872329

# 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•消化性潰瘍治療剤

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 / L-グルタミン配合製剤

# マース"レン"S配合顆粒 マース"レン"配合錠0.375 ES マース"レン"配合錠0.5 ES フース"レン"配合錠1.0 ES

MARZULENE® S Combination Granules / MARZURENE® Combination Tablets 0.375ES MARZURENE® Combination Tablets 0.5ES / MARZURENE® Combination Tablets 1.0ES

剤 形	マーズレン <sup>®</sup> S配合顆粒:顆粒剤 マーズレン <sup>®</sup> 配合錠0.375ES、マーズレン <sup>®</sup> 配合錠0.5ES、マーズレン <sup>®</sup> 配合錠1.0ES:錠剤				
製剤の規制区分	該当しない				
規格・含量	マーズレン®S配合顆粒 : 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990mg マーズレン®配合錠0.375ES: 1錠中 アズレンスルホン酸ナトリウム水和物0.75mg/L-グルクミン247.5mg マーズレン®配合錠0.5ES : 1錠中 アズレンスルホン酸ナトリウム水和物1mg/L-グルクミン330mg マーズレン®配合錠1.0ES : 1錠中 アズレンスルホン酸ナトリウム水和物2mg/L-グルクミン 660mg				
一 般 名	和名:アズレンスルホン酸ナトリウム水和物(水溶性アズレン)/ L-グルタミン 洋名:Sodium azulenesulfonate hydrate / L-Glutamine				
製造販売承認		マーズレン <sup>®</sup> S 配合顆粒	マーズレン® 配合錠 0.375ES	マーズレン® 配合錠 0.5ES	マーズレン <sup>®</sup> 配合錠 1.0ES
年 月 日	製造販売承認年月日	2009 年 6 月 19 日 (販売名変更による)	2009年7月13日	2008年3月14日	2008 年 8 月 13 日 (販売名変更による)
薬 価 基 準 収 載・販 売 開 始 年 月 日	薬価基準収載年月日	2009 年 9 月 25 日 (販売名変更による)	2009年11月13日	2008年7月4日	2008 年 12 月 19 日 (販売名変更による)
	販売開始年月日	1969年5月5日	2009年11月13日	2008年7月4日	2003年9月26日
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: 0120-996-156FAX: 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 2024 年 4 月改訂のマーズレン® S 配合顆粒、2023 年 4 月改訂のマーズレン®配合錠 0.375ES、0.5ES、1.0ES 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

# 一日本病院薬剤師会一

(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か審査・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	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1	. 開発の経緯1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2	2. 製品の治療学的特性1	2. 薬理作用	18
3	3. 製品の製剤学的特性1		
4	l. 適正使用に関して周知すべき特性1	VII. 薬物動態に関する項目	19
5	5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項2	1. 血中濃度の推移	19
6	5. RMP の概要2	2. 薬物速度論的パラメータ	20
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	21
II.	名称に関する項目3	4. 吸収	21
1	. 販売名 3	5. 分布	21
2	2. 一般名	6. 代謝	22
3	3. 構造式又は示性式4	7. 排泄	22
4	1. 分子式及び分子量4	8. トランスポーターに関する情報	22
5	5. 化学名(命名法)又は本質4	9. 透析等による除去率	22
6	5. 慣用名、別名、略号、記号番号4	10. 特定の背景を有する患者	22
		11. その他	22
III.	有効成分に関する項目5		
1	. 物理化学的性質5	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23
2	2. 有効成分の各種条件下における安定性 5	1. 警告内容とその理由	23
3	3. 有効成分の確認試験法、定量法6	2. 禁忌内容とその理由	23
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
IV.	製剤に関する項目7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
1	. 剤形 7	5. 重要な基本的注意とその理由	23
2	2. 製剤の組成8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
3	3. 添付溶解液の組成及び容量8	7. 相互作用	24
4	J. 力価8	8. 副作用	24
5	5. 混入する可能性のある夾雑物8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
6	5. 製剤の各種条件下における安定性9	10. 過量投与	25
7	7. 調製法及び溶解後の安定性10	11. 適用上の注意	25
8	3. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 10	12. その他の注意	25
9	). 溶出性11		
1	0. 容器・包装14	IX. 非臨床試験に関する項目	26
1	1. 別途提供される資材類15	1. 薬理試験	26
1	2. その他	2. 毒性試験	26
V.	治療に関する項目16	X. 管理的事項に関する項目	28
1	. 効能又は効果16	1. 規制区分	28
2	2. 効能又は効果に関連する注意16	2. 有効期間	28
3	3. 用法及び用量16	3. 包装状態での貯法	28
4	I. 用法及び用量に関連する注意16	4. 取扱い上の注意	28
5	5. 臨床成績 16	5. 患者向け資材	28
		6. 同一成分・同効薬	28

7. 国際誕生年月日28
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28
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29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容29
11. 再審查期間29
12. 投薬期間制限に関する情報29
13. 各種コード
14. 保険給付上の注意29
XI. 文献30
1. 引用文献30
2. その他の参考資料 30
XII. 参考資料31
1. 主な外国での発売状況31
2. 海外における臨床支援情報31
XIII. 備考32
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32
2. その他の関連資料

