

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

胃潰瘍治療剤
処方箋医薬品^{注)}
エグアレンナトリウム水和物製剤

アズロキサ錠[®]15mg
アズロキサ顆粒[®]2.5%

AZULOXA[®] Tablets 15mg
AZULOXA[®] Granules 2.5%

剤形	アズロキサ錠 15mg：フィルムコーティング錠 アズロキサ顆粒2.5%：顆粒剤		
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	アズロキサ錠 15mg：1 錠中、エグアレンナトリウム水和物 15mg 含有 アズロキサ顆粒2.5%：1g 中、エグアレンナトリウム水和物25mg含有		
一般名	和名：エグアレンナトリウム水和物 洋名：Egualen Sodium Hydrate		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		アズロキサ錠 15mg	アズロキサ顆粒 2.5%
	製造販売承認年月日	2011 年 1 月 14 日	2009 年 6 月 19 日 （販売名変更による）
	薬価基準収載年月日	2011 年 6 月 24 日	2009 年 9 月 25 日 （販売名変更による）
	販売開始年月日	2011 年 7 月 20 日	2000 年 12 月 25 日 （販売名変更前）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：寿製薬株式会社		
医薬品情報担当者の 連絡先			
問い合わせ窓口	寿製薬株式会社 くすり相談窓口 フリーコール：0120-996-156 FAX：0268-82-2215 受付時間：9 時～12 時、13 時～17 時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページ URL: https://www.kotobuki-pharm.co.jp/		

本 IF は 2023 年 4 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
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。

医薬品インタビューフォーム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。

目 次

I. 概要に関する項目	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
1. 開発の経緯	1	2. 薬理作用	13
2. 製品の治療学的特性	1		
3. 製品の製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	16
6. RMP の概要	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
		4. 吸収	17
II. 名称に関する項目	3	5. 分布	17
1. 販売名	3	6. 代謝	18
2. 一般名	3	7. 排泄	19
3. 構造式又は示性式	3	8. トランスポーターに関する情報	19
4. 分子式及び分子量	3	9. 透析等による除去率	19
5. 化学名（命名法）又は本質	3	10. 特定の背景を有する患者	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	11. その他	19
III. 有効成分に関する項目	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
1. 物理化学的性質	4	1. 警告内容とその理由	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	2. 禁忌内容とその理由	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
		4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
IV. 製剤に関する項目	6	5. 重要な基本的注意とその理由	20
1. 剤形	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
2. 製剤の組成	6	7. 相互作用	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	8. 副作用	21
4. 力価	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	10. 過量投与	22
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	11. 適用上の注意	22
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	12. その他の注意	22
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8		
9. 溶出性	9	IX. 非臨床試験に関する項目	23
10. 容器・包装	9	1. 薬理試験	23
11. 別途提供される資材類	9	2. 毒性試験	23
12. その他	9		
		X. 管理的事項に関する項目	25
V. 治療に関する項目	10	1. 規制区分	25
1. 効能又は効果	10	2. 有効期間	25
2. 効能又は効果に関連する注意	10	3. 包装状態での貯法	25
3. 用法及び用量	10	4. 取扱い上の注意	25
4. 用法及び用量に関連する注意	11	5. 患者向け資材	25
5. 臨床成績	11	6. 同一成分・同効薬	25
VI. 薬効薬理に関する項目	13	7. 国際誕生年月日	25

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.....	25
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	26
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	26
11. 再審査期間	26
12. 投薬期間制限に関する情報	26
13. 各種コード.....	26
14. 保険給付上の注意	26
 XI. 文献.....	27
1. 引用文献	27
2. その他の参考資料	28
 XII. 参考資料.....	29
1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29
 XIII. 備考	30
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	30
2. その他の関連資料	32

略語一覧

略語	省略していない名称: 日本語名
Al-P	alkaline phosphatase: アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ (=GTP)
AST	aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT)
AUC _t	area under the plasma concentration-time curve to the time of last observation: 最終サンプリング時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
b-FGF	basic fibroblast growth factor: 塩基性線維芽細胞増殖因子
BUN	blood ure nitrogen: 血中尿素窒素
C _{max}	maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450: (肝薬物代謝酵素) チトクローム P450
INN	International Nonproprietary Name: 医薬品国際一般的名称
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry: 国際純正応用化学連合
JAN	Japanese accepted names: 日本医薬品一般名称
k _a	absorption rate constant: 吸収速度定数
k _{el}	terminal elimination rate constant: 終末相消失速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry: 液体クロマトグラフ - タンデム型質量分析計
LD ₅₀	lethal dose 50%: 50%致死量
PTP	press-through package: プレススルー包装
RH	relative humidity: 相対湿度
RMP	risk management plan: 医薬品リスク管理計画
rpm	revolutions per minute: 毎分回転数
S.D.	standard deviation: 標準偏差
t _{1/2}	terminal elimination half-life: 終末相消失半減期
T _{max}	time to reach maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度到達時間
TXA ₂	thromboxane A ₂ : トロンボキサン A ₂
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase: ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

「アズロキサ®顆粒 2.5%」、「アズロキサ®錠 15mg」は、寿製薬株式会社で合成、開発した新しい胃潰瘍治療剤である。

従来よりアズレン化合物は抗ペプシン作用、抗炎症作用、ヒスタミン遊離抑制作用を有していることが知られており、広く国内外を含め使用されていた。しかしながら、光・熱に不安定という欠点も有していた。そこでこの優れた薬効と安全性を生かし、かつ光・熱に対する不安定性を改善する目的で一連のアズレン化合物の誘導体を合成してスクリーニングを行った結果、本剤の有効成分であるエグアレンナトリウム水和物を発見・開発するに至った。

胃潰瘍は Multi-Factorial Disease と言われ、多くの因子がその病因となっている。本剤は、新しいメカニズムである トロンボキサン A₂ (TXA₂) 拮抗作用、線維芽細胞増殖因子 (b-FGF) を介する潰瘍底の血管新生促進作用、胃粘膜血管の損傷保護作用、並びに酸分泌抑制剤併用時のような胃内 pH 上昇時においても損なわれない粘膜被覆保護作用等を有し、より多くの潰瘍生成因子に対して作用する抗潰瘍剤と考えられる。

臨床においても、アズロキサ顆粒 2.5%と H₂ 受容体拮抗薬であるシメチジンとの併用投与により高い有効性と安全性が認められ、1999 年 3 月に製造販売承認を得た。2008 年 11 月に製造販売承認事項一部変更承認を得て、効能・効果が「胃潰瘍における H₂ 受容体拮抗薬との併用療法」に変更された。

寿製薬株式会社により市販後使用成績調査が実施され、2010 年 3 月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得ている。

アズロキサ錠 15mg は、アズロキサ顆粒の有する作用を有し苦味を気にせず服用可能とするため、また剤形追加により一包化等の利便性を高めるため、寿製薬株式会社が 2011 年 1 月 14 日に製造販売承認を取得し、2011 年 6 月 24 日に薬価基準収載された製品である。

