

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2013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「アメル」

EPALRESTAT Tab. 50mg 「AMEL」

剤形	フィルムコーティング錠
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、日局エパルレスタット50mgを含有する。
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・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：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 営業本部 営業推進部 学術情報課 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2013年12月改訂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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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の 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 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」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 2013」は，平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては，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ある。

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があり，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，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。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	12
		3. 臨床成績	12
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 一般名	2	2. 薬理作用	14
3. 構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	15
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	16
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	17
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	17
		5. 代謝	17
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	18
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	8. 透析等による除去率	18
3. 有効成分の確認試験法	5		
4. 有効成分の定量法	5	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	19
IV. 製剤に関する項目		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
1. 剤形	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 製剤の組成	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6	5. 慎重投与内容とその理由	19
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	7. 相互作用	19
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	8. 副作用	20
7. 溶出性	9	9. 高齢者への投与	21
8. 生物学的試験法	11	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	11. 小児等への投与	21
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
11. 力価	11	13. 過量投与	21
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	14. 適用上の注意	21
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11		
14. その他	11		

15. その他の注意	21
16. その他	21

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	22
2. 毒性試験	22

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	24
12. 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	24
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
16. 各種コード	24
17. 保険給付上の注意	24

X I. 文献

1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26

X III. 備考

その他の関連資料	27
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

血中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示し、糖尿病の手足のしびれや痛みを改善する。末梢神経障害の治療薬として開発された。¹⁾

エパルレスタット錠 50mg「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 11 年 4 月 8 日 医薬発第 481 号)」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、平成 17 年 3 月に承認を取得して同年 7 月に上市した。

なお、エパルレスタット錠 50mg「アメル」は、日本薬局方 第 16 改正 第一追補により、日本薬局方エパルレスタット錠に変更された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)アルドース還元酵素を特異的に阻害することにより、ソルビトールの細胞内蓄積を抑制する。²⁾
- (2)糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状(しびれ感、疼痛)、振動感覚異常、心拍変動異常を改善する。³⁾
- (3)主な副作用は、肝機能異常、腹痛、嘔気、倦怠感、めまい、頭痛等である。
- (4)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、肝不全があらわれることがある。

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 「アメル」

(2) 洋名：

EPALRESTAT Tab.50mg 「AMEL」

(3) 名称の由来：

本剤の一般名「エパルレスタット」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

エパルレスタット(JAN)

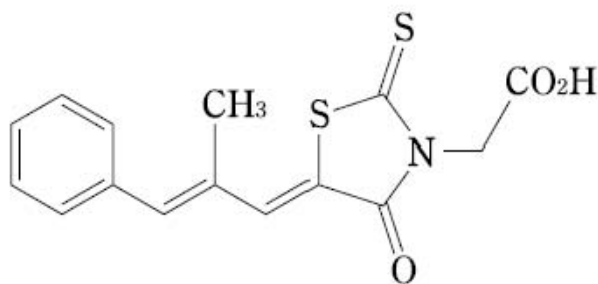
(2) 洋名(命名法)：

Epalrestat(JAN)

(3) ステム：

アルドース還元酵素阻害剤：-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)

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

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。
結晶多形が認められる。

(2) 溶解性：

溶 媒	日局表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	やや溶けやすい
メタノール エタノール(99.5)	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

溶解度⁴⁾：pH1.2：0.1 μ g/mL、pH4.0：3 μ g/mL、pH6.8：496 μ g/mL、水：9 μ g/mL

(3) 吸湿性：

乾燥減量：0.2%以下(1g、減圧、シリカゲル、60℃、3時間)

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：222～227℃

(5) 酸塩基解離定数⁴⁾：

p*K*_a：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

光により徐々に退色し、分解する。

液性(pH)：遮光しない場合、pH6.8、6時間で5.8%分解する。⁴⁾

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「エパルレスタット」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」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, 外観及び性状 :

販売名	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード
エパルレス タット錠 50mg「アメル」	フィルム コーティ ング錠	白色	 直径：約6.7mm 厚さ：約3.3mm 質量：約120mg	KW090

(2) 製剤の物性 :

硬度：58.8N (6.0kg)以上

水分：1.5%以下

(3) 識別コード :

IV-1-(1) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

1 錠中、日局エパルレスタット 50mg を含有する。

(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、
ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ

(3) その他 :

該当資料なし

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

(1) 長期保存試験での安定性⁵⁾ :

エパルレスタット錠 50mg 「アメル」で実施した長期保存試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	長期保存試験
試験期間	36 ヶ月
試験条件	室温
包装形態	OP ピロ包装

OP ピロ包装

試験項目	規 格	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 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	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	45 分間 70%以上	91.8 ~ 95.6%	90.9 ~ 94.0%	89.3 ~ 97.3%	90.0 ~ 95.8%
定量試験	95.0 ~ 105.0%	98.8%	98.7%	96.6%	97.1%

(2) 加速試験での安定性⁵⁾ :

エパルレスタット錠 50mg 「アメル」で実施した加速試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装

PTP 包装品*1(n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 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	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験*2	日局 崩壊試験	適合	適合	適合	適合
定量試験	95.0 ~ 105.0%	99.8%	100.4%	100.5%	100.5%