# 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 (=GPT)
AST	aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT)
AUCt	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
$C_{max}$	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
HPLC	high-performance liquid chromatograph: 高速液体クロマトグラフ
JAN	Japanese accepted names: 日本医薬品一般名称
$k_{el}$	terminal elimination rate constant: 終末相消失速度定数
LD <sub>50</sub>	lethal dose 50%: 50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase: 乳酸脱水素酵素
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs: 非ステロイド性消炎鎮痛薬
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 <sub>1/2</sub>	terminal elimination half-life: 終末相消失半減期
TLC 法	thin-layer chromatographic method: 薄層クロマトグラフィー法
$T_{\text{max}}$	time to reach maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度到達時間
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

「マーズレン®S配合顆粒」は、潰瘍組織の保護、再生作用を示すL-グルタミンと、炎症抑制作用、ヒスタミン遊離阻止作用、肉芽新生・上皮形成促進作用を示すアズレンスルホン酸ナトリウム水和物を配合した防御型因子増強型の胃炎・消化性潰瘍治療剤であり、1969年に発売された後、現在に至るまで広く臨床の場で用いられている有用性の高い薬剤である。

「マーズレン®S配合顆粒」は顆粒剤であるが、臨床現場からの要望を踏まえ、崩壊しやすい打錠法の採用により、下記の2つの要件を満たした錠剤を開発することとした。

- ①わずかな水で速やかに崩壊する、服用しやすい錠剤。
- ②水分摂取量に制限がある患者への投与が可能である、わずかな水で服用できる錠剤。

本手法により開発された「マーズレン®配合錠 1.0ES」は、胃炎・消化性潰瘍治療剤である「マーズレン®S配合顆粒」と同一成分を含有する異なる剤形(錠剤)の製剤であり、2003 年 3 月に寿製薬株式会社で製造販売承認を取得し、2003 年 7 月に薬価基準収載された。

次に、「マーズレン®配合錠 1.0ES」の大きさをより小さくし服用しやすくした製剤として「マーズレン®配合錠 0.5ES」を開発し、2008 年 3 月に寿製薬株式会社で製造販売承認を取得し、2008 年 7 月に薬価基準収載された製品である。

さらに、「マーズレン®配合錠 0.5ES」よりも大きさを小さくし、より服用しやすくした製剤として開発したのが「マーズレン®配合錠 0.375ES」で、2009 年 7月に寿製薬株式会社で製造販売承認を取得し、2009 年 11月に薬価基準収載された製品である。

なお、医療事故防止対策に基づき、販売名を 2009 年 6 月に「マーズレン®S 顆粒」から「マーズレン®S 配合顆粒」に、2008 年 8 月に「マーズレン®ES 錠」から「マーズレン®配合錠 1.0ES」に変更した。

# 2. 製品の治療学的特性

- (1) 抗炎症と組織修復の二つの作用を有する。(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)
- (2) 自他覚症状に優れた改善効果を示す。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (3) 急性・慢性胃炎に高い有用性が認められている。(「V.5.(4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 副作用発現率は 0.73% (11 例/1516 例) で、主な症状は便秘、下痢、嘔気等である(マーズレン®S 配合 顆粒再評価結果時)。(「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

#### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) マーズレン®S配合顆粒は、溶けやすく、服用しやすい製剤である。
- (2) マーズレン®配合錠 0.375ES、0.5ES、1.0ES は、崩壊しやすい打錠法の採用により、わずかな水で速やか に崩壊し、服用しやすい錠剤である。
- (3) 顆粒剤と錠剤があり、患者のニーズにあった剤形の提供が可能である。

#### 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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	なし
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	なし
最適使用推進ガイドライン	なし
保険適用上の留意事項通知	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

マーズレン®S 配合顆粒

マーズレン®配合錠 0.375ES

マーズレン®配合錠 0.5ES

マーズレン®配合錠 1.0ES

#### (2) 洋名

MARZULENE S Combination Granules

MARZULENE Combination Tablets 0.375 ES

MARZULENE Combination Tablets 0.5 ES

MARZULENE Combination Tablets 1.0 ES

#### (3) 名称の由来

〈マーズレン®S 配合顆粒〉

Margen (胃) + Azulene (アズレン) + Strong (強い) より、「マーズレン®S 配合顆粒」とした。

〈マーズレン®配合錠 0.375ES、マーズレン®配合錠 0.5ES、マーズレン®配合錠 1.0ES〉

マーズレン®S配合顆粒の剤形追加品目(錠剤)であり、速崩性で飲み込みやすい(<u>E</u>asy to <u>S</u>wallow)錠剤であることより、「マーズレン®ES錠」とした。

〈マーズレン®配合錠 0.375ES〉

含量をマーズレン®S 配合顆粒 0.5g 分包の半分にした錠剤であり、これはマーズレン®配合錠 1.0ES の含量の 0.375 倍であることより、「マーズレン®配合錠 0.375ES」とした。

