

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
キネダック[®]錠50mg
KINEDAK[®] Tablets 50mg

剤形	白色のフィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	キネダック錠 50mg：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,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：2005年 6月 16日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2005年 12月 16日（販売名変更による） 販売開始年月日：1992年 5月 11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/

本 IF は 2021 年 4 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。
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。

IF 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（<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	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
3. 製品の製剤学的特性	2	9. 溶出性	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(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	8
(1) 承認条件	2	(2) 包装	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	8
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質	8
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	8
1. 販売名	3	12. その他	8
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	9
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	9
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	9
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(3) ステム	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	9
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	9
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2) 臨床薬理試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 用量反応探索試験	10
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験	10
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	11
(1) 外観・性状	4	(6) 治療の使用	11
(2) 溶解性	4	(7) その他	12
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	13
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	13
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	17
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	18
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移	18
1. 剤形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	18
(1) 剤形の区別	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	18
(2) 製剤の外観及び性状	6	(3) 中毒域	18
(3) 識別コード	6	(4) 食事・併用薬の影響	18
(4) 製剤の物性	6	2. 薬物速度論的パラメータ	19
(5) その他	6	(1) 解析方法	19
2. 製剤の組成	6	(2) 吸収速度定数	19
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(3) 消失速度定数	19
(2) 電解質等の濃度	6	(4) クリアランス	19
(3) 熱量	6	(5) 分布容積	19
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) その他	19
4. 力価	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析	19
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		

(1) 解析方法	19	IX. 非臨床試験に関する項目	30
(2) パラメータ変動要因	19	1. 薬理試験	30
4. 吸収	19	(1) 薬効薬理試験	30
5. 分布	20	(2) 安全性薬理試験	30
(1) 血液-脳関門通過性	20	(3) その他の薬理試験	30
(2) 血液-胎盤関門通過性	20	2. 毒性試験	30
(3) 乳汁への移行性	20	(1) 単回投与毒性試験	30
(4) 髄液への移行性	20	(2) 反復投与毒性試験	30
(5) その他の組織への移行性	20	(3) 遺伝毒性試験	30
(6) 血漿蛋白結合率	20	(4) がん原性試験	30
6. 代謝	20	(5) 生殖発生毒性試験	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	20	(6) 局所刺激性試験	31
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率	21	(7) その他の特殊毒性	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21	X. 管理的事項に関する項目	32
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	21	1. 規制区分	32
7. 排泄	21	2. 有効期間	32
8. トランスポーターに関する情報	21	3. 包装状態での貯法	32
9. 透析等による除去率	21	4. 取扱い上の注意	32
10. 特定の背景を有する患者	22	5. 患者向け資材	32
11. その他	22	6. 同一成分・同効薬	32
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23	7. 国際誕生年月日	32
1. 警告内容とその理由	23	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	32
2. 禁忌内容とその理由	23	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	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23	11. 再審査期間	32
5. 重要な基本的注意とその理由	23	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23	13. 各種コード	33
(1) 合併症・既往歴等のある患者	23	14. 保険給付上の注意	33
(2) 腎機能障害患者	23	XI. 文献	34
(3) 肝機能障害患者	23	1. 引用文献	34
(4) 生殖能を有する者	23	2. その他の参考文献	35
(5) 妊婦	23	XII. 参考資料	36
(6) 授乳婦	23	1. 主な外国での発売状況	36
(7) 小児等	24	2. 海外における臨床支援情報	36
(8) 高齢者	24	XIII. 備考	37
7. 相互作用	24	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	37
(1) 併用禁忌とその理由	24	2. その他の関連資料	37
(2) 併用注意とその理由	24		
8. 副作用	24		
(1) 重大な副作用と初期症状	24		
(2) その他の副作用	25		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29		
10. 過量投与	29		
11. 適用上の注意	29		
12. その他の注意	29		
(1) 臨床使用に基づく情報	29		
(2) 非臨床試験に基づく情報	29		

略語表

略語	略語内容
AR	アルドース還元酵素
SDH	ソルビトール脱水素酵素
R-S	赤血球ソルビトール
STZ	ストレプトゾトシン
CV	変動係数

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

キネダック錠 50mg（一般名：エパルレスタット）は小野薬品工業株式会社が開発したアルドース還元酵素（AR）阻害剤である。体内のグルコースは主に解糖系で代謝を受けるが、1956年、Hersはグルコースがソルビトールに還元され、さらにフルクトースに代謝される経路を発見し、この代謝経路をポリオール代謝経路と命名し、前者の代謝酵素をアルドース還元酵素（AR）、後者の代謝酵素をソルビトール脱水素酵素（SDH）と名付けた。通常、ポリオール代謝経路で代謝を受けるグルコースはわずかであるが、糖尿病で高血糖状態が続くとARが活性化され、グルコースからソルビトールへの変換が増大し、細胞内のソルビトール生成量が増加する。1973年、Gabbayらが糖尿病性神経障害の発症にソルビトールの増加が重要な役割を果たしていることを実験的に示し、さらにARの組織分布が末梢神経、網膜、水晶体、腎臓などに確認され、それまで原因が明らかでなかった糖尿病性合併症の発症機作としてポリオール代謝の亢進がクローズアップされるに至った。小野薬品工業株式会社は、このソルビトール生成の抑制に注目し、AR阻害剤の開発研究を進めた結果、薬理試験及び臨床試験で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の改善が確認され、1992年1月21日『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）』の効能・効果で製造販売承認を得た。その後、フィルムコーティング剤の変更により光に対する安定性が改善し、1993年5月21日製造方法の一部変更が承認され、当初の遮光保存が不要になった。さらに市販後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、2004年9月9日に再審査を終了した。なお、当初は「キネダック錠（1錠中にエパルレスタットを50mg含有するフィルムコート錠）」の販売名で承認を得ていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日医薬発第935号）の別添5「医療用医薬品の販売名の取扱い」により、2005年6月16日「キネダック錠50mg」と販売名の変更の承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1)薬理作用

ARを選択的に阻害し、ソルビトールの生成増加を抑制する（SDH、ヘキソキナーゼなどAR以外の糖代謝系酵素に対してはほとんど阻害作用を示さない）。（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2)有効性

糖化ヘモグロビンが高値を示す場合、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。（「V. 治療に関する項目」参照）

(3)安全性

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は1.4%（119例/8,498例、149件）である。主なものはAST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常32例（0.4%）、腹痛9件（0.1%）、嘔気9件（0.1%）、倦怠感6件（0.07%）等である。（再審査終了時）なお、重大な副作用として、1）血小板減少、2）劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全が報告されている。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

原薬は光に不安定なため遮光して保存が必要であるが、製剤学的工夫により遮光を目的としたフィルムコーティング剤としている。（「IV. 製剤に関する項目」参照）

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	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	有	薬価基準の一部改正等に伴う留意事項について（平成4年4月17日保険発第53号 厚生省保険局医療課長通知）（「X.17 保険給付上の注意」参照）

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

キネダック[®]錠 50mg

(2)洋名

KINEDAK[®]Tablets 50mg

(3)名称の由来

糖尿病性神経障害によって運動機能がうまく働かないとの意味より、「運動(上)の、動的な」の意味を持つ"キネティック (kinetic)"から命名した。

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)

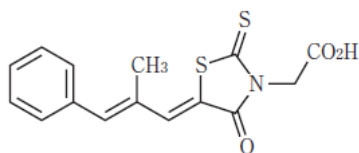
Epalrestat (JAN、INN)

(3)ステム

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

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。

1) 各種溶媒に対する溶解度

溶 液	本品 1g を溶かすのに必要な溶媒の量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
テトラヒドロフラン	8	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	25	やや溶けやすい
アセトン	55	やや溶けにくい
メタノール	526	溶けにくい
エタノール(99.5)	310~400	溶けにくい
酢酸エチル	172	溶けにくい
ジエチルエーテル	699	溶けにくい
クロロホルム	281	溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 緩衝液に対する溶解度

pH	溶解度 (μ g/mL)
1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第 1 液	0.1
4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)	3
6.8 : 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→2)	496
水 : 日本薬局方精製水	9

