

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

胃炎・潰瘍治療剤

アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン配合顆粒「クニヒロ」

Sodium Azulene Sulfonate・L-Glutamine Combination Granules「KUNIHIRO」

剤形	顆粒剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中 アズレンスルホン酸ナトリウム水和物(局外規) 3mg L-グルタミン(日局) 990mg 含有
一般名	和名：アズレンスルホン酸ナトリウム水和物, L-グルタミン 洋名：Sodium Azulen Sulfonate Hydrate, L - Glutamine
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：2010年1月15日 薬価基準収載年月日：2010年5月28日 発売年月日：2010年5月28日
製造・販売会社名	皇漢堂製薬株式会社
担当者の連絡先	TEL:
問い合わせ窓口	皇漢堂製薬株式会社 学術担当 TEL：0120-023-706 FAX：06-6482-7492 受付時間 平日9:00～17:00(土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.kokando.co.jp/medical_personnel.html

本IFは2024年3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)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性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、製薬企業の医薬品情報担当者(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1988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に審査・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、医薬品の適性使用のための情報、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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目19
1. 開発の経緯	1. 警告内容とその理由
2. 製品の治療学的特性	2. 禁忌内容とその理由
3. 製品の製剤学的特性	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5. 重要な基本的注意とその理由
6. RMP の概要	6. 特定の背景を有する患者に関する注意
II. 名称に関する項目2	7. 相互作用
1. 販売名	8. 副作用
2. 一般名	9. 臨床検査結果に及ぼす影響
3. 構造式又は示性式	10. 過量投与
4. 分子式及び分子量	11. 適用上の注意
5. 化学名(命名法)又は本質	12. その他の注意
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	IX. 非臨床試験に関する項目21
III. 有効成分に関する項目4	1. 薬理試験
1. 物理化学的性質	2. 毒性試験
2. 有効成分の各種条件下における安定性	X. 管理的事項に関する項目22
3. 有効成分の確認試験法、定量法	1. 規制区分
IV. 製剤に関する項目6	2. 有効期間
1. 剤型	3. 包装状態での貯法
2. 製剤の組成	4. 取扱い上の注意点
3. 添付溶解液の組成及び容量	5. 患者向け資材
4. 力価	6. 同一成分・同効薬
5. 混入する可能性のある夾雑物	7. 国際誕生年月日
6. 製剤の各種条件下における安定性	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
7. 調製法及び溶解後の安定性	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
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
9. 溶出性	11. 再審査期間
10. 容器・包装	12. 投与期間制限医薬品に関する情報
11. 別途提供される資材類	13. 各種コード
12. その他	14. 保険給付上の注意
V. 治療に関する項目13	XI. 文献24
1. 効能又は効果	1. 引用文献
2. 効能又は効果に関連する注意	2. その他の参考文献
3. 用法及び用量	XII. 参考資料25
4. 用法及び用量に関連する注意	1. 主な外国での発売状況
5. 臨床成績	2. 海外における臨床支援情報
VI. 薬効薬理に関する項目15	XIII. 備考26
1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	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
2. 薬理作用	2. その他の関連資料
VII. 薬物動態に関する項目16	
1. 血中濃度の推移	
2. 薬物速度論的パラメータ	
3. 母集団(ポピュレーション)解析	
4. 吸収	
5. 分布	
6. 代謝	
7. 排泄	
8. トランスポーターに関する情報	
9. 透析等による除去率	
10. 特定の背景を有する患者	
11. その他	

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アズレンスルホン酸ナトリウム・L - グルタミン配合顆粒「クニヒロ」は、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物とL - グルタミンを有効成分とする配合剤で、本邦では1969年に上市されている。

アズレンスルホン酸ナトリウム・L - グルタミン配合顆粒「クニヒロ」は、1g中にアズレンスルホン酸ナトリウム水和物を3mg及びL - グルタミンを990mg含有する製剤で、皇漢堂製薬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、加速試験、生物学的同等性試験を実施して、2010年1月に承認を取得、2010年5月に薬価基準収載された。

