

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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 「オーハラ」**

EPALRESTAT TABLETS 50mg 「OHARA」

剤 形	錠剤（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 <sup>注</sup> 注) 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 [JAN] 洋名：Epalrestat [JAN, INN]
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2013年7月18日(販売名変更による)
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2013年12月13日(販売名変更による) 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：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL <a href="http://www.ohara-ch.co.jp">http://www.ohara-ch.co.jp</a>

本 I F は 2013 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。  
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、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。この変更にあわせて、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、薬価基準取載にあわせて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，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

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

## II 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
  - (1) 和名…………… 2
  - (2) 洋名…………… 2
  - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
  - (1) 和名 (命名法)…………… 2
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
  - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 3
7. CAS 登録番号…………… 3

## III 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
  - (1) 外観・性状…………… 4
  - (2) 溶解性…………… 4
  - (3) 吸湿性…………… 4
  - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点…………… 4
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
  - (6) 分配係数…………… 4
  - (7) その他の主な示性値…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

## IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
  - (1) 剤形の区別, 外観及び性状…………… 6
  - (2) 製剤の物性…………… 6
  - (3) 識別コード…………… 6
  - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
  - (2) 添加物…………… 6
  - (3) その他…………… 6
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8

6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 8
7. 溶出性…………… 8
8. 生物学的試験法…………… 10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 10
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 10
11. 力価…………… 10
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 10
14. その他…………… 11

## V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 12
2. 用法及び用量…………… 12
3. 臨床成績…………… 12
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 12
  - (2) 臨床効果…………… 12
  - (3) 臨床薬理試験…………… 12
  - (4) 探索的試験…………… 12
  - (5) 検証的試験…………… 12
  - (6) 治療的使用…………… 13

## 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…………… 14
2. 薬理作用…………… 14
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 14
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 14
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 14

## VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 15
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 15
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 15
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 15
  - (4) 中毒域…………… 16
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 16
  - (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…………… 16
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 16
  - (1) 解析方法…………… 16
  - (2) 吸収速度定数…………… 16
  - (3) バイオアベイラビリティ…………… 16
  - (4) 消失速度定数…………… 16
  - (5) クリアランス…………… 16
  - (6) 分布容積…………… 16
  - (7) 血漿蛋白結合率…………… 16
3. 吸収…………… 16

4. 分布	17	(1) 薬効薬理試験	
(1) 血液－脳関門通過性	17	(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	22
(2) 血液－胎盤関門通過性	17	(2) 副次的薬理試験	22
(3) 乳汁への移行性	17	(3) 安全性薬理試験	22
(4) 髄液への移行性	17	(4) その他の薬理試験	22
(5) その他の組織への移行性	17	2. 毒性試験	22
5. 代謝	17	(1) 単回投与毒性試験	22
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	(2) 反復投与毒性試験	22
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	17	(3) 生殖発生毒性試験	22
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17	(4) その他の特殊毒性	22
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17	X 管理的事項に関する項目	
6. 排泄	17	1. 規制区分	23
(1) 排泄部位及び経路	17	2. 有効期間又は使用期限	23
(2) 排泄率	17	3. 貯法・保存条件	23
(3) 排泄速度	18	4. 薬剤取扱い上の注意点	23
7. トランスポーターに関する情報	18	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	23
8. 透析等による除去率	18	(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)	23
VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目		(3) 調剤時の留意点について	23
1. 警告内容とその理由	19	5. 承認条件等	23
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19	6. 包装	23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19	7. 容器の材質	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19	8. 同一成分・同効薬	24
5. 慎重投与内容とその理由	19	9. 国際誕生年月日	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
7. 相互作用	19	11. 薬価基準収載年月日	24
(1) 併用禁忌とその理由	19	12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の	
(2) 併用注意とその理由	19	年月日及びその内容	24
8. 副作用	19	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	24
(1) 副作用の概要	19	14. 再審査期間	24
(2) 重大な副作用と初期症状	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
(3) その他の副作用	20	16. 各種コード	25
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	20	17. 保険給付上の注意	25
(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	20	X I 文献	
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20	1. 引用文献	26
9. 高齢者への投与	20	2. その他の参考文献	26
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	21		
11. 小児等への投与	21	X II 参考資料	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21	1. 主な外国での発売状況	27
13. 過量投与	21	2. 海外における臨床支援情報	27
14. 適用上の注意	21		
15. その他の注意	21	X III 備考	
16. その他	21	その他の関連資料	28
IX 非臨床試験に関する項目		付表	29
1. 薬理試験	22		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エパルレスタット(一般名)は、糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状、振動覚異常、心拍変動異常の改善剤であり、本邦では1992年4月に上市されている。