2. 製品の治療学的特性

- (1) H₂ 受容体拮抗薬であるシメチジンと併用することにより、高い治癒率と再発予防効果が臨床で実証された。
- (2) pH に依存しない潰瘍部位の被覆保護作用を示し、抗ペプシン作用、防御因子増強作用とともに胃潰瘍の治癒を促進する。
- (3) 優れた抗炎症作用を示すアズレンを基本骨格に持つ新規アズレン化合物である。
- (4) 自覚症状の早期改善に優れた効果を示す。
- (5) 服薬コンプライアンスの良い 1 日 2 回投与である。
- (6) 自他覚的副作用発現率は 0.4% (2/498 例) であり、内訳は口渇感 (0.2%) 及び口唇乾燥感 (0.2%) であった。副作用としての臨床検査値異常は、総ビリルビン値上昇 1.1% (1/94 例)、ALT 上昇 0.9% (3/339 例)、AST 上昇 0.6% (2/339 例)、γ-GTP 上昇 0.6% (2/316 例)、Al-P 上昇 0.3% (1/335 例) であった。シメチジンとの併用による重篤な副作用や相互作用は見られていない。(承認時)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

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

アズロキサ[®]錠 15mgアズロキサ[®]顆粒 2.5%

(2) 洋名

AZULOXA[®] Tablets 15mgAZULOXA[®] Granules 2.5%

(3) 名称の由来

Azulene (アズレン) 化合物であり、新たな薬理作用としてトロンボキサン A₂ (TXA₂) 拮抗作用を持つことより、「アズロキサ」と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エグアレンナトリウム水和物 (JAN)

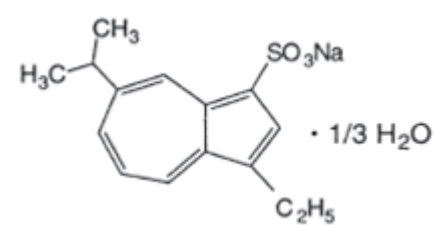
(2) 洋名 (命名法)

Egualen Sodium Hydrate (JAN, INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₅H₁₇NaO₃S · 1/3 H₂O

分子量: 306.35

5. 化学名 (命名法) 又は本質

Sodium 3-ethyl-7-isopropyl-1-azulenesulfonate · 1/3 hydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分番号: KT1-32 (顆粒剤)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

エグアレンナトリウム水和物は青色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味は苦い。

(2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、クロロホルムに極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。

表 III-1 エグアレンナトリウム水和物の各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

溶 媒	本品 1g を溶かすのに要する 溶媒量 (mL)	日局の表現
水	1.8	溶けやすい
メタノール	3.2	溶けやすい
無水エタノール	13	やや溶けやすい
アセトン	50	やや溶けにくい
クロロホルム	2,170	極めて溶けにくい
エーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない
n-ヘキサン	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25℃、相対湿度 66～82%、7 日間保存の条件下では、約 1～3%の重量増加が認められた。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：151～158℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a=0.69$ (25℃)

(6) 分配係数

表 III-2 エグアレンナトリウム水和物の分配係数（1-オクタノール/水系、25℃）

pH	3	4	5	6	7	8	9
分配係数 (1-オクタノール/水系)	2.64	2.41	2.10	1.83	1.73	1.39	1.26

(7) その他の主な示性値

① 水溶液（1→100）の pH は 5.5～6.5 である。

② 結晶多形の有無：なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表 III-3 エグアレンナトリウム水和物の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果	
苛酷試験	温度	40℃、暗所	6 ヲ月	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし	
		60℃、暗所	6 ヲ月	褐色ガラスビン(密栓)	外観が濃青色に変化	
	湿度	40℃、75%RH、暗所	6 ヲ月	褐色ガラスビン(開栓)	外観が緑色に変化	
		40℃、82%RH、暗所	6 ヲ月	褐色ガラスビン(開栓)	外観が緑色に変化	
	光	室温、太陽光線	30 日	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし	
		室温、太陽光線	30 日	無色ガラスビン(密栓)	外観が濃青色に変化	
		室温、 白色蛍光灯(2000Lux)	30 日	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし	
		室温、 白色蛍光灯(2000Lux)	30 日	無色ガラスビン(密栓)	変化なし	
加速試験		40℃、75%RH、暗所	6 ヲ月	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし	
長期保存試験		室温、室内散乱光	39 ヲ月	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし	

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

- 1) 日局一般試験法「ナトリウム塩及び硫酸塩の定性反応」による。
- 2) 紫外可視吸光度測定法
- 3) 赤外吸収スペクトル法

(2) 定量法

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

〈アズロキサ錠 15mg〉

フィルムコーティング錠

〈アズロキサ顆粒 2.5%〉

顆粒

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		アズロキサ [®] 錠15mg	アズロキサ [®] 顆粒2.5%
色・剤形		淡青色のフィルムコーティング錠	青色の顆粒
外形	表面		-
	裏面		
	側面		
直径 (mm)		8	-
厚さ (mm)		約3.8	-
重量 (mg)		約183	-
識別コード		KO15	AZULOXA 0.6g (0.6g分包)

(3) 識別コード

「IV.1.(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(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	アズロキサ錠 15mg	アズロキサ顆粒 2.5%
有効成分	1錠中エグアレンナトリウム水和物 15mg	1g 中エグアレンナトリウム水和物 25mg
添加物	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ポビドン、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン	結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、その他2成分

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

製剤に混在する可能性のある夾雑物は有効成分の合成不純物及び分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈アズロキサ錠 15mg〉

1) 各種条件下における安定性¹⁾

表 IV-1 アズロキサ錠 15mg の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	温度	60℃、暗所	3 ヶ月	PTP/アルミ袋/紙箱	溶出率及び含量の低下、 類縁物質含量と硬度の増 加が認められた
				白色ポリエチレン製瓶（密 栓）	
	湿度	25℃、90%RH、暗所	3 ヶ月	PTP/アルミ袋/紙箱	変化なし
				白色ポリエチレン製瓶（密 栓）	変化なし
	光	積算照度 120 万 Lux・h の 曝光後、総近紫外線エネ ルギー200W・h/m ² を曝 光	-	無色透明フィルム	変化なし
				アルミ包装	変化なし
加速試験		40℃、75%RH、暗所	6 ヶ月	PTP 及びポリ瓶包装	変化なし
長期保存試験		25℃、60%RH	36 ヶ月	PTP 及びポリ瓶包装	変化なし

2) 無包装状態での安定性²⁾

湿度（25℃、75%RH、）の条件下において 3 ヶ月で溶出性の低下が認められたが、それ以外には無包装による変化は認められなかった（表 IV-2）。

表 IV-2 アズロキサ錠 15mg の無包装状態での安定性

① 温度に対する安定性試験 (40℃、3 ヶ月、密栓)

保存条件	外観	含量 (%) 注1)	硬度	溶出性 (%)
規格	淡青色の フィルムコーティング錠	95.0～105.0%	-	30分 75%以上
試験開始時	淡青色の フィルムコーティング錠	100.0	-	91.2 (87.4 - 97.9)
40℃、3 ヶ月	淡青色の フィルムコーティング錠	100.7	変化なし	98.3 (94.7 - 103.7)

② 湿度に対する安定性試験 (25℃、75%RH、3 ヶ月、開放)

保存条件	外観	含量 (%) 注2)	硬度	溶出性 (%)
規格	淡青色の フィルムコーティング錠	95.0～105.0%	-	30分 75%以上
試験開始時	淡青色の フィルムコーティング錠	100.0	-	91.2 (87.4 - 97.9)
25℃、75%RH、3 ヶ月	淡青色の フィルムコーティング錠	101.4	変化なし	85.3 (62.8 - 97.3) 注2)

③ 光に対する安定性試験 (曝光量 120 万 Lux・hr)