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

222~227°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 4.3 (カルボキシル基 : 中和滴定法)

(6) 分配係数

本品の *n*-オクタノールと各 pH の緩衝液との間の分配係数

緩衝液の pH	3	4	5	6	7	8
分配係数	14000	2200	380	50	18	11

pH が低くなるにつれ *n*-オクタノール層に分配しやすく、脂溶性が大きくなる。

(7)その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル

吸収極大の波長 (λ_{\max})	分子吸光係数 (ϵ)	比吸光度 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)
236 ~ 238 nm	9700	304
291 ~ 292 nm	11600	365
388 ~ 389 nm	43800	1373

2. 有効成分の各種条件下における安定性

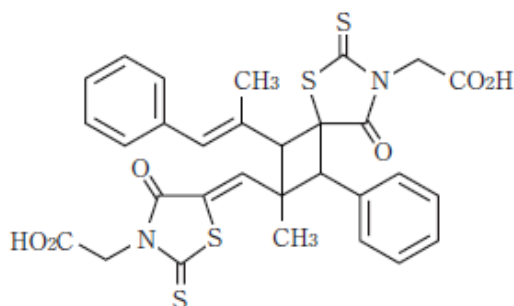
測定項目：外観、定量

条件	開始時	60℃ 遮光	40℃ 96% RH 遮光	室温 97% RH 遮光	日光ランプ 1800 lx	室温 密栓 褐色瓶
期間		3 ヶ月	3 ヶ月	3 ヶ月	1 週間	48 ヶ月
外観	だいたい色	だいたい色	だいたい色	だいたい色	表面退色	だいたい色
定量 (%)	100	100.6	100.6	100.3	98.2	100.2

定量値は開始時の量を 100%として表した。

強制分解による生成物

室内光下に 1.5 ヶ月保存で生成した分解物



N-Carboxymethylrhodanine-5-spiro-1'-[2'-phenyl-3'-methyl-3'-(*N*-carboxymethyl-rhodanilidene) methyl-4'-(1-methyl-2-phenyl)-ethenyl] cyclobutane (二量体)

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。

- ・紫外可視吸光度測定法
- ・赤外吸収スペクトル測定法の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

剤形：フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

		キネダック錠 50mg
剤形		フィルムコーティング錠
錠剤の色		白色
形状	表面	
	裏面	
	側面	
直径 (mm)		6.7
厚さ (mm)		3.9
質量 (mg)		約 120

(3) 識別コード

キネダック錠 50mg		
識別コード	NF611	NF611
表示部位	錠剤	PTP シート

(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	キネダック錠 50mg
有効成分	1 錠中エパルレスタット(日局)50mg
添加剤	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、ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

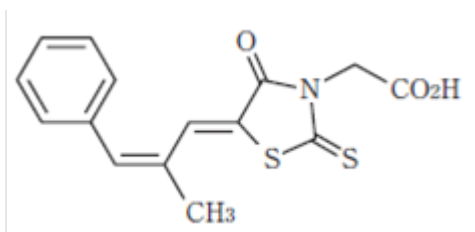
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

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) 長期保存試験

保存条件：室温、無包装（紙箱、開放状態）

項目 \ 期間	開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月	36 ヶ月	42 ヶ月	48 ヶ月
外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	99.0 (100)	99.9 (100.9)	101.9 (102.9)	100.6 (101.6)	98.6 (99.6)	99.7 (100.7)	99.2 (100.2)	98.3 (99.3)	98.9 (99.9)

(2) <参考情報> 無包装状態における安定性*

1) 温度に対する安定性

保存条件：40℃、密栓、遮光

項目 \ 期間	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	99.8 (100)	100.4 (100.6)	99.7 (99.9)	99.5 (99.7)

2) 湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、遮光

項目 \ 期間	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	99.8 (100)	101.6 (101.8)	100.2 (100.4)	100.0 (100.2)

保存条件：30℃、75%RH、遮光

項目 \ 期間	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	99.8 (100)	100.7 (100.9)	99.6 (99.8)	100.2 (100.4)

3) 光に対する安定性

保存条件：1000 lx 昼光色蛍光灯

項目	期間	12.5 日	25 日
	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr
外観	白色	変化なし	変化なし
定量 (%)	99.8 (100)	100.1 (100.3)	99.0 (99.2)

※：(社)日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法（答申）」に記された標準的な保存条件にて実施。

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

（方法）日本薬局方 溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 日本薬局方 溶出試験第2液

（結果）本剤の溶出挙動は、45 分間の溶出率が 70%以上に適合する。

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

該当資料なし

(2) 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、420 錠 [21 錠 (PTP) × 20]、500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

1000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]、1050 錠 [21 錠 (PTP) × 50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP : アルミ、ポリ塩化ビニル

袋 : ポリエチレン、ポリプロピレン

バンド (500 錠、1000 錠包装のみ) : ポリエチレン、ポリエステル

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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. 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、HbA1c（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

「V. 5. (3)用量反応探索試験」参照

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

該当しない

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健康成人男子4名を対象にエパルレスタットとして100、200、400mgの3用量につき単回投与試験を行った。その結果、生理学的検査では各用量で血圧、心拍数、心電図及び体温に対する影響は認められず、一般臨床検査でも血液学的には特記すべき変化は認められなかった。¹⁾

2) 反復投与試験

健康成人男子4名にエパルレスタット1回100mgを1日3回5日間の反復投与試験を行った。生理学的検査では血圧、心拍数、心電図及び体温に特に変化はなかった。血液、血清生化学検査及び尿検査においても本剤に起因すると考えられる異常所見は認められず、自・他覚症状も特記すべき症状所見もみられなかった。²⁾

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

(3)用量反応探索試験

- 1) 糖尿病性神経障害患者 32 例に本剤 1 日量 50、150 及び 450mg を 4 週間にわたって投与し、赤血球ソルビトール (R-S) 量と臨床効果の推移を検討した。本剤投与による R-S 量は、50mg 群では空腹時、糖負荷時ともほとんど低下せず、一方 150mg 群及び 450mg 群ではいずれの状態でも有意な低下が認められ、低下度に用量依存性が認められた。また、糖負荷時の R-S 低下度は、自覚症状改善度、しびれ感の改善度、全般改善度及び有用度と有意な正の相関が認められた。³⁾
- 2) インスリン非依存型糖尿病で、血糖コントロールがほぼ一定している患者 50 名を対象に本剤を 4 週間投与し、75G ブドウ糖負荷時の R-S 低下作用を二重盲検群間比較法で検討した。本剤の 1 日量は 9、50、150、300、450mg 投与の 5 群に分けた。本剤の R-S 低下作用は空腹時、糖負荷時とも 50mg 以下の投与量においては認められず、150mg 以上の投与群において有意に認められ、R-S 低下度は用量に応じて大となる傾向がみられた。⁴⁾

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

i) 無作為化並行用量反応試験 (第Ⅲ相比較試験)

糖尿病性神経障害患者に本剤の 1 日量を 150mg 及び 450mg とし、メコバラミン製剤を対照として第Ⅲ相二重盲検比較試験①を実施した。自覚症状及び機能試験の改善率は 3 群間に差はなく、安全率にも差はなかった。以上の成績及び前述の赤血球ソルビトール低下作用の結果より本剤の至適用量は、1 日量 150mg と考えられた。⁵⁾

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

ii) 比較試験 (第Ⅲ相比較試験)

糖尿病性神経障害患者に本剤 150mg/日 (A 群)を 12 週間投与し、プラセボ(微量治験薬含有 : P 群)を対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験②を実施した。自覚症状改善度、神経機能試験改善度、振動覚閾値の測定及び全般改善度において A 群は P 群に比べ有意に優れていた。また HbA1c 値*7.1%以上の血糖コントロール不良の症例に対しては、特に本剤の存在意義は大と考えられた。安全率は安全以上が A 群 94%、P 群 96%であり、両群間に差は認められなかった。⁶⁾