2. 製品の治療学的特性

- (1)本剤は、既存のアズレンスルホン酸ナトリウム・L - グルタミン配合顆粒と、効能・効果及び用法・用量は同一である。
- (2)胃粘膜局所の炎症に消炎効果を示すアズレンスルホン酸ナトリウム水和物に、潰瘍組織の保護・修復作用が期待されるL - グルタミンを配合した製剤である。
- (3)臨床的には、胃潰瘍、十二指腸潰瘍
- (4)胃炎における自覚症状及び他覚所見の改善に有用性が認められている。
- (5)副作用として、悪心及び嘔吐等の消化器症状、過敏症、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能障害、顔面潮紅があらわれることがある(頻度不明)。

3. 製品の製剤学的特

該当資料なし

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
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

アズレンスルホン酸ナトリウム・L - グルタミン配合顆粒「クニヒロ」

(2)洋名

Sodium Azulen Sulfonate・L - Glutamine Combination Granules「KUNIHIRO」

(3)名称の由来

「有効成分の一般的名称」+「剤形」+「屋号」

2. 一般名

(1)和名(命名法)

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物(JAN), L - グルタミン(JAN)

(2)洋名(命名法)

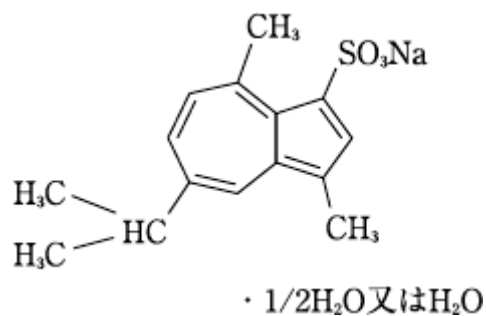
Sodium Azulen Sulfonate Hydrate(JAN),L - Glutamine(JAN)

(3)ステム

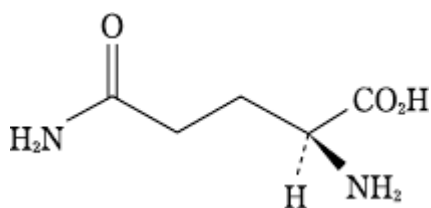
不明

3. 構造式又は示性式

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物



L-グルタミン



4. 分子式及び分子量

分子式 :アズレンスルホン酸ナトリウム水和物:C₁₅H₁₇NaO₃S · 1/2H₂O 又は H₂O

L - グルタミン :C₅H₁₀N₂O₃

分子量 :アズレンスルホン酸ナトリウム水和物: 309.36 又は 318.36

L - グルタミン :146.14

5. 化学名(命名法)

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物

Sodium 1,4-dimethyl-7-isopropylazulene-3-sulfonate hemihydrate or hydrate(IUPAC)

L-グルタミン

(2S)-2,5-Diamino-5-oxopentanoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名 : 水溶性アズレン、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム水和物

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物

暗青色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。

L-グルタミン

白色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかに特異な味がある。

(2) 溶解性

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物:

メタノールにやや溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、無水酢酸、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。

L-グルタミン:

ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)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

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物: 該当資料なし

L-グルタミン: 185~186°C

(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

1) アズレンスルホン酸ナトリウム水和物

- ・吸光度 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (568nm) : 19.85~20.65 (乾燥後、0.02 g、pH7.0 リン酸塩緩衝液、100mL)
- ・水溶液 (1→200) の pH は6.0~9.0 である。

2) L-グルタミン

- ・旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +6.3~+7.3°
- ・本品の水溶液 (1→50) のpHは4.5~6.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物: 光によって変化する。

L-グルタミン: 該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) アズレンスルホン酸ナトリウム水和物

- 1) スルホン酸基の沈殿反応
- 2) スルホン酸塩の呈色反応
- 3) 紫外可視吸光度測定法

(2) L-グルタミン

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

(1) アズレンスルホン酸ナトリウム水和物

電位差滴定法

(2) L-グルタミン

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

1) 区別 : 顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

1) 性状 : 青紫色

2) 規格 : 1g中 局外規 アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 3mg
日本薬局方 L-グルタミン 990mg

(3) 識別コード

KSK222 (分包)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

販売名	アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン配合顆粒「クニヒロ」
有効成分 (1g中)	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 3mg、 日本薬局方 L-グルタミン 990mg
添加物	メチルセルロース、ヒプロメロース、炭酸水素ナトリウム