保存条件	外観	含量 (%) 注2)	硬度	溶出性 (%)
規格	淡青色の フィルムコーティング錠	95.0～105.0%	-	30分 75%以上
対照試料 (アルミ包装)	淡青色の フィルムコーティング錠	100.0	-	97.8 (86.9 - 101.8)
曝光量 120 万 Lux・hr	淡青色の フィルムコーティング錠	100.0	変化なし	96.0 (85.0 - 102.4)

注1：試験開始時を 100 とした残存率で示した。

注2：12 個中 2 個が 75%未満となったが、日局溶出試験規格に適合した。

〈アズロキサ顆粒 2.5%〉

表 IV-3 アズロキサ顆粒 2.5%の各種条件下における安定性³⁾

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	温度	40℃、暗所	6 ヶ月	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし
		60℃、暗所	6 ヶ月	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし
	湿度	40℃、75%RH、暗所	6 ヶ月	褐色ガラスビン(開栓)	わずかに吸湿あり
		40℃、82%RH、暗所	6 ヶ月	褐色ガラスビン(開栓)	わずかに吸湿あり
	光	室温、太陽光線	30 日	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし
		室温、太陽光線	30 日	無色ガラスビン(密栓)	白色の顆粒をわずかに認めた
		室温、白色蛍光灯(2000Lux)	30 日	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし
		室温、白色蛍光灯(2000Lux)	30 日	無色ガラスビン(密栓)	変化なし
加速試験	40℃、75%RH、暗所	6 ヶ月	ヒートシール及びバラ包装	変化なし	
長期保存試験	室温、室内散乱光	39 ヶ月	ヒートシール及びバラ包装	変化なし	

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)

〈アズロキサ顆粒 2.5%〉

アズロキサ顆粒 2.5%1 回常用量と他剤 1 回常用量を配合し、ヒートシール包装した後、30℃、92% RH、

遮光下で保存した。配合直後、2、3、7、14、28日後の配合物の外観(湿潤、液化、固化、変色等)及び異臭を観察した。

その結果、ほとんどの薬剤において 28 日間変化は見られなかった。4 品目で外観の変化、異臭が見られたが、これらの変化はアズロキサ顆粒と配合しない場合にも認められたことより、配合による変化ではないと考えられた⁴⁾。

(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

9. 溶出性

アズロキサ錠 15mg は、日本薬局方外医薬品規格エグアレンナトリウム水和物の基準に適合する。

アズロキサ顆粒 2.5%は、日本薬局方外医薬品規格第三部エグアレンナトリウム水和物 25mg/g 顆粒の溶出試験により試験を行うとき、これに適合する。

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

該当しない

(2) 包装

〈アズロキサ錠 15mg〉

(PTP) 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈アズロキサ顆粒 2.5%〉

(ヒートシール) 140 包 [0.6g (分包) × 4 × 7 × 5]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈アズロキサ錠 15mg〉

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

内 袋：ポリエチレンテレフタレート・アルミ箔・ポリエチレンからなるフィルム

外 箱：紙

〈アズロキサ顆粒 2.5%〉

ヒートシール包装：ポリエチレン、セロファンからなるフィルム

内 袋：ポリエチレン

外 箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 胃潰瘍における H₂ 受容体拮抗薬との併用療法

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

〈アズロキサ錠 15mg〉

通常、成人には H₂ 受容体拮抗薬に併用して、1 回 1 錠（エグアレンナトリウム水和物として 15mg）を 1 日 2 回（朝食後及び就寝前）経口投与する。

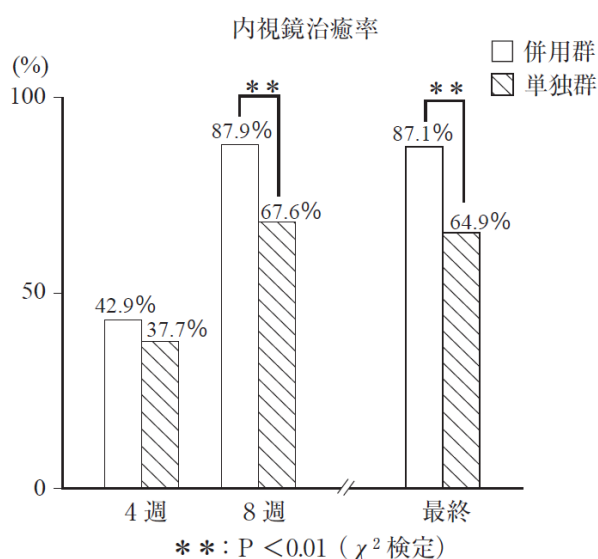
〈アズロキサ顆粒 2.5%〉

通常、成人には H₂ 受容体拮抗薬に併用して、1 回 0.6g（エグアレンナトリウム水和物として 15mg）を 1 日 2 回（朝食後及び就寝前）経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

投与前のステージが崎田・三輪の分類による A₁、A₂ ステージで、深さが中程度以上、大きさが中程度（10mm）以上の胃潰瘍患者を対象とした本剤（エグアレンナトリウム水和物として 1 回 15mg を 1 日 2 回投与）とシメチジン（1 回 400mg を 1 日 2 回投与）との 8 週間の併用投与の臨床試験 166 例において、最終内視鏡治癒率（8 週間の投薬が完了する前に治癒または投与中止となった症例も含む治癒率）は、併用群 87.1%（61/70 例）、シメチジン単独群 64.9%（48/74 例）であった。

8 週内視鏡治癒率は、併用群で 87.9%（58/66 例）、単独群で 67.6%（46/68 例）であった。また、有用性評価における「有用」以上の率は、併用群 91.7%（66/72 例）、シメチジン単独群 78.4%（58/74 例）であった。いずれも、併用により有意に高い値を示した⁵⁾。



〈参考〉

1) 本剤とシメチジンとの併用による胃潰瘍の再発予防効果を検討した。

本剤（15mg×2回/日）とシメチジン（400mg×2回/日）とを併用投与し治癒した胃潰瘍患者を対象に、本剤（15mg×2回/日）とシメチジン（200mg×2回/日）を12週間併用投与した場合の再発予防効果をみた結果、再発率は5.4%であった。これは、シメチジン（400mg×2回/日）を単独投与して治癒した胃潰瘍患者を対象にシメチジン（200mg×2回/日）を12週間投与した場合の再発率（12.1%）に比べ、低い再発率であった⁶⁾。

2) シメチジン(400mg×2回/日)を8週間投与しても未治癒であった胃潰瘍患者を対象に、本剤(15mg×2回/日)とシメチジン(400mg×2回/日)を8週間併用投与した結果、治癒率は50%であった⁷⁾。

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

健康成人男子6名に対して、本剤を10～30mg単回投与した結果、自他覚症状、理学的検査、血圧・脈拍数、心電図及び臨床検査所見に異常は認められなかった^{8),9)}。

健康成人男子6名に対して10mgを1日3回8日間投与した結果、「下痢」が2例、「AST(GOT)とALT(GPT)の上昇」が1例みられたが、いずれも軽度かつ一過性で重篤なものはなかった。

また、健康成人男子6名に対して30mgを1日2回で6日間投与した結果、単回投与と同様に安全性及び忍容性は良好と考えられた¹⁰⁾。

注) 本剤の胃潰瘍に対して承認されている用法及び用量は、「通常、H₂受容体拮抗薬に併用して、〈錠〉1回1錠または〈顆粒〉1回0.6g（エグアレンナトリウム水和物として1回15mg）を1日2回（朝食後及び就寝前）経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