*1.PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装したもの。

*2.現行規格は溶出試験(45 分間 70%以上)。

(3) 無包装下での安定性⁶⁾ :

エパルレスタット錠 50mg 「アメル」で実施した苛酷試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	苛酷試験(温度、湿度、光)
試験期間	3 ヶ月(光安定性試験は 50 日間)
試験条件	温度：40℃ 湿度：25℃、75%RH 光：25℃、(曝光量)120 万 lux・hr
包装形態	温度：遮光・気密容器 湿度：遮光・開放 光：気密容器

1) 温度(遮光・気密容器)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	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	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	45 分間 70%以上	93.8%	91.5%	96.1%	89.7%
硬度	58.8N 以上	119.2N	116.9N	115.9N	114.4N
定量試験	95.0 ~ 105.0%	98.8%	97.4%	97.9%	97.9%

2) 湿度(遮光・開放)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	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	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	45 分間 70%以上	93.8%	92.6%	97.4%	88.6%
硬度	58.8N 以上	119.2N	86.5N	89.1N	81.8N
定量試験	95.0 ~ 105.0%	98.8%	97.4%	97.7%	97.9%

3) 光(気密容器)

試験項目	規 格	開始時	30 万 lux・hr	60 万 lux・hr	120 万 lux・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	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	45 分間 70%以上	93.8%	92.2%	94.5%	92.1%
硬度	58.8N 以上	119.2N	111.5N	107.8N	98.9N
定量試験	95.0 ~ 105.0%	98.8%	96.0%	98.3%	98.9%

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)

該当しない

7. 溶出性

(1) 溶出挙動における類似性⁷⁾

「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日付 医薬発審第634号)」に基づき、エパルレスタット製剤であるエパルレスタット錠50mg「アメル(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13)一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13)崩壊試験第1液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
	pH6.8	日本薬局方試験・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

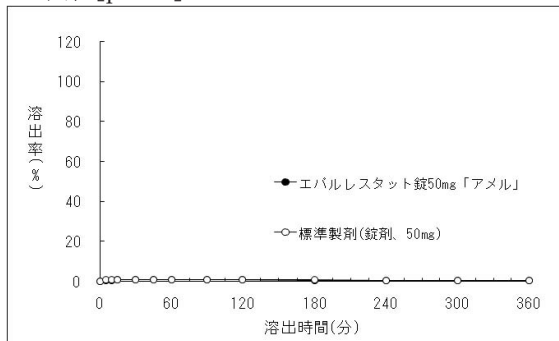
回転数	試験液	判定
50	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。
	pH4.0	
	pH6.8	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標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が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

品質再評価の実施基準に基づき、エパルレスタット製剤であるエパルレスタット錠50mg「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した結果、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

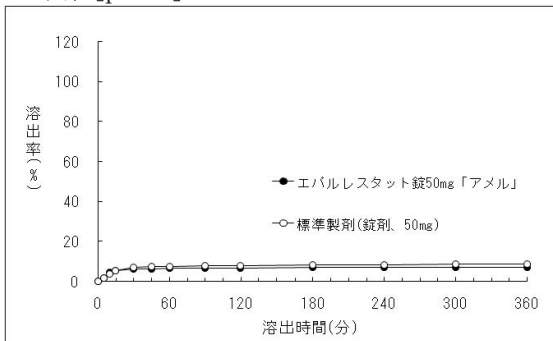
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean ± S.D.)

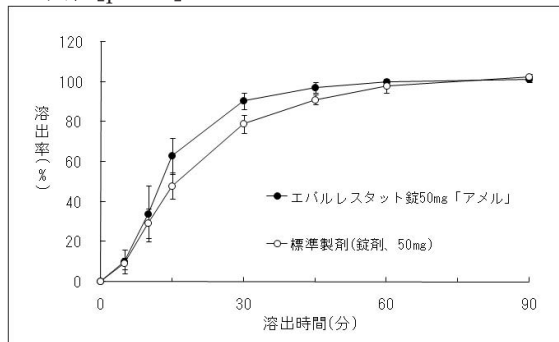
50回転[pH1.2]



50回転[pH4.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

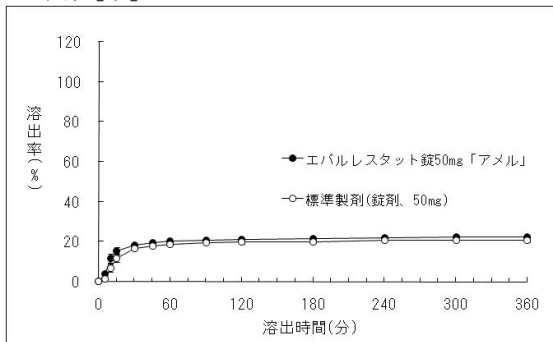


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率%		判定結果	
試験方法	回転数	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤		試験製剤
パドル法	50rpm	pH1.2	規定された試験時間	360分	0.6	0.6	適合
		pH4.0	1/2の平均溶出率	10分	4.0	4.5	適合
			規定された試験時間	360分	8.6	7.2	適合
		pH6.8	40%付近の平均溶出率	15分	48.1	63.1	適合
			85%付近の平均溶出率	30分	79.0	90.4	適合
		水	1/2の平均溶出率	15分	11.7	15.6	適合
規定された試験時間	360分		20.7	22.5	適合		

