7月9日	23000AMX00537000	2018年 12月14日	2018年 12月14日
承継	エパルレスタット錠 50mg「NIG」	”	”	2022年 8月18日	2022年 8月18日

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

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

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 (9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「NIG」	3999013F1428	3999013F1428	116655204	621665504

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。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 後藤由夫 他：医学のあゆみ. 1990 ; 152 : 405-416
- 4) 後藤由夫 他：現代医療. 1986 ; 18 (増Ⅲ) : 449-466
- 5) 森川秋月 他：現代医療. 1986 ; 18 (増Ⅲ) : 467-470
- 6) 鈴木将夫 他：現代医療. 1986 ; 18 (増Ⅲ) : 437-442
- 7) 上田幸生 他：現代医療. 1986 ; 18 (増Ⅲ) : 471-475
- 8) 中井継彦 他：現代医療. 1986 ; 18 (増Ⅲ) : 476-479
- 9) 原 信也 他：現代医療. 1986 ; 18 (増Ⅲ) : 480-486
- 10) 厨 直美 他：現代医療. 1986 ; 18 (増Ⅲ) : 487-491
- 11) 桑田隆志 他：現代医療. 1986 ; 18 (増Ⅲ) : 492-496
- 12) 杉本英克 他：現代医療. 1986 ; 18 (増Ⅲ) : 497-502
- 13) 寺島 宏 他：現代医療. 1986 ; 18 (増Ⅲ) : 1-10
- 14) 寺島 宏 他：J.Pharmacol.Exp.Ther. 1984 ; 229 : 226-230 (PMID : 6423811)
- 15) 川村雅範 他：有機合成化学協会誌. 1997 ; 55 : 651-657
- 16) 中埜幸治 他：医学のあゆみ. 1990 ; 152 : 137-142
- 17) 堀田 饒 他：現代医療. 1987 ; 19 : 2587-2593
- 18) 吉川隆一 他：Metabolism. 1984 ; 33 (3) : 212-214 (PMID : 6420645)
- 19) 吉川隆一 他：Diabetologia. 1983 ; 24 (4) : 290-292 (PMID : 6407887)
- 20) 堀田 饒 他：Diabetologia. 1985 ; 28 (3) : 176-180 (PMID : 3922829)
- 21) 柿崎正栄 他：現代医療. 1984 ; 16 : 1274-1276
- 22) 浅野次義 他：糖尿病. 1983 ; 26 : 1105-1111
- 23) 吉田俊秀 他：Diabetes. 1987 ; 36 (1) : 6-13 (PMID : 3025043)
- 24) 堀田 饒 他：糖尿病. 1986 ; 29 (Suppl.1) : 22-25
- 25) 鬼頭昭三 他：Hiroshima J.Med.Sci. 1986 ; 35 (2) : 109-115 (PMID : 3533860)
- 26) 安田 斎 他：Diabetes. 1989 ; 38 (7) : 832-838 (PMID : 2525492)
- 27) 町井浩司 他：現代医療. 1996 ; 28 : 1273-1280
- 28) 社内資料：生物学的同等性試験
- 29) 宮本茂敏 他：現代医療. 1986 ; 18 (増Ⅲ) : 82-97
- 30) 宮本茂敏 他：現代医療. 1986 ; 18 (増Ⅲ) : 40-50
- 31) 林 昭夫 他：糖尿病. 1992 ; 35 (10) : 819-824

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

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

粉砕物の安定性試験

エパルレスタット錠 50mg 「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状はフィルム片を含むだいたい色の粉末で、含量は規格内であった。また、曝光下の保存条件で検討した結果、性状はフィルム片を含むだいたい色の粉末で、含量は総曝光量 15 万 Lx・hr 照射後に規格外であった。

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	4 週
性状 n=3	フィルム片を含むだいたい色の粉末	フィルム片を含むだいたい色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	96.05～98.27	96.06～98.27

※：表示量に対する含有率 (%)

● 粉砕物 25℃・総曝光量 15 万 Lx・hr [気密容器]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	15 万 Lx・hr
性状 n=3	フィルム片を含むだいたい色の粉末	フィルム片を含むだいたい色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	96.05～98.27	56.41～57.97

※：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55°Cの温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
エパルレスタット錠50mg「NIG」	破壊した検体を用いて試験したとき5分で崩壊せず10分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

備考：僅かに塊が残る。(放置時間を長くし(15分)強く振ると、塊は崩壊する)

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株)じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

患者向け指導箋：エパルレスタット錠50mg「NIG」を服用される方へ


**エパルレスタット錠50mg「NIG」
を服用される方へ**

このお薬は糖尿病の合併症である末梢神経障害による症状(手足のしびれや痛みなど)を和らげ、病態が進行することを抑えます。医師の指示通りに服用を続けてください。


このお薬の服用中に
尿が黄褐色または赤色になることがありますが、
薬の成分の色によるものなので心配はありません。

また、まれに以下のような症状があらわれることがあります。
このような場合は、すぐに医師または薬剤師に相談してください。


鼻血




歯ぐきの出血




皮下出血




全身倦怠感




食欲不振



皮膚や白目が
黄色くなる



これら以外にも気になる症状が出た場合は、医師または薬剤師に相談してください。



日医工株式会社

2023年3月作成
N202300033