(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

加速試験

分包品及びバラ包装品は、加速条件下で6ヶ月間安定であり、終包装形態で保存すれば室温で市場流通期間中少なくとも3年間は品質の安定な製剤であると推定された¹⁾。

	保存条件	包装形態	試験項目	結果
加速試験	40±1℃ 75±5%RH 6ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> ・分包品 セロハンポリエチレンフィルムにて分包包装 ・バラ包装品 ポリエチレン袋にて大袋包装 	<ul style="list-style-type: none"> ・性状 ・確認試験 ・製剤均一性(分包品のみ) ・溶出性 ・含量 	いずれの試験項目とも規格に適合し、変化は認められなかった。

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(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

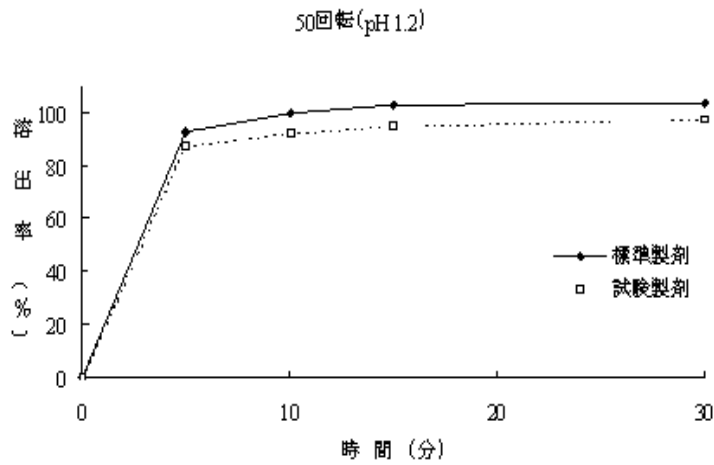
- ・公的溶出試験への適合性

局外規第三部アズレンスルホン酸ナトリウム 3mg/g・L-グルタミン 990mg/g 顆粒に従い試験するとき、アズレンスルホン酸ナトリウムは 30 分以内に 85%以上溶出し、L-グルタミンは 30 分以内に 80%以上溶出し、溶出規格に適合していることが確認されている。²⁾

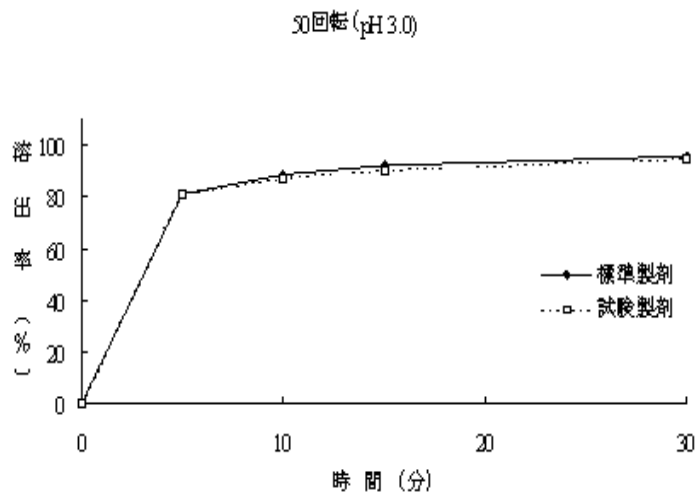
・本剤と標準製剤との溶出挙動

(1)アズレンスルホン酸ナトリウム

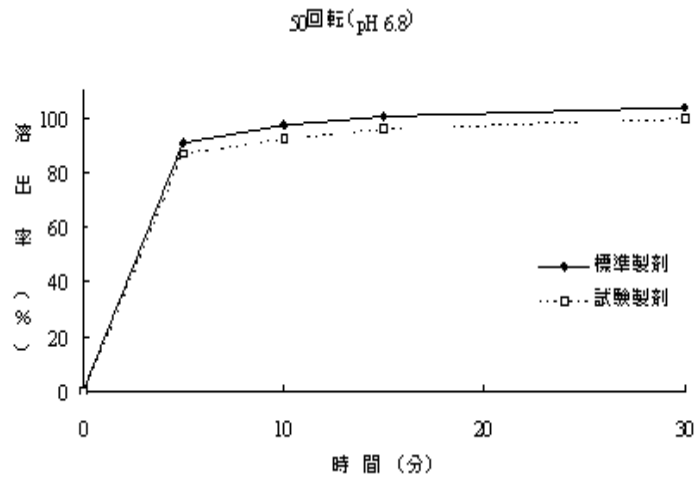
1)条件1(パドル法, 50回転, pH 1.2)における試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線