〈自覚症状改善度〉

		著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	計	U 検定	≥改善		≤やや悪化	
										%	χ ²	%	χ ²
全 例	A 群	6	37	24	22	3	0	92	*	46.7	**	3.3	N.S.
	P 群	2	23	40	25	3	0	93		26.9		3.2	
HbA1c* 7.1%以上	A 群	5	23	10	11	2	0	51	*	54.9	**	3.9	N.S.
	P 群	2	12	21	20	1	0	56		25.0		1.8	

〈神経機能試験改善度〉

		著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	計	U 検定	≥改善		≤やや悪化	
										%	χ ²	%	χ ²
全 例	A 群	4	25	32	17	9	2	89	**	32.6	N.S.	12.4	*
	P 群	1	21	18	26	19	5	90		24.4		26.7	
HbA1c* 7.1%以上	A 群	3	19	17	6	5	1	51	***	43.1	*	11.8	+
	P 群	1	11	10	17	13	3	55		21.8		29.1	

〈全般改善度〉

		著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	計	U検定	≧改善		≦やや悪化	
										%	χ^2	%	χ^2
全例	A群	1	40	30	14	4	0	89	**	46.1	*	4.5	N.S.
	P群	2	23	27	30	8	0	90		27.8		8.9	
HbA1c* 7.1%以上	A群	1	29	14	4	3	0	51	***	58.8	**	5.9	N.S.
	P群	2	12	15	21	5	0	55		25.5		9.1	

注) N.S.: 有意差なし、+: $p < 0.1$ 、*: $p < 0.05$ 、**: $p < 0.01$ 、***: $p < 0.001$

※: HbA1cは治験時(1988年頃)の不安定型を含む従来法での値。HbA1c 7.1%は現在のJDS値では概ね6.2~6.3%、NGSP値では概ね6.6~6.7%に該当する。

2)安全性試験

糖尿病性神経障害患者に本剤150~450mg/日を12週間以上投与する長期投与試験を行った。投与期間は12週間以上24週未満18例、24週間以上1年未満64例、1年以上6例の88例で、自覚症状の改善率は12週間ではほぼプラトーに達し、その後はわずかに上昇するのみであった。一方、悪化率は投与期間を通して低く、長期投与による改善率の低下や悪化率の上昇は観察されなかった。⁷⁻¹⁰⁾

(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

i)使用成績調査

全国の医療機関926施設より7,482例の症例を収集した。有効性解析対象症例7,362例における改善率は45.4%(3,344/7,362例)であり、承認時の改善率39.0%と同等以上を示した。一方、安全性解析対象症例7,422例中91例110件に副作用が認められ、副作用発現率は1.2%であった。主な副作用は胃腸障害29例(0.4%)、肝胆道系障害15例(0.2%)等であった。¹¹⁾

ii)特別調査

プロスペクティブな中央登録方式による長期使用(1年間以上)に関する特別調査で、全国の医療機関137施設より612例の症例を収集した。有効性解析対象症例552例における改善率は39.1%(216/552例)、1年以上使用した324例における改善率は40.7%(132/324例)であった。自覚症状の改善率は投与後経時的に上昇し、投与6ヵ月後以降一定で推移し、長期投与による改善率の低下は認められなかった。一方、安全性解析対象症例565例中19例26件に副作用が認められ、副作用発現率は3.4%であった。主な副作用は肝胆道系障害5例(0.9%)、胃腸障害4例(0.7%)等であった。¹¹⁾

iii)再審査結果

1998年4月に再審査申請を行った結果、2004年9月に『薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

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

1)国内二重盲検比較試験

二重盲検比較試験において本剤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。⁶⁾

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 39.4%(100/254 例)、機能試験改善率は 27.5%(64/233 例)、全般改善率は 39.0%(98/251 例)である。⁵⁾

〈臨床試験別自覚症状改善率〉

	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	計	改善以上 (%)
第Ⅲ相二重盲検比較試験①	4	33	29	23	0	0	89	41.6
第Ⅲ相二重盲検比較試験②	6	37	24	22	3	0	92	46.7
第Ⅲ相一般臨床試験	1	19	32	21	0	0	73	27.4
合計	11	89	85	66	3	0	254	39.4

〈臨床試験別機能試験改善率〉

	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	計	改善以上 (%)
第Ⅲ相二重盲検比較試験①	2	22	30	24	4	1	83	28.9
第Ⅲ相二重盲検比較試験②	4	25	32	17	9	2	89	32.6
第Ⅲ相一般臨床試験	0	11	14	27	8	1	61	18.0
合計	6	58	76	68	21	4	233	27.5

〈臨床試験別全般改善率〉

	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	計	改善以上 (%)
第Ⅲ相二重盲検比較試験①	3	37	32	16	1	0	89	44.9
第Ⅲ相二重盲検比較試験②	1	40	30	14	4	0	89	46.1
第Ⅲ相一般臨床試験	1	16	32	21	3	0	73	23.3
合計	5	93	94	51	8	0	251	39.0

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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

本剤はアルドース還元酵素（AR）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。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)AR 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AR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*)。^{12~15)}

②AR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*)。¹³⁾

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。^{12,13)}

AR 及び他の糖代謝系酵素に及ぼす影響 (*in vitro*) ^{12~15)}

酵 素	起 源	50%抑制濃度
アルドース還元酵素	ヒ ト 水晶体	$2.0\times 10^{-8}\text{M}$
	胎 盤	$2.6\times 10^{-8}\text{M}$
	ウサギ 水晶体	$1.1\times 10^{-8}\text{M}$
	坐骨神経	$3.1\times 10^{-8}\text{M}$
	網 膜	$6.3\times 10^{-8}\text{M}$
	ラット 水晶体	$1.0\times 10^{-8}\text{M}$
	坐骨神経	$3.9\times 10^{-8}\text{M}$
	網 膜	$1.1\times 10^{-8}\text{M}$
ヘキソキナーゼ	ラット 肝	$> 10^{-5}\text{M}$
グルコース-6-リン酸脱水素酵素	ウ シ 副 腎	$> 10^{-5}\text{M}$
ソルビトール脱水素酵素	ラット 水晶体	$> 10^{-5}\text{M}$

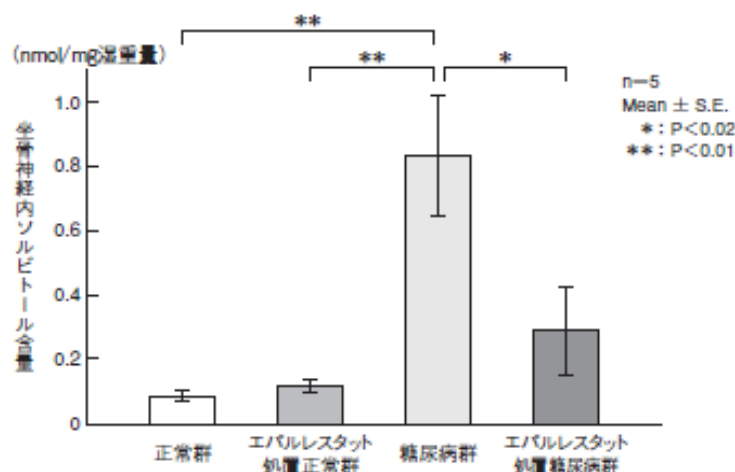
2)ソルビトール蓄積抑制作用

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。⁴⁾

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*)。^{12,13)}

分離組織の由来	グルコース濃度	ソルビトール蓄積の 50%抑制濃度
ラット 坐骨神経	50mM	$5\times 10^{-6}\text{M}$
坐骨神経	28mM	$1.8\times 10^{-6}\text{M}$
水晶体	50mM	$1.5\times 10^{-6}\text{M}$
赤血球	28mM	$1.5\times 10^{-6}\text{M}$
ヒ ト 赤血球	28mM	$1.5\times 10^{-6}\text{M}$