胃潰瘍患者37例を対象に、本剤の1日量18mgの分2群（朝食後及び就寝前）及び分3群（毎食後）の2用法について、8週間投与による比較検討を行った。

その結果、有用性で良好な成績が得られ、かつ安全性にも問題がないと考えられたことから、よりコンプライアンスが高い1日2回投与とした¹¹⁾。

注) 本剤の胃潰瘍に対して承認されている用法及び用量は、「通常、H₂受容体拮抗薬に併用して、〈錠〉1回1錠または〈顆粒〉1回0.6g（エグアレンナトリウム水和物として1回15mg）を1日2回（朝食後及び就寝前）経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応探索試験

胃潰瘍患者188例を対象に、本剤の用法を1日2回投与（朝食後及び就寝前）として、18mg/日、24mg/日及び30mg/日の3群間で二重盲検群間比較試験を実施した。投与期間は8週間とした。その結果、早期よりの高い自他覚症状の改善がみられ副作用もみられなかったことより、本剤の胃潰瘍における用法・用量は「1回15mg、1日2回（朝食後及び就寝前）」が妥当であると判断された¹²⁾。

注) 本剤の胃潰瘍に対して承認されている用法及び用量は、「通常、H₂受容体拮抗薬に併用して、
〈錠〉1回1錠または〈顆粒〉1回0.6g（エグアレンナトリウム水和物として1回15mg）を1日
2回（朝食後及び就寝前）経口投与する。」である。

② 実薬対照比較試験

胃潰瘍患者 247 例を対象に、塩酸セトラキサートを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有用性が認められた¹³⁾。

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

胃潰瘍患者を対象に、本剤とシメチジンとの併用時の有効性と安全性を使用成績調査により評価した。その結果、有効性及び安全性に特段の対応が必要な問題点は認められなかった¹⁴⁾。

試 験 名	アズロキサ顆粒の使用成績調査
試 験 目 的	アズロキサ顆粒の使用実態下での安全性及び有効性の検討
調 査 方 式	中央登録方式
症 例 数	115例
調 査 期 間	1987年1月～1993年1月
安 全 性	115例中副作用は認められなかった
有 効 性	・内視鏡評価による治癒率（治癒以上）：92.9%（39/42例） ・自他覚症状総合改善率（改善以上）：69.6%（71/102例） ・有用率（有用以上）：78.4%（80/102例）

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

防御因子増強型抗潰瘍剤（ポラプレジンク、エカベトナトリウム、エンプロスチル、レバミピド 等）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) pHに依存しない胃粘膜の被覆保護作用

ラット酢酸潰瘍において、pH 非依存のかつ選択的に潰瘍部位に付着、結合し、潰瘍部位を被覆することにより直接保護する^{15), 16)}。

2) 血管新生作用

ラット酢酸潰瘍において、潰瘍部位の b-FGF（塩基性線維芽細胞増殖因子）増加作用により潰瘍底の血管新生を増加させ潰瘍の治癒を促進する。この b-FGF の増加作用は、主にペプシン等の蛋白分解酵素による b-FGF の不活性化の抑制作用による^{17), 18)}。

3) 胃酸分泌抑制剤との相乗作用

ラットの急性潰瘍モデルである幽門結紮アスピリン胃損傷並びに慢性潰瘍モデルである酢酸潰瘍において、胃酸分泌抑制剤との相乗作用を示す¹⁹⁾。

4) 創傷治癒促進作用

ハムスターにおいて、酢酸塗布及び熱ゴテ接触により誘発した損傷の治癒を促進する²⁰⁾。

5) ペプシン活性抑制作用

基質阻害型の抗ペプシン作用を示す (*in vitro*)²¹⁾。

6) 胃粘膜血管保護作用

ラットにおいて、エタノール投与による胃粘膜血管損傷を抑制する²²⁾。

7) 内因性プロスタグランジンを介さない細胞保護作用

ラットの胃粘膜プロスタグランジン E₂ 量に対しては影響を及ぼさず、内因性プロスタグランジンを介さない保護作用を示す²²⁾。

8) 胃粘膜増殖帯保護作用

ラットにおいて、エタノール投与による胃粘膜増殖帯の損傷を抑制し、粘膜の修復を促進する²³⁾。

9) トロンボキサン A₂ (TXA₂) 拮抗作用

ラットにおいて U-46619 (TXA₂ の誘導体) 誘発による胃粘膜損傷を抑制する。また、イヌ摘出胃動脈標本を用いた *in vitro* の試験において、TXA₂ 拮抗作用を示す^{24), 25)}。

10) ヒスタミン遊離抑制作用

胃及び腹腔肥満細胞並びに感作肺切片からのヒスタミン遊離を抑制する (*in vitro*)。

11) 膜安定化作用

細胞膜リン脂質二重層の膜を安定化する (*in vitro*)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 胃粘膜損傷形成抑制作用

ラットにおいて、エタノール、塩酸、アスピリン及び水酸化ナトリウム等の壊死性物質による胃粘膜損傷を抑制する^{26), 27)}。

2) 潰瘍治癒促進作用

ラット酢酸潰瘍に対して潰瘍治癒を促進する^{28), 29)}。

(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) 空腹時単回投与（健康成人、生物学的同等性試験）

健康成人男子 16 名にアズロキサ錠 15mg 1 錠又はアズロキサ顆粒 2.5% 0.6g を投与した場合、投与後約 4.5 時間に最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達した。血中消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、約 8 時間である³⁰⁾。

（「VII.1.(2)-3) 生物学的同等性試験」の項参照）

2) 食後反復投与（健康成人）

健康成人男子 6 名にエグアレンナトリウム水和物 1 回 10mg を 1 日 3 回で 8 日間（合計 22 回）、又は 1 回 30mg を 1 日 2 回で 6 日間（合計 11 回）食後反復経口投与したとき、いずれも投与第 3 日目には、血漿中濃度は定常状態に達した¹⁰⁾。

注）本剤の胃潰瘍に対して承認されている用法及び用量は、「通常、 H_2 受容体拮抗薬に併用して、〈錠〉 1 回 1 錠または〈顆粒〉 1 回 0.6g（エグアレンナトリウム水和物として 1 回 15mg）を 1 日 2 回（朝食後及び就寝前）経口投与する。」である。

3) 生物学的同等性試験

アズロキサ錠 15mg（1 錠）とアズロキサ顆粒 2.5%（0.6g）（いずれもエグアレンナトリウム水和物として 15mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時単回経口投与して LC-MS/MS 法にて血漿中エグアレンナトリウム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ AUC_t 、 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³⁰⁾。