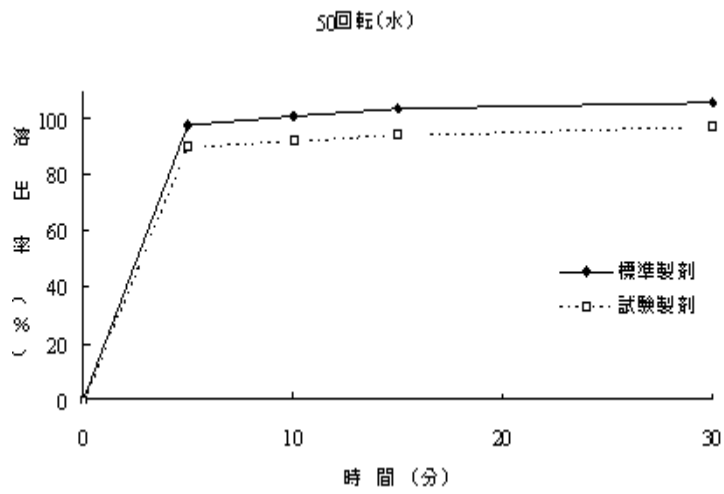
2)条件2(パドル法, 50回転, pH 3.0)における試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線



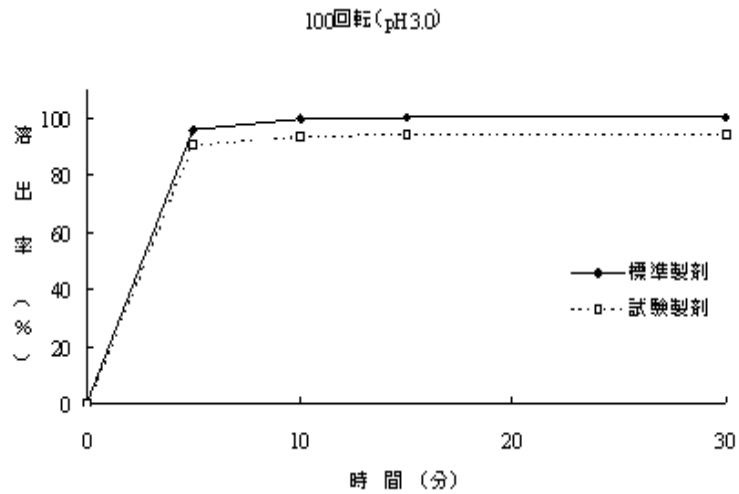
3)条件3(パドル法, 50回転, pH 6.8)における試験製剤と標準製剤の平均溶出曲



4) 条件 4 (パドル法, 50 回転, 水) における試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線

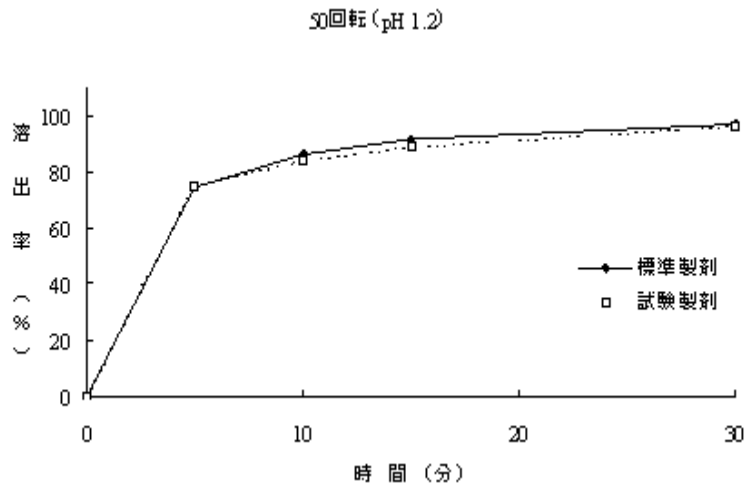


5) 条件 5 (パドル法, 100 回転, pH 3.0) における試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線