③ストレプトゾトシン (STZ) 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。16-18) また、高フルクトース食を負荷した STZ 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。19)



神経組織内ソルビトール生成抑制作用 (ラット) 18)

試験方法

STZ65mg/kg の静脈内投与でラットに糖尿病を誘発し、1 週後からエパルレスタット 50mg/kg を 1 日 1 回 3 週間経口投与。

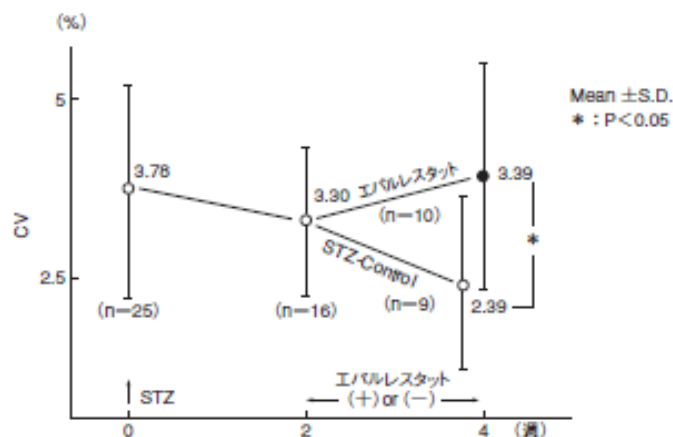
3)運動神経伝導速度改善作用

①STZ 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 16)あるいは改善 17)する。また、高フルクトース食を負荷した STZ 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。19)

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。20)

4)自律神経機能に対する作用

①STZ 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。21)



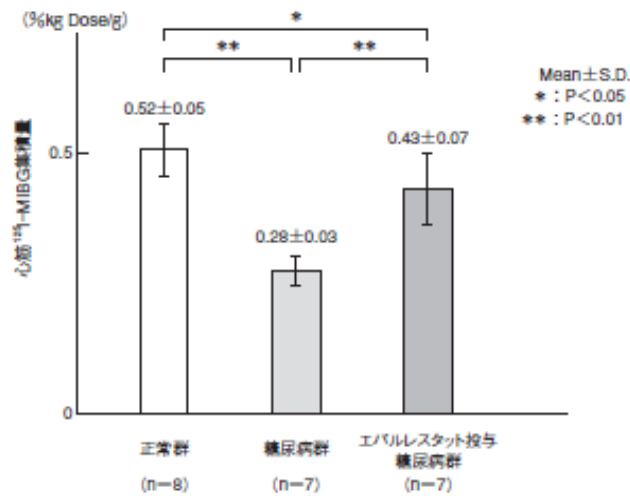
心電図 R-R 間隔変動係数低下の抑制作用 (ラット)

試験方法

STZ40mg/kg の静脈内投与でラットに糖尿病を誘発し、2 週後からエパルレスタット 50mg/kg を 1 日 1 回 2 週間経口投与。心電図 R-R 間隔の変動係数(CV)は 500 心拍の R-R 間隔の平均値及び標準偏差から算出。

②STZ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。18)

③STZ糖尿病ラットの交感神経機能の指標である心臓のMIBG (metaiodo benzylguanidine) 集積量の低下を改善する。²²⁾



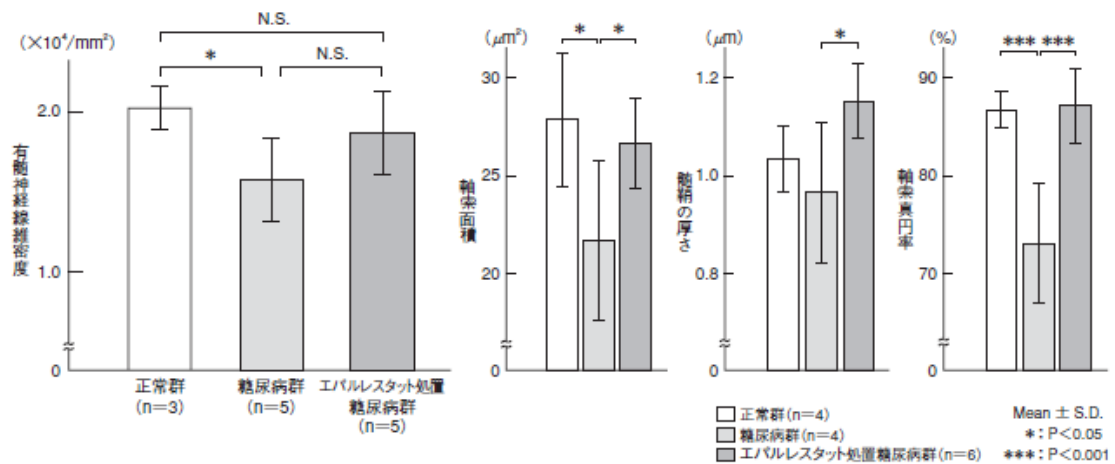
心筋 ¹²⁵I-MIBG 集積量低下の抑制作用 (ラット)

試験方法

STZ50mg/kg の静脈内投与でラットに糖尿病を誘発し、STZ 投与翌日からエパルレスタット 100mg/kg を 1 日 1 回 4 週間経口投与。心筋 ¹²⁵I-MIBG 集積量は STZ 投与 4 週後に測定。

5) 神経の形態学的変化に対する作用

①STZ 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。²¹⁾ 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。²³⁾



神経組織病変の改善作用 (ラット)

試験方法

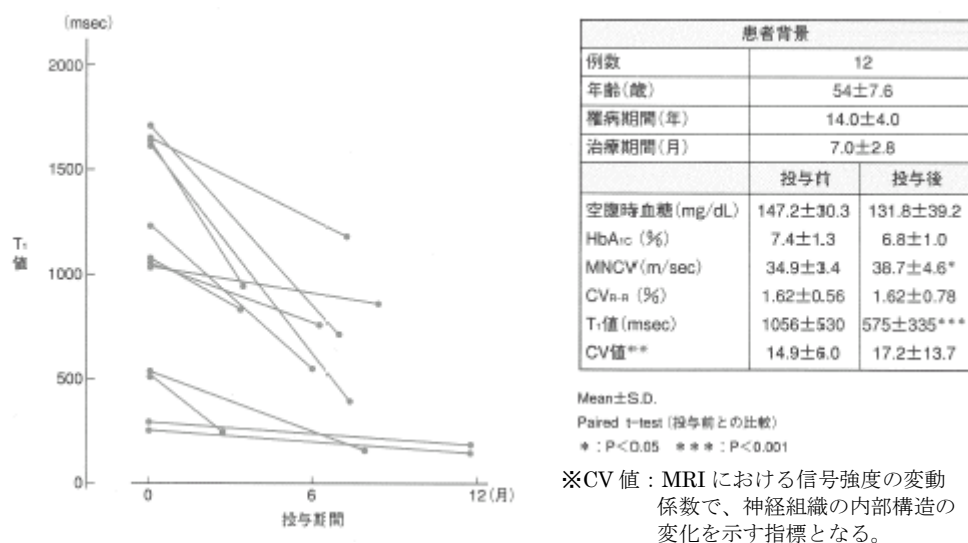
STZ40mg/kg の静脈内投与でラットに糖尿病を誘発し、2 週後からエパルレスタット 50mg/kg を 1 日 1 回 2 週間経口投与。坐骨神経を光学顕微鏡で観察。

試験方法

STZ40mg/kg の静脈内投与でラットに糖尿病を誘発し、2 週後から 72%フルクトース含有飼料で飼育し、腓腹神経を光学顕微鏡で観察。エパルレスタット 50mg/kg/日を混餌で 8 ヶ月間投与。

