

アズロキサ錠[®]15mg

アズロキサ顆粒[®]2.5%

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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

承認番号	22300AMX00366000	22100AMX00934000
販売開始	2011年7月	2000年12月

3. 組成・性状

3.1 組成

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
添加剤	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、クロスポリビドン、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

3.2 製剤の性状

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	AZULOXA0.6g (0.6g 分包)

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

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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。

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

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]

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
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

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。

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。

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、尿管の再生と拡張が認められている。

16. 薬物動態

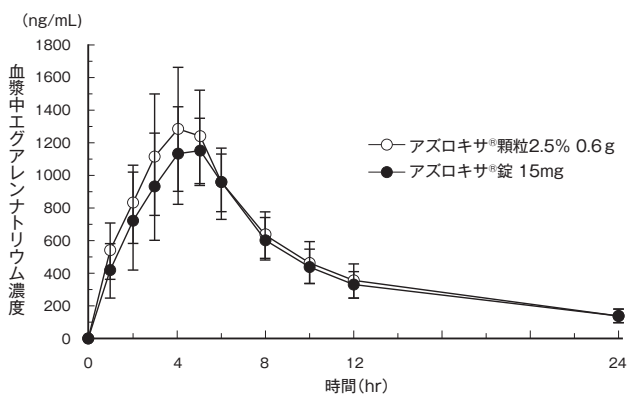
16.1 血中濃度

16.1.1 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15mg1錠又はアズロキサ顆粒2.5%0.6gを単回経口投与した場合、投与後約4.5時間に最高血漿中濃度に達した。血中消失半減期は、約8時間である¹⁾。

16.1.2 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)～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⁾。



アズロキサ錠15mg、アズロキサ顆粒2.5%単回経口投与時のエグアレンナトリウムの血漿中濃度推移

アズロキサ錠15mg、アズロキサ顆粒2.5%単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
アズロキサ錠 15mg	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

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。

16.5 排泄

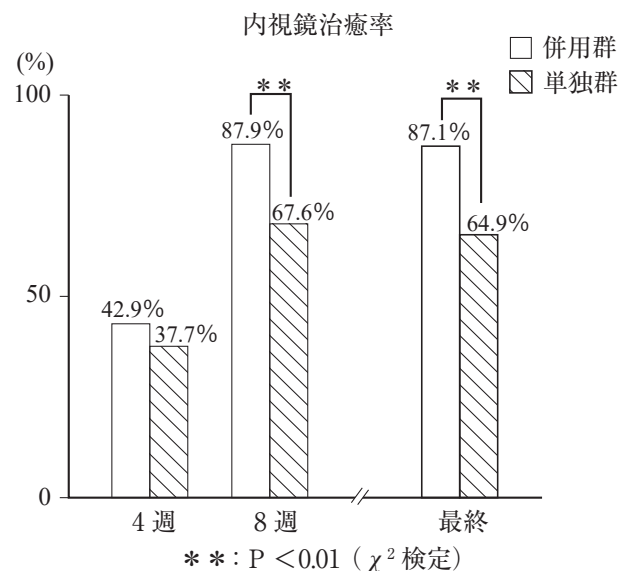
健康成人男子6名にエグアレンナトリウム水和物15mgを経口投与した結果、24時間までに投与量の37.3%が未変化体で尿中に排泄された。尿中排泄物はほとんどが未変化体であった。また、健康成人男子6名にエグアレンナトリウム水和物30mgを1日2回、6日間連続経口投与した結果、蓄積性は認められなかった^{2)、3)}。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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にした本剤とシメチジンとの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又は投与中止となった症例を含む治癒率)は併用群で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⁴⁾。



18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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^{5)、6)}。

18.1.2 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^{7), 8)}。

18.1.3 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非依存的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^{9), 10)}。

18.1.4 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^{11), 12)}。

18.1.5 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¹³⁾。

18.1.6 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¹⁴⁾。

18.1.7 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¹⁵⁾ (*in vitro*)。

18.1.8 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¹⁶⁾。

18.1.9 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¹⁶⁾。

18.1.10 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¹⁷⁾。

18.1.11 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^{18), 19)}。

18.1.12 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*)。

18.1.13 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*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エグアレンナトリウム水和物 (Equalen Sodium Hydrate)

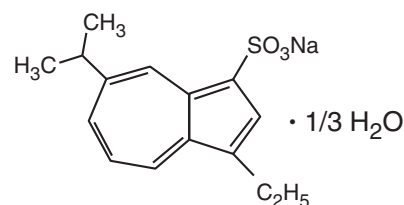
化学名：Sodium 3-ethyl-7-isopropyl-1-azulenesulfonate 1/3 hydrate

分子式：C₁₅H₁₇NaO₃S · 1/3 H₂O

分子量：306.35

性状：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。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。本品の水溶液(1→100)のpHは5.5～6.5である。

化学構造式：



融点：151～158℃(分解)

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。

22. 包装

〈アズロキサ錠 15mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈アズロキサ顆粒 2.5%〉

140包 [0.6g (分包) × 4 × 7 × 5]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：アズロキサ錠 15mgの生物学的同等性試験
- 2) 海老原昭夫ほか：臨床医薬.1990;6(6):1163-1177.
- 3) 海老原昭夫ほか：臨床医薬.1990;6(6):1139-1161.
- 4) 三好秋馬ほか：薬理と治療.1999;27(5):853-868.
- 5) 岡部進ほか：日薬理誌.1986;88:467-476.
- 6) 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
- 7) 若林修一ほか：日薬理誌.1991;97:105-113.
- 8) 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
- 9) 佐藤正雄ほか：薬物動態.1990;5(6):845-851.
- 10) 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
- 11) 小出典子ほか：Ulcer Research.1998;25(2):225-228.
- 12) 若林修一ほか：Ulcer Research.1998;25(2):229-232.
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Rogers C, et al. : Dig.Dis.Sci.1988;33(3):324-329.
- 17) 望月誠一郎ほか：Jpn.J.Pharmacol.1991;55 (Suppl. I) : P-551.
- 18) 望月誠一郎ほか：International Congress of New Drug Development.1991;PD8.
- 19) 望月誠一郎ほか：Scand.J.Gastroenterol.1989;24 (Suppl.162) :194-197.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

寿製薬株式会社 くすり相談窓口

〒389-0697 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原
198

TEL：0120-996-156 FAX：0268-82-2215

26. 製造販売業者等

26.1 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