

胃炎・消化性潰瘍治療剤

アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン配合顆粒

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」

承認番号 22200AMX00129000

販売開始年月 2010年5月

【貯法】：遮光密閉容器にて室温保存

【有効期間】：3年

3. 組成・性状

3.1 組成

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 L-グルタミン（日局）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

3.2 製剤の性状

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」
剤形 色調・性状	青紫色の顆粒
識別コード	KSK222 (0.67g分包)

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

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。

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。

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。

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。

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。

11.2 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、そう痒感
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		

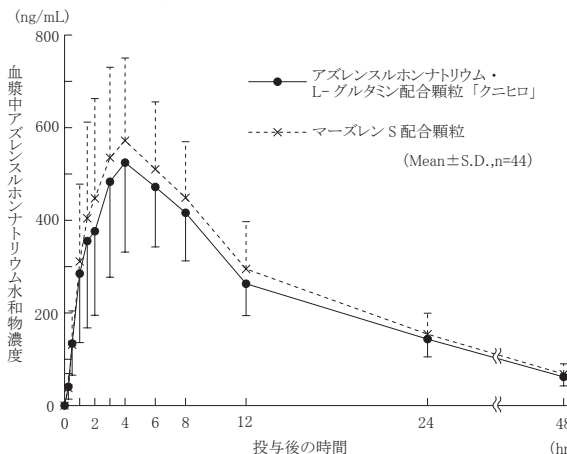
16. 薬物動態

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」とマーズレンS配合顆粒を、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下单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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。



血漿中アズレンスルホン酸ナトリウム水和物濃度の推移
薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-48hr} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (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、 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。

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。

16.4 代謝

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²⁾ (*in vitro*)。

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群の外來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⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 抗炎症効果

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⁾。

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)-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)}。

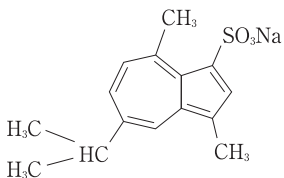
19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 アズレンスルホン酸ナトリウム水和物

一般名：アズレンスルホン酸ナトリウム水和物
(Sodium Azulene Sulfonate Hydrate)

化学名：Sodium 1,4-dimethyl-7-isopropylazulene-3-sulfonate hemihydrate or hydrate

化学構造式：



・1/2H₂O又はH₂O

分子式：C₁₅H₁₇NaO₃S・1/2H₂O 又は H₂O

分子量：309.36 又は 318.36

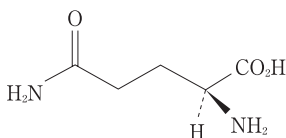
性状：暗青色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。メタノールにやや溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、無水酢酸、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。光により変化し、水溶液（1→200）のpHは6.0～9.0である。

19.2 L-グルタミン

一般名：L-グルタミン (L-Glutamine)

化学名：(2S)-2,5-Diamino-5-oxopentanoic acid

化学構造式：



分子式：C₅H₁₀N₂O₃

分子量：146.14

性状：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。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。

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。

22. 包装

分包：0.67g×600包(0.67g×3×20×10枚)

バラ：500g

23. 主要文献

- 1) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料
- 2) 佐藤正雄ほか：薬理と治療. 1998;26(4):481-484.
- 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):465-472.
- 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.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

皇漢堂製薬株式会社 学術担当

〒660-0803 兵庫県尼崎市長洲本通2丁目8番27号

TEL 0120-023706

FAX 06-6482-7492

受付時間 平日 9時～17時（土、日、祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

製造販売元

皇漢堂製薬株式会社

〒660-0803 兵庫県尼崎市長洲本通2丁目8番27号