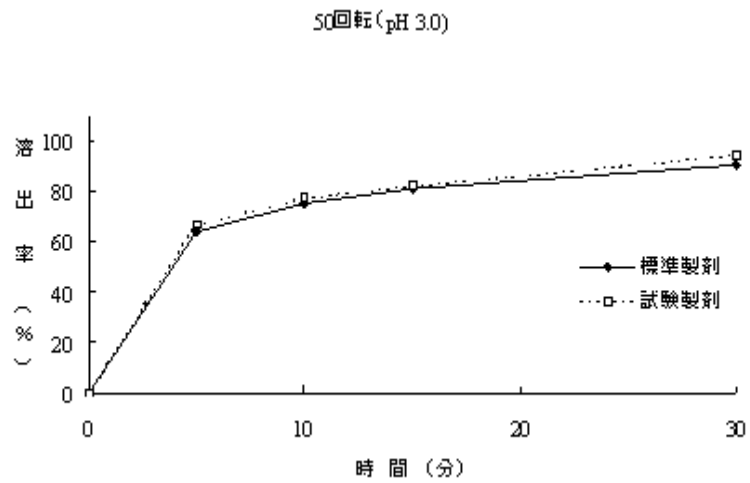


(2) L-グルタミン

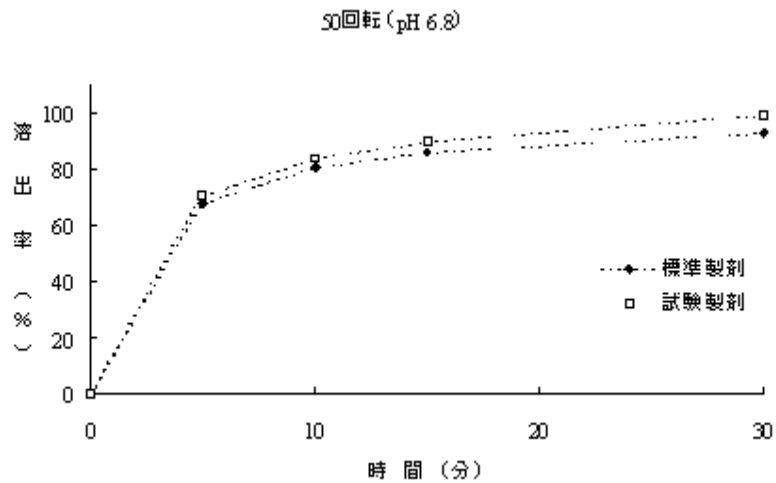
1) 条件1(パドル法, 50回転, pH1.2)における試験製剤と標準製剤の溶出率(%)



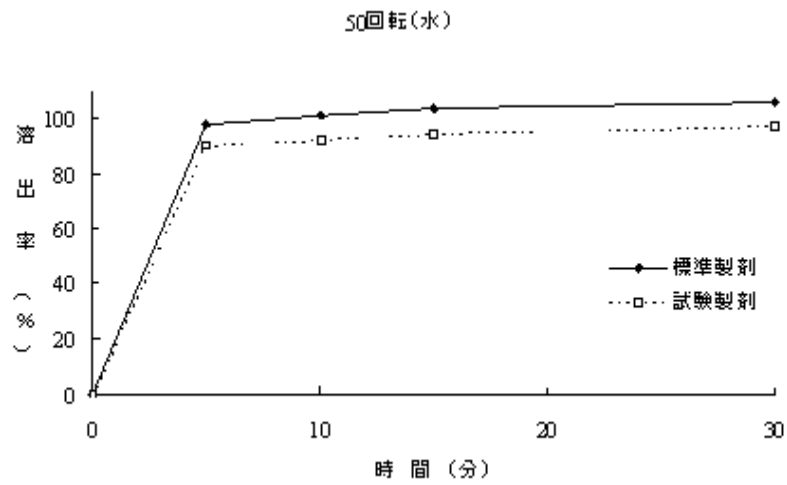
2) 条件2(パドル法, 50回転, pH3.0)における試験製剤と標準製剤の溶出率(%)