〈マーズレン®配合錠 0.5ES〉

マーズレン®配合錠 1.0ES の含量を半分にした錠剤であることより、「マーズレン®配合錠 0.5ES」とした。

〈マーズレン®配合錠 1.0ES〉

「マーズレン®ES 錠」より販売名を変更した。

#### 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 azulenesulfonate hydrate (JAN) / L-Glutamine (JAN)

(3) ステム

不明

# 3. 構造式又は示性式

マーズレン®S配合顆粒	マーズレン <sup>®</sup> 配合錠0.375ES、マーズレン <sup>®</sup>		
	配合錠0.5ES、マーズレン®配合錠1.0ES		
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物		
CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na H <sub>3</sub> C HC CH <sub>3</sub> ・ 1/2 H <sub>2</sub> O 又は H <sub>2</sub> O	H <sub>3</sub> C HC CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O		
L-グルタミン			
$H_2N$ $CO_2H$ $NH_2$			

# 4. 分子式及び分子量

N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	マーズレン®配合錠0.375ES、マーズレン®	
マーズレン®S配合顆粒	配合錠0.5ES、マーズレン <sup>®</sup> 配合錠1.0ES	
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	
分子式: C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NaO <sub>3</sub> S・1/2H <sub>2</sub> O 又は H <sub>2</sub> O	分子式:C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NaO <sub>3</sub> S・1/2H <sub>2</sub> O	
分子量:309.36 又は 318.36	分子量:309.36	
L-グルタミン		
分子式: C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		
分子量:146.14		

# 5. 化学名(命名法)又は本質

一 ブレン ®の耳7 △ 田芹東上	マーズレン®配合錠0.375ES、マーズレン®		
マーズレン®S配合顆粒	配合錠0.5ES、マーズレン®配合錠1.0ES		
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物:	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物:		
Sodium 1,4-dimethyl-7-isopropylazulene-3-	Sodium 1,4-dimethyl-7-isopropylazulene-3-		
sulfonate hemihydrate or hydrate	sulfonate hemihydrate		
L-グルタミン :			
(2S)-2,5-Diamino-5-oxopentanoic acid			

# 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物:(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

# 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℃

(5) 酸塩基解離定数

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: p $Ka_1$ : 2.17, p $Ka_2$ : 9.13

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物:

水溶液 (1→200) の pH は 6.0~9.0 である。

吸光度 E<sup>IM</sup> (568mm): 19.85~20.65 (乾燥後、0.02g、pH7.0 のリン酸塩緩衝液、100mL)

L-グルタミン:

水溶液 (1→50) の pH は 4.5~6.0 である。

比施光度 $[\alpha]_{p}^{20}$ : +6.3~+7.3° (2g、水、50mL、100mm)

#### 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

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物:局外規「アズレンスルホン酸ナトリウム水和物」の確認試験による。

L-グルタミン:日局「L-グルタミン」の確認試験による。

#### 定量法

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物:局外規「アズレンスルホン酸ナトリウム水和物」の定量法による。

L-グルタミン:日局「L-グルタミン」の定量法による。

# IV. 製剤に関する項目

# 1. 剤形

# (1) 剤形の区別

〈マーズレン®S 配合顆粒〉

顆粒剤

〈マーズレン®配合錠 0.375ES、マーズレン®配合錠 0.5ES、マーズレン®配合錠 1.0ES〉 錠剤

# (2) 製剤の外観及び性状

# 〈マーズレン®S 配合顆粒〉

販売名	マーズレン®S 配合顆粒
色・剤形	青みを帯びた顆粒剤

# 〈マーズレン®配合錠 0.375ES、マーズレン®配合錠 0.5ES、マーズレン®配合錠 1.0ES〉

販	売名	マーズレン <sup>®</sup> 配合錠 0.375ES	マーズレン <sup>®</sup> 配合錠 0.5ES	マーズレン <sup>®</sup> 配合錠 1.0ES	
色・剤形		淡青色の錠剤			
	表面	マースレン 0.375	マースレン 0.5	1.0	
外形	裏面	マーズレン 0.375	(マーズレン 0.5	マーズレン 1.0	
	側面				
直径	(mm)	9	11	13	
厚さ	(mm)	約 3.3	約 3.2	約 4.5	
重量	(mg)	約 271	約 361	約 722	

# (3) 識別コード

# 〈マーズレン®S 配合顆粒〉

販売名	マーズレン®S 配合顆粒	
表示内容	MA-S 0.5g (0.5g 分包) MA-S 0.67g (0.67g 分包) MA-S 1.0g (1.0g 分包)	
記載場所	分包	

# 〈マーズレン®配合錠 0.375ES、マーズレン®配合錠 0.5ES、マーズレン®配合錠 1.0ES〉

販売名	マーズレン®配合錠	マーズレン®配合錠	マーズレン®配合錠
泉久プロプロ	0.375ES	0.5ES	1.0ES
表示内容	マーズレン	マーズレン	マーズレン
	0.375	0.5	1.0
記載場所	錠剤(表面及び裏面)		

# (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

〈マーズレン®S 配合顆粒〉

販売名	マーズレン®S 配合顆粒
有効成分	1g 中アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 (水溶性アズレン) 3mg、 日局 L-グルタミン 990mg
添加剤	メチルセルロース