本製剤は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第481号(平成11年4月8日)(付表参照)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月に発売する運びとなった。

なお、医療事故防止対策に基づき、2013年12月に販売名をエパルレスタット錠50「OHARA」からエパルレスタット錠50mg「オーハラ」に変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- アルドース還元酵素を選択的に阻害し、ソルビトールの生成増加を抑制する。  
(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- 糖尿病性末梢神経障害に伴うしびれ感、疼痛を改善する。(「V. 治療に関する項目」参照)
- 糖尿病性末梢神経障害に伴う振動覚異常、心拍変動異常を改善する。(「V. 治療に関する項目」参照)
- 血糖値に影響を及ぼさない。
- なお、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**(いずれも頻度不明)が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

## 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 「オーハラ」

#### (2) 洋名

EPALRESTAT TABLETS 50mg 「OHARA」

#### (3) 名称の由来

通知「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)

エパルレスタット (JAN)

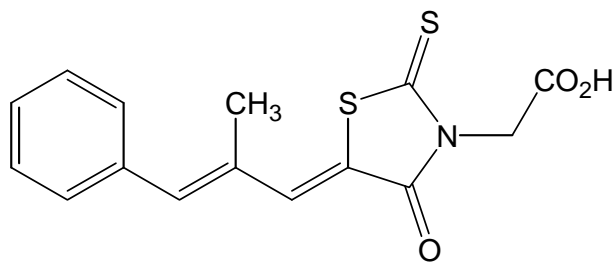
#### (2) 洋名(命名法)

Epalrestat (JAN INN)

#### (3) ステム

-restat : aldose reductase inhibitors(アルドース還元酵素阻害薬)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

(2) 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 命名法)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

開発番号：OHK 5 9 1 1

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

本品は黄色～だいたい色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は光により徐々に退色し、分解する。

本品は結晶多形が認められる。

##### (2) 溶解性

本品は*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 $\mu$ g/mL
pH4.0	3 $\mu$ g/mL
pH6.8	496 $\mu$ g/mL
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>

p*K*<sub>a</sub> : 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<sup>1)</sup>

溶解後の安定性

pH1.2	なし
pH4.0	なし
pH6.8	遮光しない場合、6時間で5.8%分解する。
水	なし

光安定性：光に不安定である。

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「エパルレスタット」による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法：本品の参照スペクトル又はエパルレスタット標準品と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)：本品の参照スペクトル又はエパルレスタット標準品と同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

## 4. 有効成分の定量法

日局「エパルレスタット」による。

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：280nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。




移動相：pH6.5 に調整した 0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液/アセトニトリル混液(2:1)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：錠(フィルムコーティング錠)

剤形	色調	外形・サイズ・識別コード			
		表面	裏面	側面	識別コード
錠剤(フィルムコーティング錠)	白色				OH-240 (錠剤に刻印表示)
		直径：6.7mm	厚さ：4.0mm	重量：120 mg	

#### (2) 製剤の物性<sup>2)</sup>

硬度：13.1kp

#### (3) 識別コード

OH-240

#### (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 日局エパルレスタットを50mg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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、その他2成分