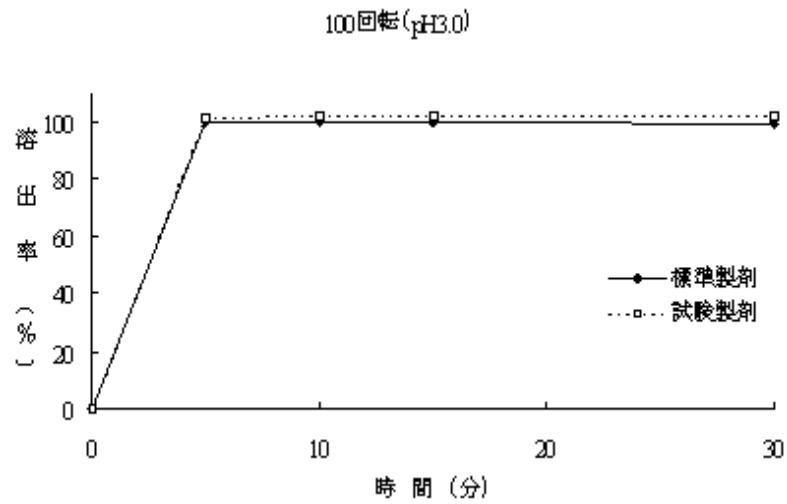
3) 条件3(パドル法, 50回転, pH6.8)における試験製剤と標準製剤の溶出率(%)



4) 条件 4(パドル法, 50 回転, 水)における試験製剤と標準製剤の溶出率(%)



5) 条件 5(パドル法, 100 回転, pH3.0)における試験製剤と標準製剤の溶出率(%)



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

バラ :500g

分包 :400g(0.67g×3×20×10 枚)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

バラ製品 :アルミラミネート(袋)

分包製品 :アルミラミネートフィルム、ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

下記疾患における自覚症状及び他覚所見の改善
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常成人 1 日 1.5～2.0g を 3～4 回に分割経口投与する。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. (4) 検証的試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

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

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. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)

アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン配合顆粒は、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、L-グルタミンの単独投与群に比べ、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の患者を対象とした二重盲検比較試験においてその有用性が認められている。

試験に用いた薬剤は以下の3剤である。

- ・本剤 M: 1g 中、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 3mg 及び L-グルタミン 990mg 含有
- ・対照薬 A: 1g 中、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 3mg 含有
- ・対照薬 G: 1g 中、L-グルタミン 990mg 含有

(1) 胃炎に対する効果

慢性胃炎に対する本剤 M 群の自覚症状の総合改善率(有効以上)は、7 日目で 84.3%(140/166 例)、また、自覚症状の総合改善率と安全性を総合的に判断した有用性(有用以上)は、84.9%(141/166 例)と、他の 2 群に比べ有意に優れた効果を示した³⁾。

(2) 胃潰瘍に対する効果

本剤 M 群の内視鏡判定(著明改善以上)は 61.5%(8/13 例)と、他の 2 群に比べ有意に優れた効果を示した。また、自覚症状の改善率(有効以上)は 84.6%(11/13 例)と、対照薬 G 群に比べ有意に優れた効果を示した⁴⁾。

(3) 十二指腸潰瘍に対する効果

本剤 M 群の外来患者における自覚症状の項目別改善度(消失率)は 8 週目で 85.3%(58/68 例)、また、内視鏡判定(略治以上)は 50.0%(9/18 例)と、対照薬 G 群に比べ有意に優れた効果を示した⁵⁾。

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

該当資料なし

VI. 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

エグアレンナトリウム水和物、テプレノン、スクラスファート水和物、エカベトナトリウム水和物、レバミピド、セトラキサート塩酸塩等

注意:関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された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

18.1 作用機序

18.1.1 抗炎症効果

ア本剤の配合成分であるアズレンスルホン酸ナトリウム水和物は、炎症性粘膜に直接的に作用し、各種胃炎に効果を発揮するばかりでなく、胃炎・潰瘍の合併症に効果を発揮する⁶⁾。

18.1.2 組織修復促進作用

(1)ラットにおいて、NSAIDsによる胃粘膜内のヘキソサミン含量の減少を抑制する⁷⁾。

(2)イヌにおいて、L-グルタミンは胃粘膜上皮の構成成分であるヘキソサミンの生合成に関与している⁸⁾。

また、L-グルタミンはグルコサミンの生成を促進する⁹⁾(in vitro)。

18.1.3 血管新生促進作用

ラット酢酸潰瘍モデルにおいて、潰瘍底の血管新生を促進する¹⁰⁾。

18.1.4 ペプシノゲン量減少作用

ラットにおいて、本剤投与により胃粘膜内ペプシノゲン量を対照に比して pH2.0 で約 75%、pH3.5 で約 78%に減少させた¹¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 実験病態モデル