②STZ 糖尿病ラットの軸索流の異常を改善する。²⁴⁾

③糖尿病性神経障害患者にエパルレスタット 150mg/日を経口投与すると、腓腹神経スピン格子緩和時間 (T₁ 値) の低下、すなわち神経内含水量の低下が認められる。²⁵⁾



神経浮腫への効果 (糖尿病性神経障害患者)

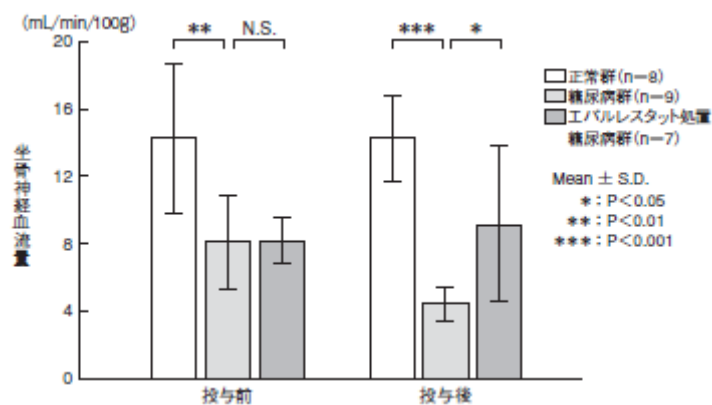
試験方法

糖尿病患者 12 名にエパルレスタット 1 回 50mg、1 日 3 回を平均 7 ヶ月間投与し、投与前後の腓腹神経含水量を磁気共鳴画像 (MRI) スピン格子緩和時間 (T₁ 値) により測定。

(T₁ 値正常値：472±258msec)

6)神経血流に対する作用

STZ 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⁾



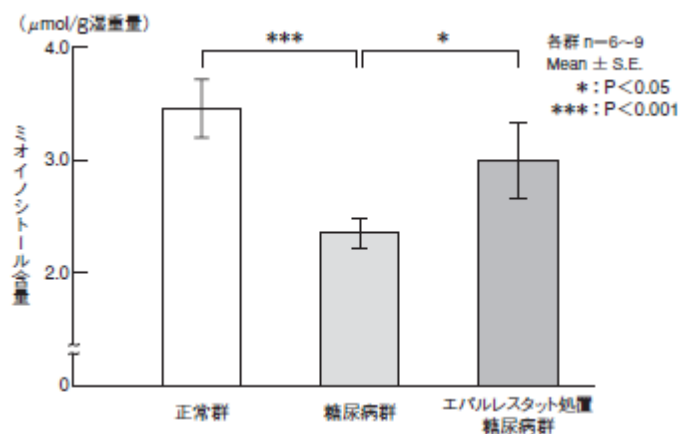
神経血管血流量低下の改善作用 (ラット)

試験方法

STZ45mg/kg の静脈内投与でラットに糖尿病を誘発し、12 週後からエパルレスタット 50mg/kg を 1 日 1 回 6 週間経口投与。坐骨神経血管血流量はレーザードップラー血流計で測定。

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 STZ 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。^{23,26)}



坐骨神経ミオイノシトール減少の抑制作用 (ラット) ²³⁾

試験方法

STZ40mg/kg の静脈内投与でラットに糖尿病を誘発し、2 週後から 72%フルクトース含有飼料で飼育。エパルレスタット約 50mg/kg/日を混餌で 4 週間投与。

(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

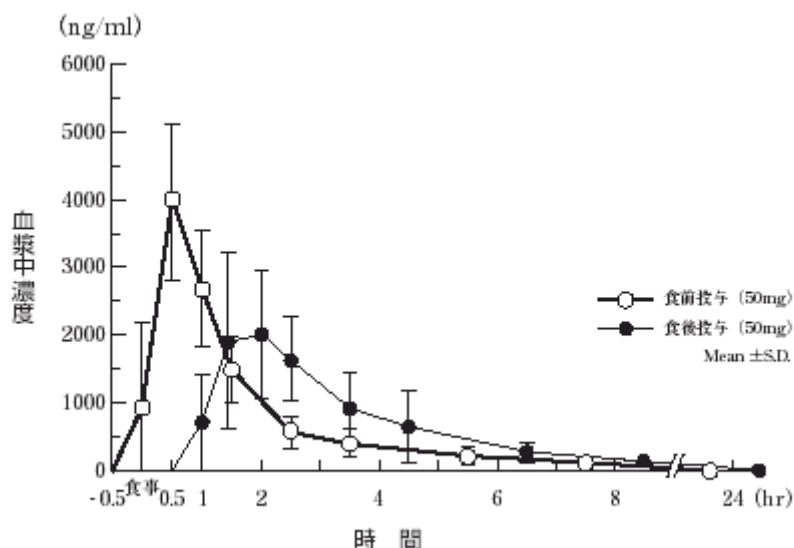
健康成人男子に本剤 50mg を単回経口投与し、エパルレスタットと代謝物（mono-OH 体、di-OH 体）の血漿中濃度を HPLC 法で測定した。²⁷⁾

(1)治療上有効な血中濃度

ヒト赤血球を用いたソルビトール含量抑制効果（*in vitro*）の IC₅₀ 値から 500ng/mL 以上と推定される。²⁸⁾

(2)臨床試験で確認された血中濃度

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 μ 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 μ g/mL となる。また、食後 30 分に単回経口投与すると、食前投与に比べ、食後投与では最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の遅延、最高血漿中濃度（C_{max}）の約 30%低下、薬物血漿中濃度推移曲線下面積（AUC）の低下が認められる。²⁸⁾



投与量・投与方法	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0~∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
50mg を食前投与	1.05 ± 0.16	3896 ± 1132	6435 ± 1018	1.844 ± 0.387
50mg を食後投与	1.45 ± 0.44*	2714 ± 801**	5893 ± 968*	1.791 ± 0.460

* : p < 0.05、** : p < 0.01 食前投与に対する paired t 検定 Mean ± S.D.

(注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析を行った。

(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

バイオアベイラビリティ

〈参考〉

雄ラットにエパルレスタットを 10mg/kg 経口投与したときのバイオアベイラビリティは、90±14%であった。²⁹⁾

雄ラットにエパルレスタットを 10mg/kg 経口投与したときのパラメータ (n= 3)

T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	B.A. (%)
0.25±0.00	4077±1327	8989±1590	2.92±1.37	90±14

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

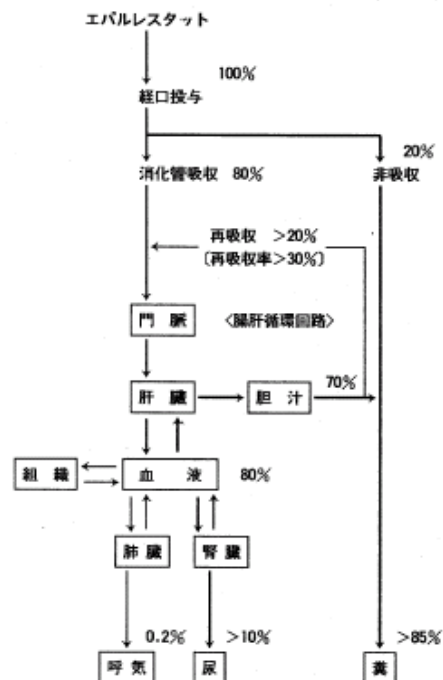
「Ⅶ. 2. 薬物速度論的パラメータ」参照

4. 吸収

健康成人に本剤 50mg を食前（30分）、食後（30分）単回経口投与した場合の血漿中薬物濃度の比較と、血糖値が高いときに阻害作用が強く発揮されるという本剤の薬理作用上の特性より、本剤は食前投与が望ましいと考えられた。²⁸⁾

〈参考〉

雌雄ラットに ¹⁴C-エパルレスタットを 1mg/kg 経口投与すると、消化管より約 80%が吸収され、血中濃度は 0.25～0.5 時間で最高に達し、0.25～2 時間における消失半減期は雄で 0.73 時間、雌で 0.55 時間であった。³⁰⁾