#### (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) 加速条件下での安定性試験<sup>3)</sup>

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従う。

- ・ 保存形態：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装後、ポリエチレン製袋に入れて封を施し、紙箱に入れ封をした。

試験結果：エパルレスタット錠 50mg「オーハラ」のそれぞれの最終製品を加速条件下で1,3及び6ヵ月間保存した検体について、製剤の規格及び試験方法等により試験した結果、いずれも規格に適合し、安定であった。これより、エパルレスタット錠 50mg「オーハラ」は室温で3年間は安定であると推測される。

PTP 包装

試験項目(規格値)		40°C(±1°C), 75%RH(±5%RH)			
		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状[白色のフィルムコート錠]		白色のフィルムコート錠であった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)呈色反応				適
	(2)紫外可視吸光度測定法	適	適	適	適
	(3)薄層クロマトグラフィー	適	適	適	適
純度試験 類縁物質	(1)TLC[有効成分以外のスポットは認めない。]				適
	(2)HPLC[2Z-異性体 0.7%以下、二量体 0.2%以下、類縁物質合計 1.0%以下]				適
含量均一性試験[判定値 15.0%以内]		適			
微生物限度試験 〔細菌数:1000 以下、真菌(かび及び酵母)数:100 以下、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。〕		適			
溶出試験[(pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2):50rpm)45 分間に 75%以上溶出]					適
定量(%) [95.0~105.0%] <sup>※</sup>		100.9	100.0	99.2	99.0

※：3Lot の平均値

##### (2) 長期安定性試験<sup>4)</sup>

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

- ・ 保存形態：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装後、ポリエチレン製袋に入れて封を施し、紙箱に入れ封をした。

試験結果：本剤は最終包装製品を用いた長期安定性試験の結果、3年間安定であることが確認された。

PTP 包装

測定項目〔規格値〕		なりゆき温度・湿度	
		開始時	36 ヶ月
性状〔白色のフィルムコート錠〕		適	変化なし
確認試験 <sup>※1</sup>		適	
純度試験 類縁物質	(1)TLC〔有効成分以外のスポットは認めない。〕	適	適
	(2)HPLC〔2Z-異性体 0.7%以下、二量体 0.2%以下、類縁物質合計 1.0%以下〕	適	適
含量均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適	
微生物限度試験 〔細菌数:1000 以下、真菌(かび及び酵母)数:100 以下、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。〕		適	
溶出試験〔45 分間に 75%以上溶出〕 <sup>※2</sup>		適	適
定量(%)〔95.0～105.0%〕 <sup>※3</sup>		99.7	100.0

※1：(1)呈色反応、(2)紫外可視吸光度測定法、(3)薄層クロマトグラフィー  
 ※2：公的溶出試験規格 ※3：3Lot の平均値

(3) 無包装状態での安定性<sup>2)</sup>

エパルレスタット錠 50mg 「オーハラ」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、硬度、定量)を行った。

	試験条件	結果
温度	40℃、3 ヶ月(遮光・気密容器)	問題なし
湿度	25℃、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	問題なし
光	総照射量 120 万 lux・hr(気密容器)	問題なし

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)

該当しない

7. 溶出性

(1) 公的溶出試験<sup>5)</sup>

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従い溶出試験を行うとき、エパルレスタット錠 50mg 「オーハラ」はこれに適合する。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

条件：回転数 50rpm

試験液 溶出試験第 2 液

試験結果：公的溶出試験の規格(45 分間の溶出率が 70%以上)に適合した。

時間	溶出率 <sup>※</sup> (最小値～最大値)
45 分	89.2%(81.7～96.2%)

※3Lot 平均値

(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<sup>6)</sup>

「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)」の溶出試験の項に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL 温度：37°C±0.5°C