(2) 溶出規格

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。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
50mg	50rpm	薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)	45分	70%以上

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」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」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

エパルレスタット二量体

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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. 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：

該当しない

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

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

アルドース還元酵素阻害剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾：

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⁸⁾：

1.5±1.1 時間

[健康成人にエパルレスタット錠 50mg 「アメル」を 1 錠(エパルレスタットとして 50mg)投与した場合]

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁸⁾：

エパルレスタット製剤であるエパルレスタット錠 50mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、エパルレスタット錠 50mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子 23 例(1 群 11、12 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「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 医薬審第 786 号)に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。 初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にエパルレスタットとして 50mg 含有するエパルレスタット錠 50mg 「アメル」 1 錠又は標準製剤 1 錠を、150mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは、絶食、絶飲水かつ安静にさせた。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6 及び 8 時間後の 10 時点とした。 採血量は 1 回につき約 8mL とした。
分析法	HPLC 法

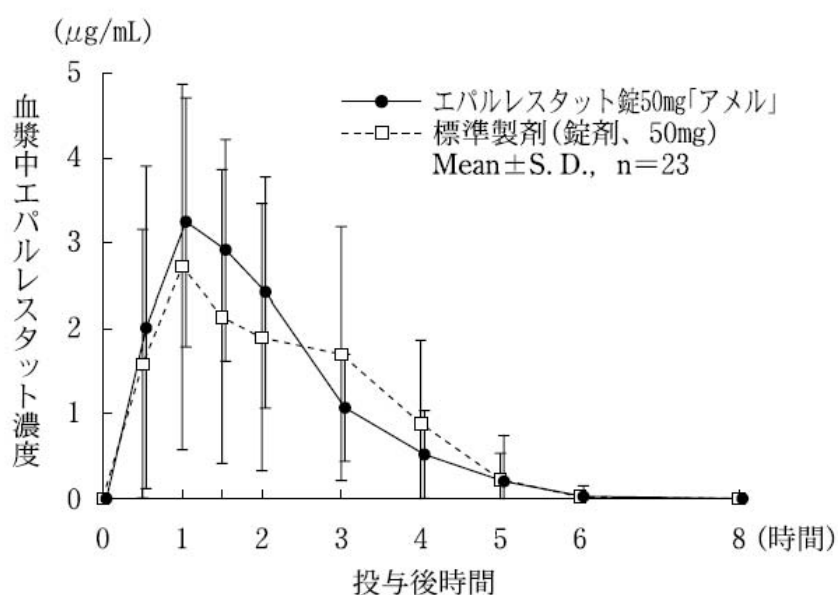
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→8) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr.)	T _{1/2} (hr.)
エパルレスタット錠 50mg 「アメル」	7.74±1.96	4.18±1.10	1.5±1.1	0.7±0.3
標準製剤 (錠剤、50mg)	7.49±2.60	4.26±1.38	1.7±1.1	0.7±0.2

(Mean±S.D.,n=23)

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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→8)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(0.0220)$	$\log(0.0018)$
90%信頼区間	$\log(0.975) \sim \log(1.135)$	$\log(0.869) \sim \log(1.160)$



なお、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。

(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) 解析方法：

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 :

VII-1-(3) 参照

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(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 :

<参考:ラット>

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。

(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. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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

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、HbA_{1c}(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：

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：

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：

その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、投与を中止するなど症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒、紅斑、水疱等
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -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：

過敏症(発疹、そう痒、紅斑、水疱等)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。

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

- (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

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

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

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、更には穿孔を起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

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

該当資料なし

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：エパルレスタット 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

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉⁵⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、36ヵ月)の結果、エパルレスタット錠50mg「アメル」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。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

PTP100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

7. 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

PTPサイズ：10錠シート 30×84 (mm)

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：キネダック錠 50mg

同効薬：なし

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

製造販売承認年月日：2005年3月14日

承認番号：21700AMZ00537

11. 薬価基準収載年月日

2005年7月8日

12. 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

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
エパルレスタット錠 50mg 「アメル」	116792401	3999013F1100	620002666

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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方第一追補 解説書, エパルレスタット, 廣川書店(2012)
- 2) APAN DRUGS 編集委員会(代表 今泉忠六) 編集: 日本医薬品総覧 1997年版, メディカルレビュー社, 285 (1997)
- 3) 柳澤 輝行 編著: 新薬理学入門 改訂2版, 南山堂, 226 (2003)
- 4) 日本公定書協会 編: 医療用医薬品 品質情報集, 薬事日報社.
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験
- 6) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験(無包装)
- 7) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 品質再評価(溶出挙動比較)
- 8) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験
- 9) 高橋隆一 監修: ミクス薬学シリーズ② 薬物治療学 改訂版, エルゼビア・ジャパン, 529 (2002)

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

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