# 〈マーズレン®配合錠 0.375ES、マーズレン®配合錠 0.5ES、マーズレン®配合錠 1.0ES〉

販売名	マーズレン®配合錠	マーズレン®配合錠	マーズレン®配合錠	
双光石	0.375ES	0.5ES	1.0ES	
	1 錠中アズレンスルホン酸	1 錠中アズレンスルホン酸	1 錠中アズレンスルホン酸	
<b>去</b> 热 <b>此</b> 八	ナトリウム水和物(水溶性	ナトリウム水和物(水溶性	ナトリウム水和物(水溶性	
有効成分	アズレン) 0.75mg、	アズレン)1mg、	アズレン)2mg、	
	日局 L-グルタミン 247.5mg	日局 L-グルタミン 330mg	日局 L-グルタミン 660mg	
添加剤	乳糖水和物、1-メントール、その他2成分を含有			

# (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

グアイアズレン、グルタミン酸

# 6. 製剤の各種条件下における安定性

# 〈マーズレン®S 配合顆粒〉

1) 各種条件下における安定性1)

表 IV-1 マーズレン S 配合顆粒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
長期保存試験	室温	3.5 年	バラ包装	変化なし
加速試験	40°C、75%RH	6ヵ月	アルミ分包を紙函に入れたもの	変化なし
<b> </b>	50°C	28 日	アルミ分包を紙函に入れたもの	変化なし
可自由於例欠	60°C	28 目	アルミ分包を紙函に入れたもの	変化なし

#### 2) 無包装状態での安定性 2)

表 IV-2 マーズレン S 配合顆粒の無包装状態での安定性

42.	存条件	保存形態	試験項目	規格		結	果	
I/N	行木口	体针形態	时间天·只 口	外孔行	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3 ヵ月
湿度	30°C	褐色ガラス瓶	性状	青味を帯びた顆粒	適合	適合	適合	適合
	75%RH	開放	含量* (%)	90.0~110.0	104.3~106.2	102.1~104.3	101.1~101.3	100.5~100.7

	保存条件	保存形態	試験項目	規格	結果		
	体行术计	<b>床</b>	时被分	A元1台	開始時	50 日後	
光	曝光量:	無色シャーレ、	性状	青味を帯びた顆粒	適合	灰白色に変化	
	120万lux·h	ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバー	含量* (%)	90.0~110.0	104.3	94.4	

\*:アズレンスルホン酸ナトリウム水和物を定量

マーズレン®S 配合顆粒は、無包装状態では、アズレンスルホン酸ナトリウム含量に経時的な低下傾向が見られたものの規格の範囲内であった。また、曝光に対して色調に変化が見られた。

#### 〈マーズレン®配合錠 0.375ES〉3)

表 IV-3 マーズレン配合錠 0.375ES の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	400G 750/PH	<i>(</i> )	PTP 包装(アルミ袋に入れた後、 紙函に入れたもの)	変化なし
加壓試練	40°C、75%RH	6 ヵ月	バラ包装(ポリ瓶に入れた後、密 栓し、紙函に入れたもの)	変化なし

# 〈マーズレン®配合錠 0.5ES〉<sup>4)</sup>

表 IV-4 マーズレン配合錠 0.5ES の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	400C 750/PH	<i>(</i> )	PTP 包装(アルミ袋に入れた後、 紙函に入れたもの)	変化なし
加速武鞅	40°C、75%RH	6ヵ月	バラ包装(ポリ瓶に入れた後、密 栓し、紙函に入れたもの)	変化なし

# 〈マーズレン®配合錠 1.0ES〉

1) 各種条件下における安定性 5)

表 IV-5 マーズレン配合錠 1.0ES 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
巨邯	保存試験	25°C、60%RH	3.5 年	PTP 包装(アルミ袋入り)	変化なし
区分:	1木1十八次	23 C, 60%KH	3.3 +	バラ包装 (ポリ瓶、密栓)	変化なし
力nà击	試験	40°C、75%RH	6ヵ月	PTP 包装(アルミ袋入り)	変化なし
加坯	. 时间失	40 C, /3/0KH	0 n n	バラ包装 (ポリ瓶、密栓)	変化なし
				PTP 包装(アルミ袋入り)	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物の含量
					が PTP 包装で 7.0%、バラ包装で
		50°C	6カ月	  バラ包装(ポリ瓶、密栓)	2.6%低下したが、L-グルタミンの含
				アラロ教 (ペラ風、毎年)	量はいずれの包装品でも経過時
	温度				的変化は認められなかった。
	11111/2				アズレンスルホン酸ナトリウム水和物の含量
苛				PTP 包装(アルミ袋入り)	が PTP 包装で 63.0%、バラ包装で
酷試		60°C	6ヵ月		6.5%低下したが、L-グルタミンの含
試験			ı	2 5 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	量はいずれの包装品でも経過時
100天				バラ包装(ポリ瓶、密栓)	的変化は認められなかった。
	湿度	25°C、90%RH	6ヵ月	PTP 包装(アルミ袋入り)	変化なし
	1312/2	25 C\ 7070IdT	0 % 71	バラ包装 (ポリ瓶、密栓)	変化なし
		近紫外線:204W	/ • h/m <sup>2</sup>	無包装(無色シャーレ、ポリ塩	錠剤の色の褪色のみが認められ
	ᆚᄼ	$(600\mu\text{W/cm}^2\times3$	4h) 照射後、	化ビニリデン製フィルムでカバー)	た。
	光	白色光:120万1	lux • h	PTP 包装(アルミ袋入り)	変化なし
		$(2,500 \text{ lux/h} \times 20)$	0日)照射	バラ包装 (ポリ瓶、密栓)	変化なし