ラットにおけるエパルレスタット経口投与後の薬物の体内移行模式図並びに実験結果から求められた投与量に対する薬物の移行率 →：主排泄経路

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

雌雄ラットに ^{14}C -エパルレスタットを 1mg/kg 経口投与したとき、脳内の放射活性濃度は最大でも血漿中の $1/13\sim 1/14$ で血液脳関門の通過性は低いと推測された。³¹⁾

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠ラットに ^{14}C -エパルレスタットを 1mg/kg 経口投与したとき、胎児中放射活性濃度は最高値（投与3時間後）でも母体血漿中濃度の $1/20$ で胎児胎盤通過性は低いと推測された。³¹⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

授乳ラットに ^{14}C -エパルレスタットを 1mg/kg 経口投与したとき、乳汁中放射能は3～7時間後に最高となり、母獣の血漿中放射能の $T_{\text{max}}0.25$ 時間より遅れたがいずれの時点でも血漿中濃度より低かった ($1/22\sim 1/2$)。³⁰⁾

(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

〈参考〉

雌雄ラットに ^{14}C -エパルレスタットを 1mg/kg 単回経口投与すると、消化管、肝臓及び腎臓に多く分布し、血漿中濃度より高かったが、その他の組織では血漿中濃度より低く、脳、胎児中にはほとんど分布しなかった。放射活性は投与後72時間までにほとんどの組織から消失し、性差はほとんど認められなかった。また、同量を雄ラットに1日1回10日間反復経口投与しても、薬物の組織蓄積傾向は認められなかった。³¹⁾

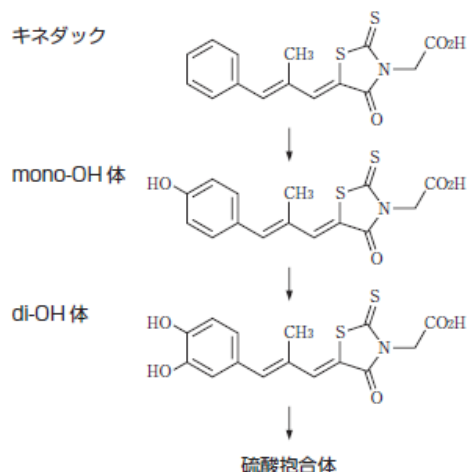
(6) 血漿蛋白結合率

本剤 ($1\sim 227\ \mu\text{M}$) の *in vitro* における蛋白結合率（平衡透析法）は、 43.2mg/mL のヒト血清アルブミン（HSA）に対して 90.11% であったが、HSAの100倍希釈液中では $71.76\sim 7.41\%$ へと低下した。同様にヒト血清蛋白に対しては 90.12% であったが、100倍希釈血清中では $75.46\sim 15.09\%$ へと低下した。血清では強い蛋白結合を示したが希釈によって解離することから、蛋白との結合様式は可逆的結合と推測された。³²⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は、まずベンゼン環の4位が水酸化を受けmono-OH体となり、ついでmono-OH体の一部は3位が更に水酸化を受けdi-OH体となる。排泄の際には3又は4位のいずれかの水酸基が硫酸抱合を受け、主として胆汁を経て糞中に排泄される。³²⁾



(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

本剤は NADPH 存在下ヒト肝ミクロソームにより代謝され、ヒト肝臓において本剤の代謝に関与している CYP 分子種は主に CYP4A11 であると考えられた。³³⁾

〈参考〉

肝薬物代謝酵素系に対する作用

雄ラットに本剤を 2.5、25 及び 250mg/kg の用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与し、ミクロソーム蛋白量、チトクローム P450、グルコース-6-フォスファターゼ、チトクローム b₅ 含量、アミノピリン N-脱メチル化酵素、アニリン水酸化酵素、NADPH チトクローム C 還元酵素及び NADH フェリシアニド還元酵素活性を測定したところ、ほとんど変化は認められなかった。また、雄マウス、雄ハムスターに本剤を 25mg/kg の用量で 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した場合も同様であった。³⁴⁾

(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

本剤の代謝物 mono-OH 体、di-OH 体のラット水晶体アルドース還元酵素に対する 50%阻害濃度は、それぞれ $1.3 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1.7 \times 10^{-8} \text{M}$ と本剤と同等の阻害作用を示した。しかし、ラット坐骨神経のソルビトール蓄積の 50%抑制濃度はともに $6 \times 10^{-5} \text{M}$ と本剤の約 30 分の 1 であった。以上の結果から両代謝物はアルドース還元酵素阻害作用を有するものの細胞膜の通過性は低く、有効性への代謝物の関与は少ないと考えられた。³⁵⁾

7. 排泄

主要代謝物

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。³²⁾

排泄部位及び経路

尿中排泄は約 19%と低く、主として糞中に排泄される。

排泄率

尿中への排泄は投与 24 時間後までにほとんど終了する。

排泄速度

該当資料なし

〈参考〉

雌雄ラットに ¹⁴C-エパルレスタットを 1mg/kg 経口投与すると、雄では投与 24 時間後までに糞中に投与量の 80.30%、尿中に 8.46%、168 時間後までに糞中に 92.09%、尿中に 10.18%が排泄された。雌では投与 168 時間後までに糞中に 84.64%、尿中に 15.31%が排泄され、性差は認められなかった。³⁰⁾

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

血液透析

1) 糖尿病性腎症による透析患者 4 例に本剤 50mg を単回経口投与し、血漿中未変化体濃度を HPLC 法で測定し、C_{max}、AUC、T_{1/2} を算出した。健康男子 7 例と比較して C_{max}、AUC はやや低い値であり、T_{1/2} は同程度であった。以上の結果から、本剤は透析患者において通常量投与して問題ないと考えられた。³⁶⁾

2) 67歳の血液透析中糖尿病患者の末梢神経症状に対し本剤を投与し、自覚症状の著明な改善を得た。また透析療法中で腎よりの排泄機能がほぼ全廃している患者であるが、本剤投与開始2ヵ月後の時点で血中濃度を測定した結果、透析日から非透析2日間をはさみ次の透析日までの薬物の蓄積傾向は認められなかった。T_{1/2}も透析の影響を受けず、投与量の減量等は必要ないと推察された。さらに透析中のダイアライザー前後の血液で、本剤の血中濃度の差は認められず、一般のダイアライザーでの血液透析では血中から除去されず、薬効も減弱しないと考えられた。³⁷⁾

10.特定の背景を有する患者

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」参照

11.その他

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.治療に関する項目」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.治療に関する項目」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)

妊娠ラットに¹⁴C-エパルレスタットを1mg/kg経口投与したとき、胎児への移行はほとんど認められず、またラットとウサギの生殖発生毒性試験においても催奇形作用は認められなかったが、妊婦での安全性は確立していないことから注意を喚起した。なお、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⁾

(解説)

授乳ラットに¹⁴C-エパルレスタットを1mg/kg経口投与したとき、乳汁中への分泌が僅かに認められた。授乳期の毒性試験で異常は認められなかったが、安全性が確立されていないことから、本剤投与中の授乳は避けること。

(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。

(解説)

小児（15歳未満）への本剤使用例は報告されておらず、安全性が確立されていないことを注意喚起した。なお市販後の使用成績調査、長期使用に関する特別調査において本剤を投与した最少年齢は18歳である。

(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。

(解説)

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった8,498例中119例（1.4%）に149件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものはAST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常32例（0.4%）、腹痛9件（0.1%）、嘔気9件（0.1%）、倦怠感6件（0.07%）等であった。（再審査終了時）

(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血小板減少

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 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全

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。

[項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧]