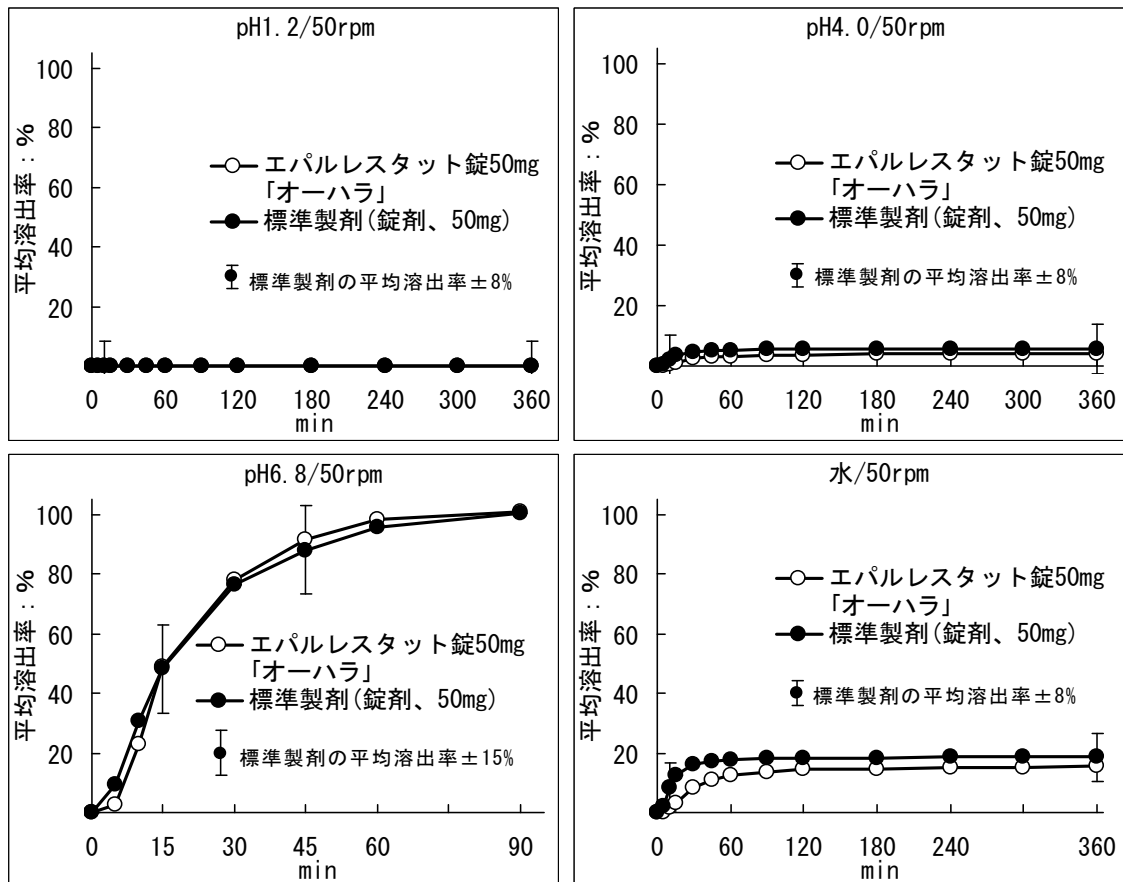
試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に適合した。

表 溶出挙動における同等性(エパルスタット錠 50mg「オーハラ」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(%)		同等性の判定基準 (エパルスタット錠 50mg「オーハラ」の 溶出条件)	判定	
		エパルスタット錠 50mg「オーハラ」	標準製剤 (錠剤、50mg)			
50rpm	pH1.2	10	0.0	0.1	10及び360分間の平均溶出率が 標準製剤の±8%の範囲	適
		360	0.2	0.2		
	pH4.0	10	0.1	2.3	10及び360分間の平均溶出率が 標準製剤の±8%の範囲	適
		360	4.2	5.6		
	pH6.8	15	48.7	48.1	15及び45分間の平均溶出率が 標準製剤の±15%の範囲	適
		45	91.6	88.1		
水	10	1.3	8.5	10及び360分間の平均溶出率が 標準製剤の±8%の範囲	適	
	360	15.4	18.6			