#### 2) 無包装状態での安定性 6)

表 IV-6 マーズレン配合錠 1.0ES の無包装状態での安定性

ij	試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
無包:	湿度	30℃、75%RH、遮光	3 ヵ月	遮光、開放	2ヵ月目までは変化なし。 3ヵ月目に、錠剤の硬度が自社工 程管理規格の範囲外に低下し た。
包装安定性試験	光	近紫外線:204W・h (600μW/cm <sup>2</sup> ×34h) 白色光:120 万 lux・h (2,500 lux/h×20 日	照射後、 h	無包装(無色シャーレ、ポリ塩化ピニリデン製フィルムでカバー)	近紫外線照射によりわずかに褪色し微青白色となったが、更に白色光を照射しても褪色は進行しなかった。 その他の試験項目の測定結果には経時的な変動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)

# 〈マーズレン®S 配合顆粒〉

1) 各種繁用薬剤との配合変化

マーズレン®S 配合顆粒 0.67g と各種薬剤を配合し、25°C、75%RH で保存したところ、漢方製剤(小柴胡湯、柴苓湯、六君子湯)3 品目のみ 14 日後から外観上に変化が見られたが、実際の調剤投与には差し支えなく、その他の薬剤については 28 日間変化は認められなかった  $^{7}$ 。

(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

#### 表 IV-7 マーズレン S 配合顆粒の各種繁用薬剤との配合変化

#### 変化が認められなかった薬剤

	薬剤名	配合量(g)
25	ガスター散 10%	0.2
25 ℃	タガメット細粒 20%	1.0
75	セルベックス細粒 10%	0.5
% DII	ノイエル細粒 40%	0.5
RH 保	ペルジピン散 10%	0.2
保存	カプトリル細粒 5%	0.5
	メバロチン細粒 1%	0.5
	ロコルナール細粒 10%	1.0
	ロキソニン細粒 10%	0.6

	薬剤名	配合量(g)
25	アスピリン「ヨシダ」	1.0
25 ℃	ミオナール顆粒 10%	0.5
75	L ケフラール顆粒	0.75
%	ミノマイシン顆粒 2%	1.0
RH 保	セフスパン細粒 50mg	1.0
保 存	メプチン顆粒 0.01%	0.5
	パナルジン細粒 10%	1.0
	メチコバール細粒 0.1%	0.5

#### 変化が認められた薬剤

25 °C	薬 剤 名	配合量(g)
75 %	ツムラ小柴胡湯エキス顆粒 (医療用)	2.5
RH	ツムラ柴苓湯エキス顆粒 (医療用)	2.5
保存	ツムラ六君子湯エキス顆粒 (医療用)	2.5

#### 2) アルサルミン細粒 90%との配合変化

マーズレン®S 配合顆粒とアルサルミン®細粒 90%を均一に混ぜて調製したものを褐色ガラス瓶に入れ密 栓後、25  $^{\circ}$   $^{\circ}$  ・暗所及び 40  $^{\circ}$   $^{\circ}$ 

(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

#### 9. 溶出性

マーズレン®S 配合顆粒、マーズレン®配合錠 0.375ES、マーズレン®配合錠 0.5ES 及びマーズレン®配合錠 1.0ES の溶出試験方法及び規格値

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物:

(方 法) 日局溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う

回転数:50rpm 試験液:水(900mL)

(規格値) 30分間の溶出率は85%以上

#### L-グルタミン:

(方 法) 日局溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う

回転数:50rpm 試験液:水(900mL)

(規格値) 30 分間の溶出率は80%以上

# 〈マーズレン®配合錠 0.375ES〉

#### (1) マーズレン®配合錠 0.375ES の溶出挙動におけるマーズレン®配合錠 1.0ES との同等性

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審 1124004 号)」に基づき、マーズレン®配合錠 1.0ES を標準製剤として、溶出挙動の同等性を検証した。

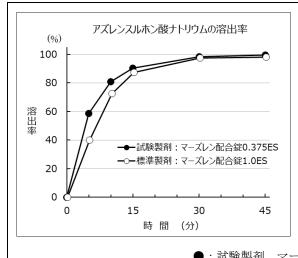
#### 1) 試験方法

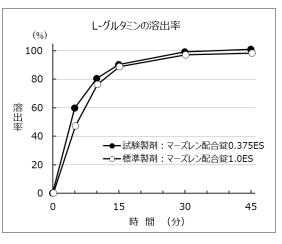
試験法:日局一般試験法 溶出試験法 第2法 (パドル法)

試験条件:回転数:50rpm、温度:37±0.5℃、試験液:水(精製水)、試験液量:900mL

検体数:各製剤ともに12ベッセル

# 2) 試験結果





●: 試験製剤 マーズレン配合錠 0.375ES ○:標準製剤 マーズレン配合錠 1.0ES

マーズレン配合錠 0.375ES とマーズレン配合錠 1.0ES の溶出パターンの比較

# ① アズレンスルホン酸ナトリウムの同等性判定結果

溶出挙動の同等性判定結果 (平均溶出率)