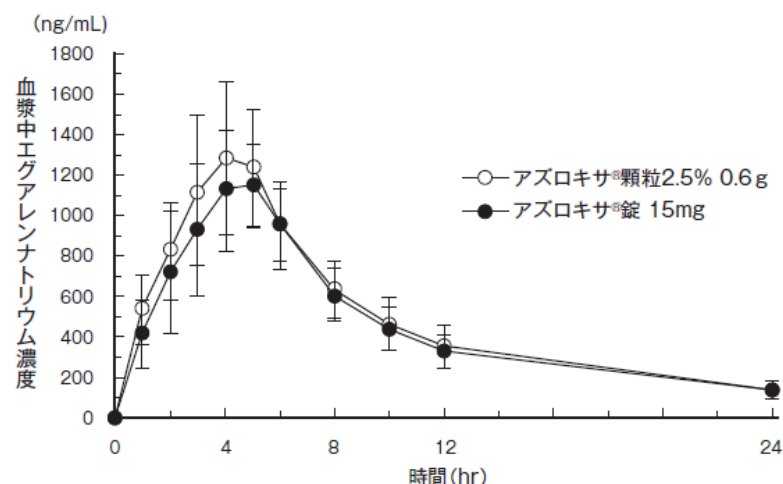


図 VII-1 アズロキサ錠 15mg（1 錠）又はアズロキサ顆粒 2.5%（0.6g）単回経口投与後の血漿中エグアレンナトリウム水和物濃度推移

表 VII-1 アズロキサ錠 15mg (1錠) 又はアズロキサ顆粒 2.5% (0.6g) 単回経口投与時の
薬物動態パラメータ (エグアレンナトリウム水和物)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
アズロキサ錠 15mg (1錠)	10744.1 ± 2060.0	1272.0 ± 223.8	4.4 ± 1.0	7.8 ± 0.6
アズロキサ顆粒 2.5% (0.6g)	11710.9 ± 2603.9	1417.7 ± 307.0	4.3 ± 0.7	7.9 ± 0.9

(Mean ± S.D., n=16)

表 VII-2 AUC_t, C_{max} の対数変換値の平均値の差とその 90%信頼区間

同等性評価パラメータ	平均値の差	
	点推定値	90%信頼区間
AUC _t (対数変換値)	log (0.9227)	log (0.8645) ~ log (0.9848)
C _{max} (対数変換値)	log (0.9043)	log (0.8538) ~ log (0.9578)

血漿中濃度並びに AUC_t、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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響 (健康成人)

アズロキサ顆粒 2.5% 0.6g (エグアレンナトリウム水和物 15mg) を、同一の健康成人男子 6 名に対し 2 週間の休薬期間において空腹時または食後に単回経口投与したところ、食後投与では空腹時投与に比べて T_{max} が遅延し、C_{max}、AUC は低下した⁹⁾。

表 VII-3 エグアレンナトリウム水和物 15mg 空腹時及び食後単回投与における薬物動態

	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _∞ (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
空腹時投与	1.42 ± 0.30	3.93 ± 1.09	12.29 ± 2.91	3.62 ± 0.51
食後投与	0.58 ± 0.09	7.16 ± 0.89	7.18 ± 1.49	5.90 ± 1.34
Paired t-test	**	**	**	**

** : p<0.01

n=6、Mean ± SD

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人男子 6 名を対象とした本剤 15mg (顆粒) 空腹時単回経口投与試験⁹⁾において、0 次吸収過程をもつ 1-コンパートメントモデルを用い、次項以降に記載したパラメータを求めた。

(2) 吸収速度定数

k_a (吸収速度定数) : 4.26 ± 1.33 μg/h⁹⁾

(3) 消失速度定数

k_{el} (消失速度定数) : 0.195 ± 0.029 h⁻¹⁹⁾

(4) クリアランス

CL/F (みかけの全身クリアランス) : 24.3 ± 3.8 L/h⁹⁾

(5) 分布容積

Vd/F (分布容積) : 0.125 ± 0.015 L/kg⁹⁾

(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

〈参考〉(ラット、マウス、イヌ)

¹⁴C-エグアレンナトリウム水和物 20mg/kg をラット・マウスに、1mg/kg をイヌに絶食下経口投与したときのバイオアベイラビリティは 70~76%であった³¹⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉(ラット)

¹⁴C-エグアレンナトリウム水和物 20mg/kg を絶食下雄性ラットに経口投与したところ、血液-脳関門を通過しないことが示された³²⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉(ラット)

¹⁴C-エグアレンナトリウム水和物 20mg/kg を妊娠 13 日目のラットに経口投与し、全胎児への放射能の移行量と分布率をみた結果で、胎仔 1 匹あたり投与後 1 時間では、僅かに 0.001%、48 時間で 0.042%であった³³⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉(ラット)

¹⁴C-エグアレンナトリウム水和物 20mg/kg を、授乳中ラットに経口投与、血液及び乳汁中の放射能濃度を測定した結果、乳汁中への移行は認められたが、血液中濃度の 39.7%と低い濃度で推移した³³⁾。

(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〉(ラット)

^{14}C -エグアレンナトリウム水和物 20mg/kg を雄性ラットに絶食下経口投与したとき、投与後 1 時間では消化器系組織及びその内容物に高い放射能濃度が認められた。組織からの消失は速やかで、投与後 72 時間ではいずれの組織においても放射能は認められなかった³²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

〈参考〉(ラット)

<参考> ヒトの血漿で 98%以上 (*in vitro* データ)³⁴⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝

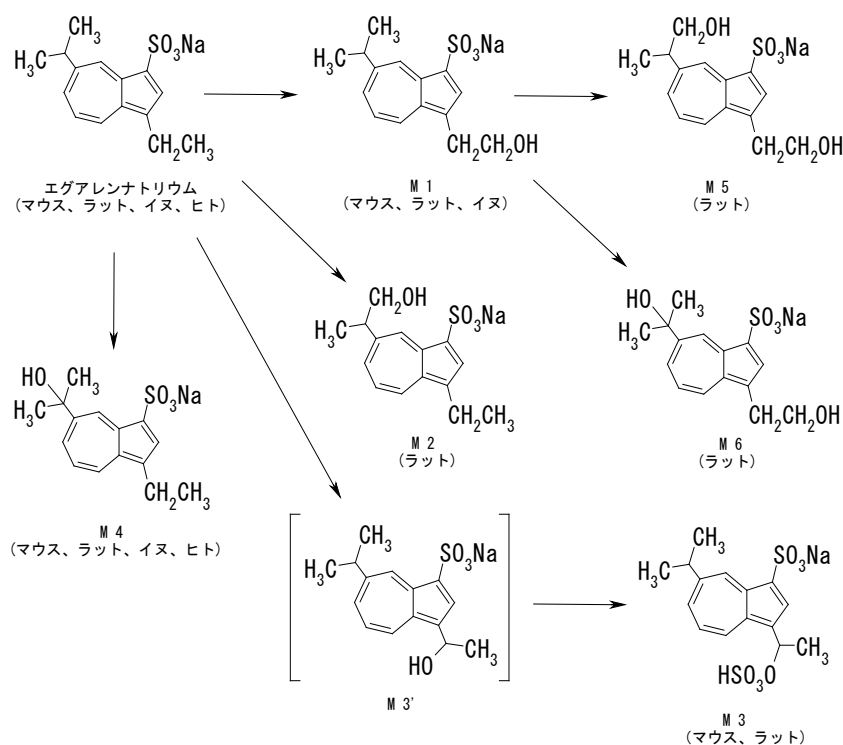


図 VII-2 ラット、マウス及びイヌにおける ^{14}C -エグアレンナトリウム水和物の推定代謝経路

ヒトでは、エグアレンナトリウム水和物は体内においてほとんど代謝されない^{8), 9), 10)}。代謝はもっぱらラットに見られ、マウス、イヌではわずかであった^{32), 34), 35), 36)}。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

代謝物 M4 及び M2 の活性は、未変化体のそれぞれ約 1/3 及び 1/7 であった³⁷⁾。ヒトにおいてはほとんど未変化体で血中に存在し、代謝物は定量限界以下であった^{8), 9), 10)}。