(n=6)

(溶出曲線)



試験液： pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液  
pH6.8=日本薬局方リン酸塩緩衝液(1→2)

pH4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)  
水=日本薬局方精製水

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

日局「エパルレスタット錠」による。

紫外可視吸光度測定法：波長 235～239nm、290～294nm 及び 387～391nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

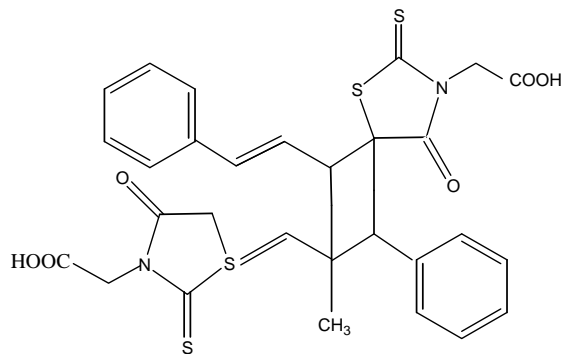
日局「エパルレスタット錠」による。

液体クロマトグラフィー(有効成分の定量法を準用)

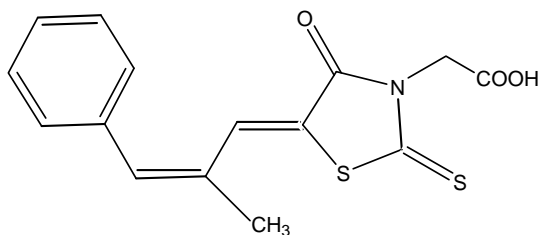
11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物<sup>3)</sup>



N-carboxymethylrhodanine-5-spiro-1'-[2'-phenyl-3'-methyl-3'-(N-carboxymethylrhodanilidene)methyl-4'-(1-methyl-2-phenyl)-ethenyl]cyclobutane(二量体)



5-[(1Z,2Z)-2-methyl-3-phenylpropenylidene]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidineacetic acid(2Z-異性体)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし



## 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

該当資料なし

#### (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

なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>7)</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神経内蓄積を抑制する。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<sup>8)</sup>

エパルレスタット錠 50mg 「オーハラ」 を 1 錠 : 2 時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>8)</sup>

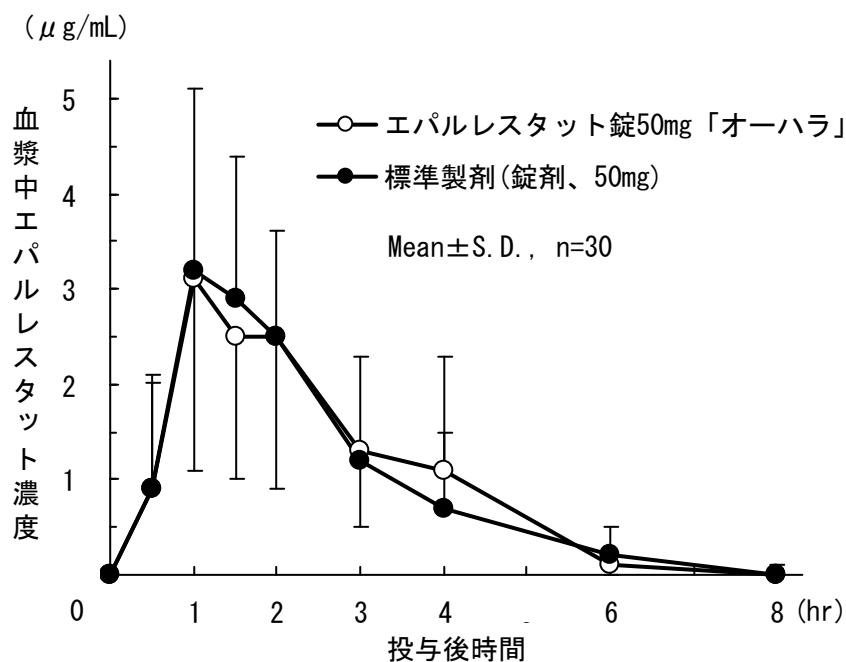
##### 生物学的同等性試験

エパルレスタット錠 50mg 「オーハラ」と標準製剤を、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、 $C_{max}$ )について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