	承認時	市販後調査	合計
調査症例数	511例	7987例	8498例
副作用発現症例数 (%)	9例(1.76)	110例(1.38)	119例(1.40)
副作用発現件数	13件	136件	149件
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
心臓障害	—	3例 (0.04)	3例 (0.04)
動悸	—	3件 (0.04)	3件 (0.04)
眼障害	—	2例 (0.03)	2例 (0.02)
眼脂	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
眼のちらつき	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
光視症 (光のちらつき)	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
胃腸障害	1例 (0.20)	33例 (0.41)	34例 (0.40)
胃潰瘍	—	2件 (0.03)	2件 (0.02)
悪心	—	9件 (0.11)	9件 (0.11)
嘔吐	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
下痢	1件 (0.20)	5件 (0.06)	6件 (0.07)
排便回数増加	—	2件 (0.03)	2件 (0.02)
腹痛	—	3件 (0.04)	3件 (0.04)
上腹部痛	—	6件 (0.08)	6件 (0.07)
胃不快感	—	5件 (0.06)	5件 (0.06)
心窩部不快感	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
腹部不快感	—	2件 (0.03)	2件 (0.02)
腹部膨満	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
便秘	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
全身障害及び投与局所様態	—	14例 (0.18)	14例 (0.16)
異常感 (気分不良)	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
胸部不快感	—	2件 (0.03)	2件 (0.02)
倦怠感	—	5件 (0.06)	5件 (0.06)
疲労	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
無力症 (脱力)	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
浮腫	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
末梢性浮腫	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
熱感	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
悪寒	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
疼痛増悪	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
肝胆道系障害	—	20例 (0.25)	20例 (0.24)
急性肝炎	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
肝障害	—	6件 (0.08)	6件 (0.07)
肝機能異常	—	13件 (0.16)	13件 (0.15)
臨床検査	6例 (1.17)	14例 (0.18)	20例 (0.24)
AST(GOT)増加	2件 (0.39)	4件 (0.05)	6件 (0.07)
ALT(GPT)増加	3件 (0.59)	5件 (0.06)	8件 (0.09)
血中ビリルビン増加	1件 (0.20)	1件 (0.01)	2件 (0.02)
γ-GTP 増加	1件 (0.20)	1件 (0.01)	2件 (0.02)
ロシニアミノペプチダーゼ上昇	1件 (0.20)	—	1件 (0.01)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
血中コレステロール増加	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
血中トリグリセリド増加	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
血中クレアチニン増加	1件 (0.20)	—	1件 (0.01)
血中尿素増加	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
ヘモグロビン減少	—	2件 (0.03)	2件 (0.02)
ヘマトクリット減少	—	2件 (0.03)	2件 (0.02)
赤血球数減少	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
白血球数減少	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
血小板数減少	—	2件 (0.03)	2件 (0.02)
代謝及び栄養障害	—	3例 (0.04)	3例 (0.04)
高コレステロール血症	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
食欲不振	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
食欲減退	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)

	承認時	市販後調査	合計
筋骨格系及び結合組織障害	1例 (0.20)	6例 (0.08)	7例 (0.08)
筋骨格硬直	—	3件 (0.04)	3件 (0.04)
筋骨格不快感	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
筋 痛	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
腫 脹	1件 (0.20)	—	1件 (0.01)
四肢不快感	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
神経系障害	—	6例 (0.08)	6例 (0.07)
頭 痛	—	2件 (0.03)	2件 (0.02)
体位性めまい	—	2件 (0.03)	2件 (0.02)
浮動性めまい	—	2件 (0.03)	2件 (0.02)
精神障害	—	2例 (0.03)	2例 (0.02)
易刺激性 (いらつき)	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
不眠症	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
腎及び尿路障害	—	3例 (0.04)	3例 (0.04)
排尿困難	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
多 尿	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
着色尿	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
尿異常	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
生殖系及び乳房障害	—	1例 (0.01)	1例 (0.01)
勃起機能不全	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	1例 (0.01)	1例 (0.01)
咽喉刺激感	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
皮膚及び皮下組織障害	2例 (0.39)	9例 (0.11)	11例 (0.13)
発 疹	—	2件 (0.03)	2件 (0.02)
そう痒症	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
全身性そう痒症	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
湿 疹	—	2件 (0.03)	2件 (0.02)
丘 疹	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
紅 斑	1件 (0.20)	—	1件 (0.01)
水 疱	1件 (0.20)	—	1件 (0.01)
薬剤性皮膚炎	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
顔面浮腫	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
血管障害	—	2例 (0.03)	2例 (0.02)
潮 紅	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)
末梢冷感	—	1件 (0.01)	1件 (0.01)

(再審査終了時の集計)

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.6.0 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。

[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]

市販後の使用成績調査 7,422 例、長期使用に関する特別調査 565 例における背景別副作用発現率は次の通りである。¹¹⁾

		使用成績調査			特別調査			
		調査症例数	副作用発現症例数	χ^2 検定	調査症例数	副作用発現症例数	χ^2 検定	
総 計		7422	91 (1.2%)	—	565	19 (3.4%)	—	
性 別	男	4002	46 (1.1%)	N.S.	307	8 (2.6%)	N.S.	
	女	3415	45 (1.3%)		257	11 (4.3%)		
	不明・未記載	5	0 (0.0%)	—	1	0 (0.0%)	—	
年 齢	～15 歳未満	0	0 (—)	N.S.	0	0 (—)	N.S.	
	15～65 歳未満	4126	56 (1.4%)		324	8 (2.5%)		
	65 歳以上	3274	34 (1.0%)		240	10 (4.2%)		
	不明・未記載	22	1 (4.5%)	—	1	1 (100%)	—	
投与前重症度	軽 症	3939	50 (1.3%)	N.S.	308	12 (3.9%)	N.S.	
	中 等 症	2972	36 (1.2%)		228	7 (3.1%)		
	重 症	409	4 (1.0%)		28	0 (0.0%)		
	不明・未記載	102	1 (1.0%)	—	1	0 (0.0%)	—	
過 敏 質	無	7191	79 (1.1%)	***	544	17 (3.1%)	N.S.	
	有	93	9 (9.7%)		17	2 (11.8%)		
	不明・未記載	138	3 (2.2%)	—	4	0 (0.0%)	—	
合併症	無	1306	13 (1.0%)	N.S.	257	8 (3.1%)	N.S.	
	有	6105	78 (1.3%)		292	11 (3.8%)		
	不明・未記載	11	0 (0.0%)	—	16	0 (0.0%)	—	
	内 訳	循環器	2978	27 (0.9%)	—	156	8 (5.1%)	—
		肝 臓	797	12 (1.5%)		50	1 (2.0%)	
		腎 臓	517	4 (0.8%)		3	0 (0.0%)	
血 液		219	2 (0.9%)	11		1 (9.1%)		
病 型	NIDDM	6511	84 (1.3%)	N.S.	537	19 (3.5%)	N.S.	
	IDDM	645	4 (0.6%)		26	0 (0.0%)		
	その他	22	0 (0.0%)		2	0 (0.0%)		
	不明・未記載	244	3 (1.2%)	—	0	0 (—)	—	
血 糖 コ ン ト ロ ー ル	Excellent	482	7 (1.5%)	N.S.	45	2 (4.4%)	N.S.	
	Good	1776	24 (1.4%)		133	6 (4.5%)		
	Fair	2592	25 (1.0%)		193	5 (2.6%)		
	Poor	2257	31 (1.4%)		193	6 (3.1%)		
	不明・未記載	315	4 (1.3%)	—	1	0 (0.0%)	—	
併用薬	無	530	3 (0.6%)	N.S.	4	0 (0.0%)	N.S.	
	有	6892	88 (1.3%)		541	18 (3.3%)		
	不明・未記載	0	0 (—)	—	20	1 (5.0%)	—	

N.S. : 有意差なし、*** : $p < 0.001$

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³⁸⁾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。

(解説)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

12.その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床試験に基づく情報

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

一般症状・中枢神経系、消化器系・自律神経系・生殖器系、呼吸・循環器系、末梢神経系、血液機能及び腎機能に及ぼす影響を検討したところ、腎PSP排泄率を軽度増加させたのみ（100、500mg/kg/日3ヵ月間連日経口投与、ラット）であった。³⁹⁾