34略流	時間 平均溶出率(%)		率 (%)	溶出率の差	判定*
試験液	(分)	標準製剤	試験製剤	(%)	判定*
水	15	87.3	90.4	3.1	適合

\*判定基準:標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

#### 溶出挙動の同等性判定結果(試験製剤の平均溶出率と個々の溶出率との差)

試験液	最終比較 時点 (分)	個々の溶出率 最小値〜最大値	(%) 平均値	平均値との差の 最大値(%)	判定*
水	45	96.9~101.3	99.7	2.8	適合

\*判定基準: 最終比較時点において、標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 ±25%の範囲を超えるものがない。

#### ② L-グルタミンの同等性判定結果

# 溶出挙動の同等性判定結果 (平均溶出率)

試験液	時間	平均溶出	率 (%)	溶出率の差	判定*
武刚火作义	(分)	標準製剤	試験製剤	(%)	刊足
水	15	88.9	90.4	1.5	適合

\*判定基準:標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

#### 溶出挙動の同等性判定結果(試験製剤の平均溶出率と個々の溶出率との差)

試験液	最終比較時点 (分)	個々の溶出率 最小値~最大値	(%) 平均値	平均値との差の 最大値(%)	判定*
水	45	98.2~103.5	101.1	2.9	適合

\*判定基準:最終比較時点において、標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 ±25%の範囲を超えるものがない。

マーズレン®配合錠 1.0ES を標準製剤として、マーズレン®配合錠 0.375ES との溶出挙動を検討したところ、溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率についても試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかったことから、両製剤の溶出挙動は生物学的に同等と判断した %。

#### 〈マーズレン®配合錠 0.5ES〉

#### (2) マーズレン®配合錠 0.5ES の溶出挙動におけるマーズレン®配合錠 1.0ES との同等性

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成12年2月14日 医薬審64号)」に基づき、マーズレン®配合錠1.0ESを標準製剤として、溶出挙動の同等性を検証した。

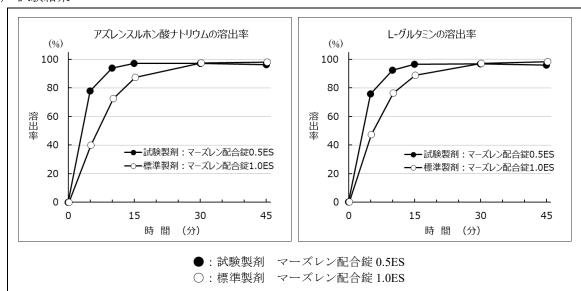
#### 1) 試験方法

試験法:日局一般試験法 溶出試験法 第2法(パドル法)

試験条件:回転数:50rpm、温度:37±0.5℃、試験液:水(精製水)、試験液量:900mL

検体数: 各製剤ともに 12 ベッセル

#### 2) 試験結果



マーズレン配合錠 0.5ES とマーズレン配合錠 1.0ES の溶出パターンの比較

#### ① アズレンスルホン酸ナトリウムの同等性判定結果

溶出挙動の同等性判定結果 (平均溶出率)

試験液	時間	時間 平均溶出率(%)		溶出率の差	ᆀ定*
武鞅仪	(分)	標準製剤	試験製剤	(%)	刊足
水	15	87.3	97.1	9.8	適合

\*判定基準:標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

#### 溶出挙動の同等性判定結果(試験製剤の平均溶出率と個々の溶出率との差)

試験液	最終比較 時点 (分)	個々の溶出率 最小値~最大値	(%) 平均値	平均値との差の 最大値(%)	判定*
水	45	93.9~99.6	96.3	3.3	適合

<sup>\*</sup>判定基準: 最終比較時点において、標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 ±25%の範囲を超えるものがない。

#### ② L-グルタミンの同等性判定結果

#### 溶出挙動の同等性判定結果(平均溶出率)

試験液	時間	平均溶出率(%)		溶出率の差	判定*
武鞅仪	(分)	標準製剤	試験製剤	(%)	刊化
水	15	88.9	96.5	7.6	適合

\*判定基準:標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

#### 溶出挙動の同等性判定結果(試験製剤の平均溶出率と個々の溶出率との差)

試験液	最終比較 時点 (分)	個々の溶出率 最小値~最大値	(%) 平均値	平均値との差の 最大値(%)	判定*
水	45	95.2~98.1	96.1	2.0	適合

\*判定基準: 最終比較時点において、標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 ±25%の範囲を超えるものがない。

マーズレン®配合錠 1.0ES を標準製剤として、マーズレン®配合錠 0.5ES との溶出挙動を検討したところ、溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率についても試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかったことから、両製剤の溶出挙動は生物学的に同等と判断した 10)。

#### 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

#### 〈マーズレン®S 配合顆粒〉

(分包) 400g [0.67g (分包) ×3×20×10 枚] 480g [1.0g (分包) ×3×20×8 枚] 525g [0.5g (分包) ×3×7×50 枚]

(バラ) 500g [500g (アルミニウム袋、バラ) ×1 袋]1kg [500g (アルミニウム袋、バラ) ×2 袋]

#### 〈マーズレン®配合錠 0.375ES〉

(PTP) 100 錠 [10 錠 (PTP) ×10] 1,000 錠 [10 錠 (PTP) ×100]