18.2.1 胃粘膜損傷モデルに対する抑制作用

ラットを用いた各種胃粘膜損傷物質(タウロコール酸・塩酸、タウロコール酸・セロトニン、無水エタノール、アンモニア、アスピリン、インドメタシン及びジクロフェナク等)による胃粘膜障害を抑制する^{7)、12)、13)、14)}。

18.2.2 潰瘍治癒促進作用

ラットを用いた酢酸による胃・十二指腸の潰瘍モデルにおいて、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物+L-グルタミンの併用投与群は、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、L-グルタミンの各単独投与群に対して有意な治癒促進作用を認めた。また、ラットを用いた潰瘍の治癒遅延モデルに対して抑制作用を示す^{10)、15)}。

(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

1) 単回投与(生物学的同等性試験)

該当資料なし

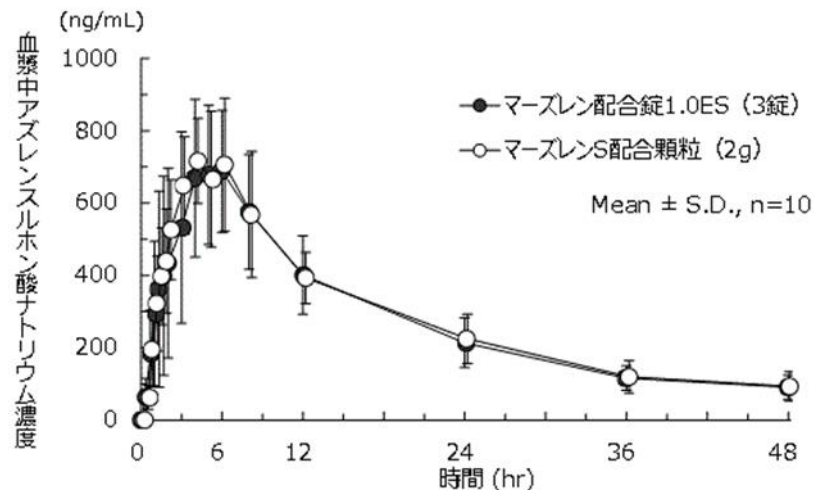
2) 生物学的同等性試験

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン配合顆粒「クニヒロ」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 2g (アズレンスルホン酸ナトリウム水和物として 6mg) を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、Cmax) につい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¹⁶⁾。



マーズレン配合錠 1.0ES (3錠) 又はマーズレン S 配合顆粒 (2g) 経口投与後の血漿中アズレンスルホン酸ナトリウム濃度推移

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン配合顆粒「クニヒロ」(2g)	9556.7 ±2258.5	591.4 ±170.1	4.5±1.7	17.0±3.1
マーズレン S 配合顆粒 (2g)	10464.7 ±2865.4	630.1 ±179.5	4.0±1.7	16.9±3.3

(Mean±S.D., n=44)

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。注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常成人 1日 1.5～2.0g を 3～4回 に分割経口投与する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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)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
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
- (6)血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

- (1)代謝部位及び代謝経路
該当資料なし
- (2)代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率
本剤は、プロプラノロール、イミプラミン、ジアゼパム、ワルファリンを基質としてチトクローム P450への影響を調べた結果、チトクローム P450 へ影響を及ぼさなかった(in vitro)¹⁷⁾。

(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

該当資料なし

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

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

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)

これまでに、妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。

(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。

(解説)

これまでに、妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。

(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)

これまでに、低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し、副作用の発現が増加したり、副作

用の症状が重症化する傾向があるため、患者の状態を観察しながら減量するなど注意すること。

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

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症			発疹、蕁麻疹、掻痒感
肝 臓			AST、ALT、LDH、Al-P、 γ -GTP上昇等の肝機能障害
消 化 器	悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛、膨満感	嘔気、胃部不快感	
そ の 他	顔面紅潮		

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

設定されていない

(3) その他の薬理試験

設定されていない

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:該当しない
有効成分: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

<p>20. 取扱い上の注意 20.1 開封後は光を遮り、直射日光や高温を避けて保存すること。 20.2 多少の色調幅があるが、成分等に影響はない。</p>

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:なし
くすりのしおり:あり
その他の患者向け資材:なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:マーズレン-S配合顆粒、マナミン GA 配合顆粒
同効薬:エグアレンナトリウム水和物、テプレノン、スクラスファート水和物、エカベトナトリウム水和物、レバミピド、セトラキ
サート塩酸塩 等