(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

急性毒性試験（LD₅₀、mg/kg）^{40~42)}

投与経路	動物種		ICR系マウス		SD系ラット		ビーグル犬
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
経口	3200	3600	5600	5300	>1000		
皮下	>3000	>3000	>3000	>3000	—		
静脈内 ^{注)}	>0.255	>0.255	>0.255	>0.255	—		
腹腔内	687	714	968	922	—		

注) 溶解度が低いため投与可能な最大量0.255 mg/kgで死亡例がなかった。

(2)反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

ラットに20、100、500及び1,500mg/kgを32日間経口投与した試験で、1,500mg/kg投与群で自発運動の減少、体重増加の抑制、尿細管上皮の変性壊死及び腫脹、膀胱粘膜の肥厚、胃のびらんなどが認められた。⁴³⁾また、イヌに20、100及び500mg/kgを90日間経口投与した試験で、100mg/kg以上投与群で嘔吐が、500mg/kg投与群で軟便、体重減少、尿細管上皮の変性壊死、クッパー細胞への褐色色素沈着が認められた。⁴⁴⁾

2) 慢性毒性試験

ラットに4、20、100及び500mg/kgを6ヵ月間経口投与した試験で、500mg/kg投与群で尿細管上皮の変性壊死及び腫脹、膀胱粘膜の肥厚が認められた。⁴⁶⁾また、イヌに20、50及び100mg/kgを12ヵ月間経口投与した試験で、100mg/kg投与群で尿細管上皮の変性壊死、クッパー細胞への褐色色素沈着が認められた。⁴⁶⁾

(3)遺伝毒性試験

微生物における復帰変異原性試験及びマウスにおける小核試験において、変異原性は認められなかった。⁴⁷⁾

(4)がん原性試験

マウスに300、800及び2,000ppmを18ヵ月間、また、ラットに500、1,500及び5,000ppmを24ヵ月間混餌による経口投与した試験で、発がん性は認められなかった。⁴⁸⁾

(5)生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前及び妊娠初期⁴⁹⁾、器官形成期⁵⁰⁾、周産期及び授乳期⁵¹⁾に20、100及び500mg/kgを経口投与した試験で、特に異常は認められなかった。また、ウサギの器官形成期に20、100、250及び500mg/kg経口投与した試験で、500mg/kg投与群で流産及び全胚児吸収母体の発現率の増加が認められ、無影響量は250mg/kgと推察された。⁵²⁾

(6)局所刺激性試験

ウサギの血管透過性に対して100及び300 μ g/siteの皮内投与により透過性亢進作用を示し、この作用はヒスタミンに比べて1/300であった。ウサギの眼粘膜刺激性に対して300 μ g/siteの点眼により流涙を発現し、また、ラットにおいて300 μ g/siteの足蹠皮下投与で軽度の浮腫形成作用を示した他には、特記すべき作用を示さなかった。³⁹⁾

(7)その他の特殊毒性

1)依存性試験

一般薬理試験において中枢神経系に対する作用は認められず、また、ラット慢性毒性試験及びイヌ慢性毒性試験の両試験における1ヵ月休薬期間において、体重の減少をはじめモルヒネ型及びバルビタール型の禁断症状は認められなかったことより、薬物依存性はないことが推察されたので実施しなかった。

2)抗原性試験

ウサギでの間接赤血球凝集反応及び受身皮膚アナフィラキシー反応、また、モルモットでの全身アナフィラキシー反応において抗原性は認められなかった。⁵³⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：キネダック 50mg、処方箋医薬品（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 該当しない

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

容器：気密容器

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し、くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：なし

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

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
旧販売名 キネダック錠	1992年1月21日	20400AMZ00045	1992年4月17日 (2006年8月31日経過措置終了)
販売名変更 キネダック錠 50mg	2005年6月16日 (販売名変更による)	21700AMZ00653	2005年12月16日 (販売名変更による)

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

再審査結果通知年月日：2004年9月9日

『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

11. 再審査期間

6年：1992年1月21日～1998年1月20日（再審査終了）

12.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。

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
キネダック錠 50mg	3999013F1231	3999013F1231	108856402	620003143

14.保険給付上の注意

薬価基準の一部改正等に伴う留意事項について

キネダック錠の適応は、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であるが、糖化ヘモグロビンが高値を示す場合に限定されること。

平成4年4月17日保険発第53号 厚生省保険局医療課長通知

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 堀田 饒 ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):421-430
- 2) 堀田 饒 ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):431-436
- 3) 堀田 饒 ほか：現代医療.1987;19(8):2587-2593
- 4) 中埜 幸治ほか：医学のあゆみ.1990;152(2):137-142
- 5) 社内資料：〈糖尿病性末梢神経障害〉臨床成績集計
- 6) 後藤 由夫ほか：医学のあゆみ.1990;152(6):405-416
- 7) 堀田 饒 ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ): 443-448
- 8) 小林 功 ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):525-531
- 9) 中埜 幸治ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):532-540
- 10) 石津 汪 ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):541-544
- 11) 社内資料：再審査結果の概要（2004年11月）
- 12) 寺島 宏 ほか：J.Pharmacol.Exp.Ther..1984;229(1):226-230
- 13) 寺島 宏 ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):1
- 14) 社内資料：アルドース還元酵素阻害作用
- 15) 会田 薫 ほか：ホルモンと臨床.1986;34(6):523-528
- 16) 吉川 隆一ほか：Metabolism.1984;33(3):212-214
- 17) 吉川 隆一ほか：Diabetologia.1983;24(4):290-292
- 18) 吉田 俊秀ほか：Diabetes.1987;36:6-13
- 19) 堀田 饒 ほか：Diabetologia.1985;28(3):176-180
- 20) 柿崎 正栄ほか：現代医療.1984;16(4):1274-1276
- 21) 浅野 次義ほか：糖尿病.1983;26(11):1105-1111
- 22) Kurata C. et al. : J.Nucl.Med..1997;38(11):1677-1680
- 23) 堀田 饒 ほか：糖尿病.1986;29(Suppl.1):22-25
- 24) 鬼頭 昭三ほか：Hiroshima J. Med.Sci..1986;35(2):109-115
- 25) 柴田 敏朗ほか：糖尿病.1998;41(6):423-431
- 26) 安田 斎 ほか：Diabetes.1989;38:832-838
- 27) 宮本 茂敏ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):98-108
- 28) 町井 浩司ほか：現代医療.1996;28(5):1273-1280
- 29) Nirogi R. et al. : J.Pharm.Biomed.Anal.2013;74:227-234
- 30) 宮本 茂敏ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):40-50
- 31) 宮本 茂敏ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):51-81
- 32) 宮本 茂敏ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):82-97
- 33) 社内資料：代謝に関する酵素（CYP分子種）
- 34) 社内資料：肝薬物代謝酵素系への影響
- 35) 社内資料：代謝物の薬理活性
- 36) 菅原 壮一ほか：第38回日本透析療法学会総会誌.1993:862
- 37) 林 良成ほか：現代医療.1996;28(増Ⅳ):3241-3244
- 38) 林 昭夫ほか：糖尿病.1992;35(10):819-824

- 39) 柴田 邦治ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):11-39
- 40) 藤田 常夫ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):109-116
- 41) 藤田 常夫ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):117-124
- 42) 石村 勝正ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):125-136
- 43) 藤田 常夫ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):137-161
- 44) 石村 勝正ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):162-231
- 45) 藤田 常夫ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):232-295
- 46) 石村 勝正ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):296-366
- 47) 社内資料：変異原性試験
- 48) 社内資料：がん原性試験
- 49) 藤田 常夫ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):367-376
- 50) 中川 博司ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):377-411
- 51) 中川 博司ほか：現代医療.1987;19(8):2594-2617
- 52) 藤田 常夫ほか：現代医療.1986;18(増Ⅲ):412-420
- 53) 社内資料：抗原性試験

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

X III. 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

(1)粉砕

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

2. その他の関連資料