7. 排泄

健康成人男子にエグアレンナトリウム水和物 15mg を空腹時単回経口投与した場合、尿中累積排泄率（0～24 hr）は投与量の 37%、また代謝物は M4 のみで 0.06%であった⁹⁾。

<参考> 動物データで、¹⁴C-エグアレンナトリウム水和物を絶食下経口投与した場合、尿中に投与放射能の 57～74%が排泄される（ラット、マウス、イヌ）^{32), 36)}。

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

8. 重要な基本的注意

本剤と併用する H₂ 受容体拮抗薬の用法及び用量、禁忌、重大な副作用等を必ず確認する。

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能低下のある患者

本剤は大部分が未変化体のまま尿中に排泄されるので、血中濃度が持続する可能性がある。[16.5 参照]

(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

9.5.1 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。

9.5.2 ラットの器官形成期に、エグアレンナトリウム水和物として 600mg/kg/日を経口投与した群で、出生児の雌の回転棒パス率の亢進が報告されている。

9.5.3 ラットの周産期に、エグアレンナトリウム水和物として 10mg/kg/日以上を経口投与した群で、出生児の雌の活動スコアの上昇が報告されている。

(解説)

これまでに、妊婦、産婦及び授乳婦等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

9.6.1 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。

9.6.2 ラットの授乳期に、エグアレンナトリウム水和物として 10mg/kg/日以上を経口投与した群で、出生児の雌の活動スコアの上昇が報告されている。

(解説)

これまでに、妊婦、産婦及び授乳婦等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、幼児又は小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

一般に腎機能が低下していることが多く、本剤は主として腎臓から排泄されるため、高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.5 参照]

(解説)

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多く、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
肝 臓	総ビリルビン値、ALT、AST、 γ -GTP、Al-P の上昇
そ の 他	口渇感、口唇乾燥感

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

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ある。

14.2 薬剤投与時の注意

動物（ラット）実験において、餌摂取後の潰瘍部位への付着量が絶食の場合より減少するとの報告があるので、満腹時の服用はなるべく避けること。

（解説）

14.1 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。

14.2 本剤は潰瘍部位に付着、結合し、潰瘍部位を被覆することにより直接効果を発現すると考えられていることより、潰瘍部位への付着量が減少する満腹時の服用はなるべく避けるよう指導すること。

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 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の投与により尿が青味を帯びることがある。

（解説）

本剤は大部分が未変化体のまま尿中に排泄され、本剤の有効成分エグアレンナトリウム水和物の青色により尿が青みを帯びることがある。尿着色がみられても本剤の有効性、安全性には影響しないため、自己判断で服用を中止しないよう指導すること。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌに長期間大量に経口投与したところ、尿量と摂水量の増加、BUN とクレアチニン値の上昇、尿細管の再生と拡張が認められている。

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

中枢神経系、体性神経系、自律神経系、呼吸器及び循環器系、消化器系、水及び電解質代謝等の一般薬理試験において、特記すべき作用は認められなかった³⁸⁾。

(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

表 IX-1 エグアレンナトリウムの LD₅₀ 値 (mg/kg)^{39), 40)}

投与経路		経口	皮下	腹腔
動物種・性	♂	730	364	373
	♀	798	472	410
ラット (SD系)	♂	1416	454	224
	♀	1096	364	250
ビーグル犬	♂	>2000	—	—
	♀	>2000	—	—

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 13 週間反復投与毒性試験

SD 系ラットに 80、200、500mg/kg/日を 13 週間経口投与した結果、500mg/kg で流涎、筋硬直様症状、体重増加抑制等がみられたが、これらの変化は 4 週間の休薬により回復した。無毒性量は 200mg/kg/日と推定された⁴¹⁾。

2) 幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験

3 週齢の SD 系幼若ラットに 100、300、1000mg/kg/日を 4 週間経口投与した結果、300mg/kg 以上の投与で筋硬直様症状が、また 1000mg/kg で粘液便、摂水量の増加等がみられたことから、無毒性量は 100mg/kg/日と推定された⁴²⁾。

3) イヌ 13 週間反復投与毒性試験

ビーグル犬に 5、50、500mg/kg/日を 13 週間経口投与した結果、50mg/kg 以上の投与で腎臓の変化が、また 500mg/kg 以上で摂水量及び尿量の増加、流涎及び血中カリウムの低下による筋硬直様症状がみられたことから、無毒性量は 5mg/kg/日と推定された⁴³⁾。

4) ラット 52 週間反復投与毒性試験

SD 系ラットに 50、120、300mg/kg/日を 52 週間経口投与した結果、120mg/kg 以上の投与で粘液便と尿量の増加が、また 300mg/kg で筋硬直様症状、摂水量の増加及び腎臓の重量増加がみられたが、これらの変化は 13 週間の休薬により回復した。無毒性量は 50mg/kg/日と推定された⁴⁴⁾。

5) イヌ 52 週間反復投与毒性試験

ビーグル犬に 4、30、200mg/kg/日を 52 週間経口投与した結果、30mg/kg 以上の投与で腎臓の変化が、

また 200mg/kg で筋硬直様症状、摂水量の増加、流涎、嘔吐及び血中クレアチニンと BUN の上昇等がみられたことから、無毒性量は 4mg/kg/日と推定された⁴⁵⁾。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であった⁴⁶⁾。チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験において、高濃度で切断型の比較的危害性のない変化がみられた⁴⁷⁾が、マウスを用いた小核試験では小核誘発能はみられず、変異原性を示す可能性はないものと判断された⁴⁸⁾。

(4) がん原性試験

B6C3F1 系マウスに 50、150、500mg/kg/日で 18 ヶ月間混餌経口投与したが、がん原性は認められなかった。また、F344 系ラットに 40、125、400mg/kg/日で 24 ヶ月間混餌経口投与したが、がん原性は認められなかった⁴⁹⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

SD 系ラットに 25、50、200mg/kg/日を経口投与した結果、親の生殖機能への影響はなく、また胎児の致死、催奇形性及び発育抑制もみられなかった⁵⁰⁾。

2) 胎児器官形成期投与試験

① SD 系ラットに 10、77、600mg/kg/日を経口投与した結果、胎児の致死、催奇形性及び発育抑制はなく、母体の分娩、哺育及び出産時の生後発育に対する影響は見られなかった⁵¹⁾。

② ウサギに 15、45、135mg/kg/日を経口投与した結果、135mg/kg で小型胎児の出現率上昇傾向、胎児の骨化の遅延、門歯萌出の遅延傾向がみられたことから、胎児の無毒性量は 45mg/kg/日と推定された⁵²⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験

SD 系ラットに 10、55、300mg/kg/日を経口投与した結果、母体の分娩及び哺育への影響はみられなかった。出産児では、10、55、300mg/kg/日投与群の雌の行動機能検査において、活動スコアの上昇が見られた。その他、出産児の成長、生殖機能への影響はみられなかった⁵³⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

全身アナフィラキシー誘発試験、皮膚アレルギー誘発試験及び間接赤血球凝集反応（モルモット）、皮膚アレルギー誘発試験（ラット）のいずれにおいても陰性であった⁵⁴⁾。

2) その他

類縁物質及び代謝物についてのマウスの急性毒性試験では特記すべき異常は見られず、また、いずれも未変化体より毒性は低かった⁵⁵⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