(バラ) 1,000 錠「プラスチックボトル、バラ]

#### 〈マーズレン®配合錠 0.5ES〉

(PTP) 100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) ×100]

(バラ) 1,000 錠 [プラスチックボトル、バラ]

#### 〈マーズレン®配合錠 1.0ES〉

(PTP) 100 錠「10 錠 (PTP) ×10]

1,000 錠「10 錠(PTP)×100〕

(バラ) 500 錠 [プラスチックボトル、バラ]

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

# 〈マーズレン®S 配合顆粒〉

[分包包装品]

シート:ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレン

内 袋:ポリプロピレン/ポリエチレン

化粧箱:紙

[バラ包装品]

内 袋:ポリエチレン

外 装:ポリエチレン/アルミニウム

化粧箱:紙

# 〈マーズレン®配合錠 0.375ES、マーズレン®配合錠 0.5ES、マーズレン®配合錠 1.0ES〉

[PTP 包装品]

被 包:ポリ塩化ビニル/アルミ箔

内袋:ポリエチレンテレフタレート/ポリエチレン/アルミ箔

化粧箱:紙

[バラ包装品]

瓶 :ポリエチレン(白色)

キャップ:ポリプロピレン

化粧箱: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

〈マーズレン®S 配合顆粒〉

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。

# 〈マーズレン®配合錠 0.375ES、マーズレン®配合錠 0.5ES、マーズレン®配合錠 1.0ES〉

6. 用法及び用量

〈マーズレン®配合錠 0.375ES〉

通常成人1日6~8錠を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。

#### 〈マーズレン®配合錠 0.5ES〉

通常成人1日6錠を3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。

# 〈マーズレン®配合錠 1.0ES〉

通常成人1日3錠を3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

#### (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

#### 国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)

#### 〈マーズレン®S 配合顆粒〉

マーズレン®S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 群の自他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、自他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 11)。

(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 12)。

(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  $^{13}$ 。

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

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

# 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

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

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物の持つ抗炎症作用、肉芽新生作用と、L-グルタミンの持つ潰瘍組織の修復再生促進作用とにより、相乗的に効果を発現する。

作用部位:胃·十二指腸

作用機序:

#### 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 <sup>14</sup>。

#### 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 15)。
- 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  $^{16}$ 。また、L-グルタミンはグルコサミンの生成を促進する (*in vitro*)  $^{17}$ 。

#### 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18)。

#### 4) ペプシノゲン量減少作用

アスピリン実験潰瘍モデルのラットにおいて、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  $^{19}$ )。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 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(タウロコール酸ー塩酸、タウロコール酸ーセロトニン、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 <sup>15),20)~22)</sup>。

# 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 18,23。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

# 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)

健康成人男子 10 名にマーズレン®S 配合顆粒 2g またはマーズレン®配合錠 1.0ES 3 錠(アズレンスルホン酸ナトリウム水和物として 6mg、及び L-グルタミンとして 1,980mg)を単回経口投与したとき、いずれの製剤においても、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物は投与約 5 時間後に最高血漿中濃度に達し、その生物学的半減期は約 13 時間であった。また、L-グルタミンは投与約 0.5 時間後に最高血漿中濃度に達した。このとき、マーズレン®S 配合顆粒 2g 投与での  $C_{max}$  は、アズレンスルホン酸ナトリウムで 776.5ng/mL、L-グルタミンで  $95.3\mu g/mL$  であった。また、マーズレン®配合錠 1.0ES 3 錠投与での  $C_{max}$  は、アズレンスルホン酸ナトリウムで 756.6ng/mL、L-グルタミンで  $95.2\mu g/mL$  であった 24)。

#### 2) 生物学的同等性試験

#### 〈マーズレン®配合錠 1.0ES〉

① マーズレン配合錠 1.0ES とマーズレン S 配合顆粒との生物学的同等性試験

マーズレン®S配合顆粒(2g)とマーズレン®配合錠 1.0ES(3 錠)(いずれもアズレンスルホン酸ナトリウム水和物として 6mg)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 HPLC 法にて血漿中アズレンスルホン酸ナトリウム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUCt、 $C_{max}$ ) 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  $^{24}$ )。

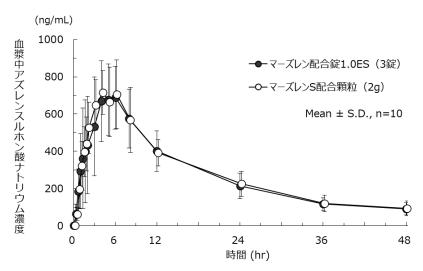


図 VII-1 マーズレン配合錠 1.0ES (3 錠) 又はマーズレン S 配合顆粒 (2g) 経口投与後の 血漿中アズレンスルホン酸ナトリウム濃度推移

表 VII-1 薬物動態パラメータ(アズレンスルホン酸ナトリウム)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48</sub>	$C_{max}$	$T_{max}$	t <sub>1/2</sub>
	(ng·hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
マーズレン配合錠 1.0ES(3 錠)	$13085 \pm 3276$	$757 \pm 211$	$4.9 \pm 1.9$	$12.8 \pm 2.7$
マーズレン S 配合顆粒 (2g)	$13462 \pm 2703$	$776 \pm 121$	$4.5 \pm 1.5$	$13.3 \pm 2.8$

