2025年6月改訂（第3版）
＊2024年5月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873999

アルドース還元酵素阻害剤

処方箋医薬品[注)]

日本薬局方　エパルレスタット錠

エパルレスタット錠50mg「杏林」

EPALRESTAT Tablets

承認番号	22900AMX00599000
販売開始	2005年7月

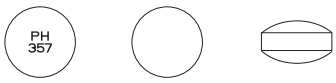
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分（1錠中）	日局エパルレスタット 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、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠
色調	白色
外形	
直径(mm)	6.6
厚さ(mm)	3.7
質量(mg)	120
識別コード	PH357

4. 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）

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。

6. 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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。[1)]

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。

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。

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。

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。

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］

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

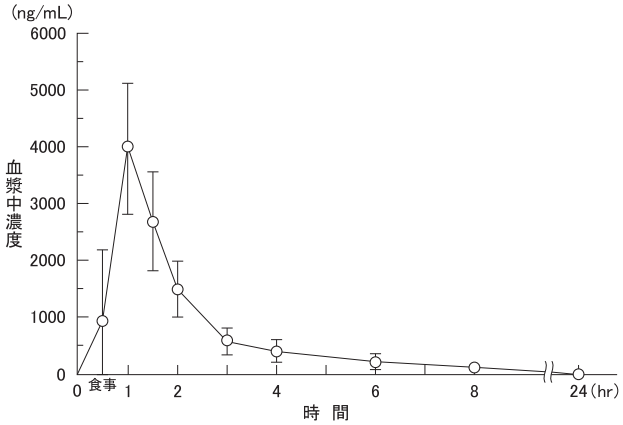
本剤の投与により、黄褐色又は赤色の着色尿があらわれることがある。本剤及び代謝物の影響による。［12.参照］

16. 薬物動態

16.1 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3.9μg/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0.37μg/mLとなる。[2)]



T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
1.05±0.16	3896±1132	6435±1018	1.844±0.387

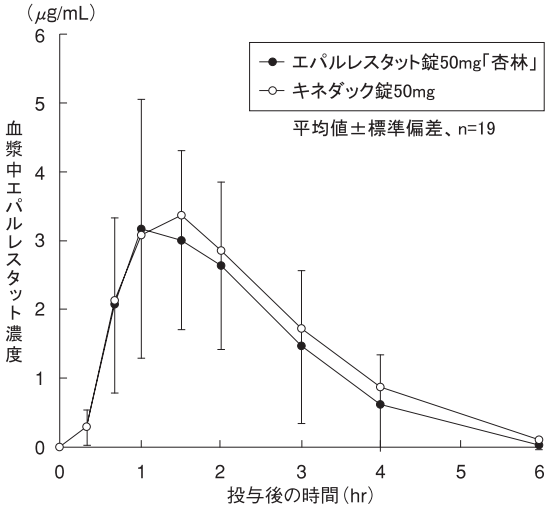
平均値±標準偏差

16.1.2 生物学的同等性試験

エパルレスタット錠50mg「杏林」とキネダック錠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)～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。[3]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-6} (μg・hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エパルレスタット錠50mg「杏林」	8.06 ±1.49	4.33 ±1.15	1.61 ±0.74	0.73 ±0.16
キネダック錠50mg	9.06 ±1.65	4.23 ±1.12	1.84 ±0.85	0.80 ±0.20

平均値±標準偏差、n＝19



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、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。

16.3 分布

ヒト血清に対する蛋白結合率は90.1%である（*in vitro*、平衡透析法）。[4]

16.5 排泄

尿中主要代謝物はベンゼン環が水酸化を受けた一水酸化体及び二水酸化体の硫酸抱合体である。[4]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内二重盲検比較試験

二重盲検比較試験においてエパルレスタット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。[5]

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。[5)～14)]

18. 薬効薬理

18.1 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。[15)、16)]

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$1.0～3.9×10^{-8}$Mである（*in vitro*）。[16)～18)]