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

製造承認年月日:2010年1月15日
承認番号:22200AMX00129000
薬価基準収載年月日:2010年5月28日
販売開始年月日:2010年5月28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

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	容量	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(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アズレンスルホン酸ナトリウム ・L-グルタミン配合顆粒 「クニヒロ」	0.67g × 600包	2329122D1465	2329122D1465	1198171010101	621981701
	バラ500g			1198171010201	

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験)
- 2) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料(溶出性試験)
- 3) 三好秋馬ほか:内科宝函.1982;29(5):297-332.
- 4) 関口利和ほか:基礎と臨床.1977;11(2):679-686.
- 5) 小林節雄ほか:新薬と臨床.1981;30(11):1855-1873.
- 6) 中沢三郎ほか:診療と新薬.1974;11(9):1839-1849.
- 7) 内藤俊一ほか:薬理と治療.1984;12(1):183-186.
- 8) Martinson EE, et al.:Biokhimiia.1962;27(3):437-441.
- 9) Leloir LF, et al.:Biochim.Biophys.Acta.1953;12:15-22.
- 10) 林啓一郎ほか:薬理と治療.1998;26(4):465-473.
- 11) 川村武ほか:基礎と臨床.1985;19(13):6443-6446.
- 12) 川村武ほか:基礎と臨床.1985;19(10):5195-5199.
- 13) 堀裕子ほか:薬理と治療.1994;22(9):3777-3783.
- 14) 堀裕子ほか:薬理と治療.1994;22(10):4305-4313.
- 15) 岡部進ほか:応用薬理.1975;9(1):31-37.
- 16) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)
- 17) 佐藤正雄ほか:薬理と治療.1998;26(4):481-484.

2. その他の参考資料

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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。

注)「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するQ&A について(その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

(1) 無包装状態での製剤安定性

該当資料なし

(2) 粉碎後の安定性

該当資料なし

(3) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本試験は「内服薬経管投与ハンドブック第3版」(株)じほう;監修 藤島一郎、執筆 倉田なおみ)を参考にして実施した。

1) 崩壊懸濁試験

- ① シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてピストンを戻す。
- ② 約 55 °C に設定した温湯を約 20 mL 採取し、シリンジの筒先をキャップで閉じ、横にした状態で 5 分間放置する。
- ③ シリンジを手で 水平状態から 90 度 15 往復横転させ、崩壊・懸濁の状況を目視で確認する。
- ④ 崩壊していることが確認されれば 2) 通過性試験の手順へ進む。

崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば 2) 通過性試験の手順へ進む。
崩壊しない場合は、⑤の操作へ進む。

- ⑤ 錠剤の場合、1 錠を軽く破壊したものについて①～④の作業を行う。

この時点にて崩壊・懸濁しない場合、本試験を中止し、簡易懸濁不適とする。

○:投与可能

△:チューブを閉塞する危険性のある崩壊状況

×:投与困難

2) 通過性試験

- ① シリンジからキャップを取り外し、経管チューブに取り付け、1) の試験で得られた懸濁液を流速約 2～3 mL / 秒で注入し、その通過性を確認する。
- ② 懸濁液を経管チューブ内に全て押し込んだ後、さらに水 40 mL を同じシリンジで採取し、経管チューブ内を洗いこむ。
- ③ 洗いこみ後のチューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物がなければ通過性に問題なしとする。

○:残存物なくチューブ通過

△:残存物がわずかにあるがチューブを通過

×:閉塞してチューブを通過しない

2) 試験結果

製品名	規格	簡易懸濁試験				通過性試験 使用経管チューブ:8 Fr.
		未粉碎		粉碎		
		5分	10分	5分	10分	
アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン配合顆粒「クニヒロ」	3 mg / 990mg	○	—	—	—	○

上記内容は、本剤の懸濁性及び経管チューブ通過性を検討した結果を示した資料であり、簡易懸濁法により調製された本剤の臨床上の有効性・安全性の評価は行っておりません。

本剤を簡易懸濁して経管投与される場合は、医療機関の先生方の責任のもとに実施して頂きますよう

お願いいたします。

2. その他の関連資料

該当資料なし

アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン配合顆粒「クニヒロ」

製造販売元

皇漢堂製薬株式会社

兵庫県尼崎市長洲本通 2 丁目 8 番 27 号