アズロキサ錠 15mg : 3 年

アズロキサ顆粒 2.5% : 3 年

3. 包装状態での貯法

アズロキサ錠 15mg : 室温保存

アズロキサ顆粒 2.5% : 室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 多少の色調幅はあるが、成分等に影響はない。

〈錠〉

20.2 アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

〈顆粒〉

20.3 外箱開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ポラブレジンク、エカベトナトリウム水和物、エンブロスチル、レバミピド

7. 国際誕生年月日

1999 年 3 月 12 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

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
アズロキサ錠 15mg	2011 年 1 月 14 日	22300AMX00366000	2011 年 6 月 24 日	2011 年 7 月 20 日
(旧販売名) アズロキサ顆粒	1999 年 3 月 12 日	21100AMZ00251000	2000 年 11 月 17 日	2000 年 12 月 25 日
アズロキサ顆粒 2.5%	2009 年 6 月 19 日 (販売名変更による)	22100AMX00934000	2009 年 9 月 25 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

効能又は効果、用法及び用量変更年月日：2008 年 11 月 17 日

効能又は効果：「胃潰瘍におけるシメチジンとの併用療法」から、

「胃潰瘍における H₂ 受容体拮抗薬との併用療法」に変更

用法及び用量：「通常、成人にはシメチジンに併用して、1 回 0.6g（エグアレンナトリウムとして 15mg）を 1 日 2 回（朝食後及び就寝前）経口投与する。」から、

「通常、成人には H₂ 受容体拮抗薬に併用して、1 回 0.6g（エグアレンナトリウム水和物として 15mg）を 1 日 2 回（朝食後及び就寝前）経口投与する。」に変更

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：2010 年 3 月 24 日

内容：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第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6 年：1999 年 3 月 12 日～2005 年 3 月 11 日（終了）

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	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
アズロキサ錠 15mg	2323002F1025	2323002F1025	120822102	622082201
アズロキサ顆粒 2.5%	2323002D1032	2323002D1032	113703301	621370301

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：アズロキサ錠 15mg の安定性試験.
- 2) 社内資料：アズロキサ錠 15mg の無包装状態での安定性試験.
- 3) 社内資料：アズロキサ顆粒 2.5%の安定性試験.
- 4) 社内資料：アズロキサ顆粒 2.5%の配合変化試験.
- 5) 三好秋馬ほか：薬理と治療.1999;27(5):853-868.
- 6) 三好秋馬ほか：薬理と治療.1999;27(5):869-878.
- 7) 三好秋馬ほか：内科宝函.1995;42(9):139-147.
- 8) 海老原昭夫ほか：臨床医薬.1990;6(6):1113-1137.
- 9) 海老原昭夫ほか：臨床医薬.1990;6(6):1163-1177.
- 10) 海老原昭夫ほか：臨床医薬.1990;6(6):1139-1161.
- 11) 社内資料：エグアレンナトリウム水和物の前期第Ⅱ相試験.
- 12) 三好秋馬ほか：内科宝函.1990;37(6):139-150.
- 13) 三好秋馬ほか：薬理と治療.1999;27(5):837-852.
- 14) 社内資料：アズロキサ顆粒の使用成績調査.
- 15) 社内資料：ラットにおけるエグアレンナトリウム水和物の胃粘膜保護作用.
- 16) 佐藤正雄ほか：薬物動態.1990;5(6):845-851.
- 17) 小出典子ほか：Ulcer Research.1998;25(2):225-228.
- 18) 若林修一ほか：Ulcer Research.1998;25(2):229-232.
- 19) 社内資料：ラットにおけるエグアレンナトリウム水和物の胃酸分泌抑制剤との併用効果.
- 20) 社内資料：ハムスターにおけるエグアレンナトリウム水和物の創傷治癒促進作用.
- 21) 社内資料：エグアレンナトリウム水和物のペプシン活性抑制作用.
- 22) Rogers C, et al. : Dig Dis Sic.1988;33(3):324-329.
- 23) 望月誠一郎ほか：Jpn.J.Pharmacol.1991;55(Suppl.I): P-551.
- 24) 望月誠一郎ほか：International Congress of New Drug Development.1991;PD8.
- 25) 望月誠一郎ほか：Scand J Gastroenterol.1989;24(suppl 162):194-197.
- 26) 岡部進ほか：日薬理誌.1986;88:467-476.
- 27) 社内資料：ラットの各種実験急性胃損傷に対するエグアレンナトリウム水和物の効果.
- 28) 若林修一ほか：日薬理誌.1991;97:105-113.
- 29) 社内資料：給餌制限下におけるエグアレンナトリウム水和物の酢酸潰瘍治癒促進効果.
- 30) 社内資料：アズロキサ錠 15mg の生物学的同等性試験.
- 31) 佐藤正雄ほか：薬理と治療.1999;27(6):1091-1098.
- 32) 佐藤正雄ほか：薬物動態.1990;5(2):229-247.
- 33) 佐藤正雄ほか：薬物動態.1990;5(2):249-261.
- 34) 佐藤正雄ほか：薬物動態.1990;5(3):375-382.
- 35) 須坂浩章ほか：薬物動態.1990;5(2):217-228.
- 36) 佐藤正雄ほか：薬物動態.1990;5(3):365-374.

- 37) 社内資料：エグアレナトリウム水和物の代謝物のペプシン活性及びラットエタノール胃粘膜損傷に対する作用.
- 38) 若林修一ほか：日薬理誌.1990;96:185-204.
- 39) Cummins HA, et al.：薬理と治療.1990;18(11):4359-4366.
- 40) Danks A, et al.：薬理と治療.1990;18(11):4367-4378.
- 41) 杉谷幸男ほか：薬理と治療.1990;18(11):4379-4401.
- 42) 坂巻政次ほか：薬理と治療.1990;18(11):4403-4417.
- 43) Matsumoto M., et al.：薬理と治療.1990;18(11):4419-4448.
- 44) 杉谷幸男ほか：薬理と治療.1990;18(11):4449-4481.
- 45) Chapman E, et al.：薬理と治療.1990;18(11):4483-4510.
- 46) 松本真ほか：薬理と治療.1990;18(7):2591-2595.
- 47) 中島圓ほか：薬理と治療.1990;18(7):2597-2602.
- 48) 山口和政ほか：薬理と治療.1990;18(7):2603-2605.
- 49) 社内資料：エグアレナトリウム水和物のがん原性試験.
- 50) Nemec MD, et al.：薬理と治療.1991;19(4):1317-1333.
- 51) Tesh JM, et al.：薬理と治療.1991;19(4):1335-1357.
- 52) Tesh JM, et al.：薬理と治療.1991;19(4):1359-1369.
- 53) Tesh JM, et al.：薬理と治療.1991;19(4):1371-1389.
- 54) 舘田智昭ほか：薬理と治療.1990;18(7):2607-2613.
- 55) 社内資料：エグアレナトリウム水和物の類縁物質及び代謝物についてのマウス急性毒性試験.
- 56) 社内資料：アズロキサ錠 15mg の粉碎後の安定性試験
- 57) 社内資料：アズロキサ顆粒 2.5%の簡易懸濁法試験