(2) アルドース還元酵素以外の糖代謝系酵素に対しては10^{-5}Mでほとんど阻害作用を示さない（*in vitro*）。[16)]

(3) エ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。[16)、17)]

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。[19)、20)]

(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$1.5～5×10^{-6}$Mである（*in vitro*）。[16)、17)]

(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。[21)、22)]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。[23)]

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[21)]あるいは改善[22)]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。[23)]

(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。[24)]

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。[25)]

(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。[26)]

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。[25)]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。[27)]

(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。[28)]

18.2.6 神経血流に対する作用

ストレプトゾトシン糖尿病ラットの坐骨神経血管の血流を有意に改善し、虚血状態をあらわす坐骨神経内の乳酸含量の上昇を有意に抑制する。[29)]

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。[27)、29)]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エパルレスタット（Epalrestat）

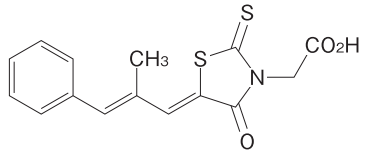
化学名：2-{(5*Z*)-5-[(2*E*)-2-Methyl-3-phenylprop-2-en-1-ylidene]-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl}acetic acid

分子式：$C_{15}H_{13}NO_3S_2$

分子量：319.40

性状　：黄色～橙色の結晶又は結晶性の粉末である。
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。
光により徐々に退色し、分解する。
結晶多形が認められる。

化学構造式：



融点：222～227℃

22. 包装

100錠［10錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1）宮本茂敏　他：現代医療.1986;8(増Ⅲ):40-50
2）町井浩司　他：現代医療.1996;28:1273-1280
3）キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
エパルレスタット錠50mg「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料
4）宮本茂敏　他：現代医療.1986;18(増Ⅲ):82-97
5）後藤由夫　他：医学のあゆみ.1990;152:405-416
6）後藤由夫　他：現代医療.1986;18(増Ⅲ):449-466
7）森川秋月　他：現代医療.1986;18(増Ⅲ):467-470
8）鈴木将夫　他：現代医療.1986;18(増Ⅲ):437-442
9）上田幸生　他：現代医療.1986;18(増Ⅲ):471-475
10）中井継彦　他：現代医療.1986;18(増Ⅲ):476-479
11）原 信也　他：現代医療.1986;18(増Ⅲ):480-486
12）厨 直美　他：現代医療.1986;18(増Ⅲ):487-491
13）桑田隆志　他：現代医療.1986;18(増Ⅲ):492-496
14）杉本英克　他：現代医療.1986;18(増Ⅲ):497-502
15）第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店;2021:C-1003-1007
16）寺島 宏　他：現代医療.1986;18(増Ⅲ):1-10
17）Terashima H et al:J.Pharmacol.Exp.Ther.1984;229:226-230
18）川村雅範　他：有機合成化学協会誌.1997;55(7):651-657
19）中埜幸治　他：医学のあゆみ.1990;152:137-142
20）堀田　饒　他：現代医療.1987;19(8):2587-2593
21）吉川隆一　他：Metabolism.1984;33:212-214
22）吉川隆一　他：Diabetologia.1983;24:290-292
23）堀田 饒　他：Diabetologia.1985;28:176-180
24）柿崎正栄　他：現代医療.1984;16:1274-1276
25）浅野次義　他：糖尿病.1983;26:1105-1111
26）吉田俊秀　他：Diabetes.1987;36:6-13
27）堀田 饒　他：糖尿病.1986;29(Suppl.1):22-25
28）鬼頭昭三　他：Hiroshima J.Med.Sci.1986;35:109-115
29）安田 斎　他：Diabetes.1989;38:832-838

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キョーリンリメディオ株式会社　学術部
〒920-0017　金沢市諸江町下丁287番地1
TEL 0120-960189
FAX 0120-189099

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キョーリンリメディオ株式会社
富山県南砺市井波885番地

＊26.2 販売元

杏林製薬株式会社
東京都千代田区大手町一丁目3番7号