##### 薬物動態パラメータ

	n	AUC <sub>0-8</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エパルレスタット錠 50mg 「オーハラ」	30	8.33 $\pm$ 2.48	4.39 $\pm$ 1.40	2.0 $\pm$ 1.2	0.9 $\pm$ 0.2
標準製剤 (錠剤、50mg)	30	8.12 $\pm$ 2.06	4.17 $\pm$ 1.35	1.6 $\pm$ 0.8	1.0 $\pm$ 0.3

(Mean $\pm$ S. D.)



血漿中エパルレスタット濃度の推移

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、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。

(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. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(4) 消失速度定数<sup>8)</sup>

健康成人男子単回投与

投与量	50mg (n=30)
Kel (/hr)	0.8±0.2

(Mean±S. D.)

(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

(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

該当資料なし

### 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、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

該当資料なし

### 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

<b>重大な副作用（頻度不明）</b>
(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

	副作用の頻度
	頻度不明
過 敏 症 <sup>注)</sup>	発疹、瘙痒、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

該当資料なし

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

特になし

## 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：エパルレスタット錠 50mg「オーハラ」 処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注) 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：最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、エパルレスタット錠 50mg「オーハラ」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<sup>3)</sup>。

また、最終包装製品を用いた長期保存試験(なりゆき温度及び湿度、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、エパルレスタット錠 50mg「オーハラ」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<sup>4)</sup>。

### 3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器

### 4. 薬剤取り扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (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)

- ・ 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照すること。
- ・ くすりのしおり：有り

#### (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

(PTP) 100錠(10錠×10)

500錠(10錠×50)

1000錠(10錠×100)

**7. 容器の材質**

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミ

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬：キネダック®錠 50mg（小野薬品工業株式会社）

同 効 薬：なし

**9. 国際誕生年月日**

1992 年 1 月 21 日

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

承認年月日：2013 年 7 月 18 日（販売名変更による）

承認番号：22500AMX01128000

旧販売名（平成 26 年 3 月 31 日経過措置期間終了）

エパルレスタット錠 50「OHARA」

承認年月日：2005 年 3 月 14 日

承認番号：21700AMZ00519000

**11. 薬価基準収載年月日**

2013 年 12 月 13 日

旧販売名（平成 26 年 3 月 31 日経過措置期間終了）

エパルレスタット錠 50「OHARA」：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

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
エパルレスタット錠 50mg 「オーハラ」	116790001	3999013F1320	621679001

旧販売名(平成 26 年 3 月 31 日経過措置期間終了)

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
エパルレスタット錠 50 「OHARA」	116790001	3999013F1088	620002664

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) (財)日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集 No. 23 (薬事日報社) p154 (2005)
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 無包装状態での安定性試験(2006年)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験(2004年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期安定性試験
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(2013年)
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 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(2007年)
- 7) 第十六改正日本薬局方第一追補解説書(廣川書店) C-57(2012)
- 8) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(2003年)

### 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

本剤は海外では発売されていない。

(2013年12月時点)

### 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

## 付表

平成 11 年 4 月 8 日医薬発第 481 号「医薬品の承認申請について」\*

別表 1 及び別表 2-(1) 医療用医薬品より改変

※注 平成 12 年 4 月 1 日から平成 17 年 3 月 31 日の間に申請した医薬品に適用された。

添付資料の内容		新有効成分含有製 剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○添付 ×添付不要 △個々の医薬品により判断される。

\*本通知は平成 17 年 3 月 31 日 薬食発 0331015 号により改正された。