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。

(掲載根拠：「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) 粉碎⁵⁶⁾

1) 試験目的

アズロキサ錠 15mg の粉碎物につき、4 週間後の安定性を評価する。

2) 保存条件

保存条件	保存期間	保存形態
25℃、75%RH、暗所	4 週間	開放、グラシン紙

3) 試験方法

乳鉢を用いて粉碎し、粉末状にしたものを各保存条件にて観察した。

4) 試験項目

性状、残存率（定量試験）、水分

5) 試験結果

性状に変化は認められなかった。水分の増加と規格範囲内での定量値の低下が認められたが、これは吸湿に伴う水分の増加によるものと推測された。

測定時期	性状	定量 (%)	残存率 (%) ^{注2)}	水分 (%)
試験開始時	青色の粉末 ^{注1)}	103.0	-	7.6
2 週間後	青色の粉末 ^{注1)}	98.9	96.0	12.7
4 週間後	青色の粉末 ^{注1)}	99.0	96.1	12.4

注1) コーティング剤に由来した白色の破片を含んでいた。

注2) 試験開始時を 100 とした残存率で示した。

6) 結論

アズロキサ錠 15mg の粉碎後の安定性を調査した結果、保存条件 25℃・75%RH、開放、グラシン紙においては、4 週間まで性状に変化は認められなかった。水分の増加と規格範囲内での定量値の低下が認められたが、これは吸湿に伴う水分の増加によるものと推測された。

アズロキサ錠 15mg の粉碎投与は承認外使用であり、粉碎投与した場合の有効性、安全性、体内動態等の確認は行なっておりません。また、本剤を粉碎するとフィルムコーティングによるマスキングの効果がなくなり、苦味を感じます。従いまして、本データのご提供は粉碎投与を推奨するものではありません。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁵⁷⁾

1) 試験目的

アズロキサ顆粒 2.5%が、簡易懸濁法で投与可能であることを確認する。

2) 試験検体

アズロキサ顆粒 2.5% (ロット : B17N)

3) 試験方法

① 崩壊懸濁試験

アズロキサ顆粒 0.6g を温湯 (約 55℃) 又は水 (約 23℃) 20mL に入れ、5 分及び 10 分間常温で自然放冷したときの溶解又は崩壊状態を観察した。また、この液の温度と pH を測定した。

② 通過性試験

①で得た液をディスポシリンジに入れ、ビーカー内部を 5mL の水で洗い入れた。ディスポシリンジを経管栄養チューブ (8 フレンチ) に装着し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。注入後、水 10mL でチューブ内を洗い、チューブ内の薬剤の残留物を確認した。

4) 試験結果

① 崩壊懸濁試験

試験室温度 : 24.0℃、約 500Lux で曝光状態

	投入直後	5 分後	10 分後
開始時液温 : 55℃	わずかに顆粒がある。	大部分の顆粒が崩壊	殆ど顆粒は認められない。 pH7.1、液温 : 30℃
開始時液温 : 23℃	顆粒のままの状態	わずかな顆粒がある。	わずかな顆粒が見えるが 軟質の物質となっている。 pH7.2、液温 : 23℃

② 通過性試験

崩壊懸濁試験での液温が 55℃および 23℃の検体について通過性試験を実施したところ、両条件とも、注入後のチューブ内の確認ではチューブ内に残留物を認めなかった。

③ 溶液の安定性

1) 温度の影響

室温溶解と比較して大きな差は認められないため、55℃溶解でも安定であることが推察された。

条件	含量(%)	室温溶解との差(%)
室温	101.9	—
55℃	102.7	0.8

2) 24 時間の安定性

24 時間安定であることが確認された。

含量(%)		
開始時	6 時間後	24 時間後
100.0%	101.0%	101.0%

5) 結論

アズロキサ顆粒 2.5%は、簡易懸濁試験において 10 分間で完全に崩壊し、良好な懸濁状態を示した。また、経管栄養チューブ (8 フレンチ) の通過性に問題はなく、溶液は安定であった。しかしながら、簡易懸濁法は承認された用法ではなく承認外用法であり、溶液/懸濁液の安定性、臨床的な有効性・安全性について評価不能な投与方法である。

アズロキサ顆粒 2.5%の簡易懸濁投与は承認外使用であり、また簡易懸濁投与した場合の有効性、安全性、体内動態等の確認は行なっておりませんので、本データのご提供は簡易懸濁投与を推奨するものではありません。

2. その他の関連資料

アズロキサ顆粒 2.5%の配合変化試験⁴⁾

アズロキサ顆粒 2.5% 1 回常用量と他剤 1 回常用量を配合し、ヒートシール包装した後、30℃、92% RH、遮光下で保存した。配合直後、2、3、7、14、28 日後の配合物の外観(湿潤、液化、固化、変色等)及び異臭を観察した。

アズロキサ顆粒 2.5%の他剤との配合変化表

薬効分類名	薬剤名	会社名	結果
消化性潰瘍用剤	アルサルミン細粒 90%	富士化学工業=日医工	—
	ガスター散 2%	LTL ファーマ	—
	ガスター散 10%	LTL ファーマ	—
	キャベジン U コーワ配合散	興和	—
	コランチル配合顆粒	共和薬品工業	—
	セルベックス細粒 10%	エーザイ=EA ファーマ	—
	ソロン細粒 20%	大正製薬	—
	タガメット細粒 20%	住友ファーマ	—
	ドグマチール細粒 50%	日医工	—
	ノイエル細粒 40%	アルフレッサファーマ	—
	マーズレン S 配合顆粒	寿製薬=EA ファーマ	—
健胃消化剤	S・M 配合散	アルフレッサファーマ	—
	乾燥酵母	日局品	—
	ジアスターゼ	日局品	—
	ベリチーム配合顆粒	共和薬品工業	▲ (28 日：変色)
制酸剤	酸化マグネシウム	日局品	—
	重質酸化マグネシウム	日局品	—
	炭酸水素ナトリウム	日局品	—
その他の消化器官用薬	ナウゼリンドライシロップ 1%	協和キリン	—
	ブリンペラン細粒 2%	日医工	—
止しゃ剤・整腸剤	ビオフェルミン配合散	ビオフェルミン製薬=大正製薬	▲ (28 日：凝集)
	ラックビー微粒 N	興和	—
解熱鎮痛消炎剤	アスピリン	日局品	—
	ブルフェン顆粒 20%	科研製薬	—
精神神経用剤	セレネース細粒 1%	住友ファーマ	—
	デパス細粒 1%	田辺三菱製薬	—
鎮けい剤	コリオパン顆粒 2%	エーザイ	—
	ロートエキス散	日局品	—
アレルギー用剤	ザジテンドライシロップ 0.1%	サンファーマ	—
	リザベン細粒 10%	キッセイ薬品工業	—
抗生物質	ケフラール細粒小児用 100mg	共和薬品工業	—
	ケフレックスシロップ用細粒 100	共和薬品工業	—
血圧降下剤	カプトリル細粒 5%	アルフレッサファーマ	▲ (14 日：異臭)
鎮咳剤	アスベリン散 10%	ニプロ ES ファーマ	—
利尿剤	アルダクトン A 細粒 10%	ファイザー	—
合成抗菌剤	クラビット細粒 10%	第一三共	—
副腎ホルモン剤	プレドニゾロン散「タケダ」1%	武田テバ薬品=武田薬品工業	▲ (7 日：異臭)
カルシウム剤	乳酸カルシウム	日局品	—

—：変化なし

▲：変化の有無が疑わしい。あるいはわずかに変化が認められる。

●：明らかに変化が認められる。

寿製薬株式会社 製品情報ホームページ

<https://www.kotobuki-pharm.co.jp/products>

製造販売元 **寿製薬株式会社**
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198