(Mean  $\pm$  S.D., n=10)

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。

表 VII-2 AUCt. Cmax の平均値の差とその 90%信頼区間および分散分析における製剤間の検定結果

日放料部件 25 7 7		検定結果	
同等性評価パラメータ	点推定値	90%信頼区間	(p 値)
AUC <sub>t</sub> (対数変換値)	log (0.981)	$\log(0.848) \sim \log(1.136)$	p = 0.8159
C <sub>max</sub> (対数変換値)	log (0.970)	$\log (0.854) \sim \log (1.102)$	p = 0.6642

# 〈マーズレン®配合錠 0.375ES〉

② マーズレン配合錠 0.375ES とマーズレン配合錠 1.0ES との生物学的同等性試験

マーズレン®配合錠 0.375ES は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、マーズレン®配合錠 1.0ES を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた 9。 (「IV. 9. 溶出性」の項参照)

#### 〈マーズレン®配合錠 0.5ES〉

③ マーズレン配合錠 0.5ES とマーズレン配合錠 1.0ES との生物学的同等性試験

マーズレン®配合錠 0.5ES は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、マーズレン®配合錠 1.0ES を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた 10)。 (「IV. 9. 溶出性」の項参照)

#### (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

# (3) 消失速度定数

表 VII-3 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) 経口投与時の アズレンスルホン酸ナトリウム消失速度定数  $^{24}$ 

	k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )
マーズレン配合錠 1.0ES(3 錠)	$0.056 \pm 0.011$
マーズレン S 配合顆粒(2g)	$0.054 \pm 0.011$

(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

#### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

ラットを用いて経口投与後の排泄物中の代謝産物及び血中に存在する代謝産物の可能性について、TLC 法で検討したところ、未変化アズレンスルホン酸ナトリウムの他にその類似化合物が存在することが観察された。アズレンスルホン酸ナトリウムとは R<sub>f</sub>値の異なる代謝産物が血中で 1 種、尿中で 2 種存在するものと思われ、その一つはグルクロナイドによるものと推定される <sup>25</sup>)。

#### (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*) <sup>26</sup>)。

# (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

〈参考〉ラット

<sup>3</sup>H-アズレンスルホン酸ナトリウム水和物(対照群)又は <sup>3</sup>H-アズレンスルホン酸ナトリウム水和物+L-グルタミンを Wistar 系ラットに経口投与し、アズレンスルホン酸ナトリウムの胆汁内排泄及び尿中糞中 排泄について検討した。

[胆汁中] 胆汁中では、アズレンスルホン酸ナトリウムの排泄のピークは対照群が 6 時間であるのに対し、 <sup>3</sup>H-アズレンスルホン酸ナトリウム水和物+L-グルタミン投与群では 2 時間であった <sup>25</sup>)。

[糞尿中] <sup>3</sup>H-アズレンスルホン酸ナトリウム水和物+L-グルタミン投与群では、対照群に比較してアズレンスルホン酸ナトリウムの尿中排泄は約2倍であったが、糞中への排泄では大差が認められなかった。排泄率は、糞中30%、糞尿中60%であった<sup>25</sup>。

#### 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

# 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、授乳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、瘙痒感
肝 朦			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、	嘔気、胃部不快感	
	腹痛、膨満感		
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

〈マーズレン®配合錠 0.375ES、マーズレン®配合錠 0.5ES、マーズレン®配合錠 1.0ES〉

#### 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。

# (解説)

- 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。
- 本錠剤はわずかの水で速やかに崩壊するので、錠剤が飲みにくいときは、口に含んで軟らかくなってから水またはぬるま湯で服用するよう伝えること。

# 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

dd 系マウス、Wistar 系ラット、モルモットを用い、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物及び L-グルタミンの各単味剤と、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物+L-グルタミンの配合剤について一般薬理試験を行った結果、中枢神経系に及ぼす影響、循環器系、呼吸器系、及び自律神経系に及ぼす影響、消化器系、生殖器系に及ぼす影響は、どの項目についてもそれぞれの単味剤と配合剤との間に差は認められなかった<sup>27)</sup>。

#### (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

マーズレン®S 配合顆粒を最高 50W/V%の濃度で 5W/V%アラビアゴムに懸濁し、ゾンデにて SD 系ラット及び dd 系マウスの胃内に強制経口投与を行い、7日後の生死数から Probit 法によって LD $_{50}$  を求めた  $^{28}$ 0.

SD系	ラット	dd 系-	マウス			
ð		8	9			
14.73	17.79	10.18	10.99			
(12.95~16.74)	(14.29~22.16)	(9.34~11.11)	(10.13~11.93)			

LD50 値 (g/kg、経口投与、7 日間観察)

( ) 内の数字はLD50の範囲を95%の信頼限界において示したもの。

#### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) ラット30日間反復投与毒性試験

4 週齢の SD-JCL 系ラットに対して、マーズレン®S 配合顆粒を 5W/V%アラビアゴム水溶液にて懸濁し、130~4,000mg/kg/day の用量を 30 日間連続経口投与した。体重増加、摂餌量及び摂水量、尿所見(糖、蛋白、潜血、pH)を測定し、また、30 日後に血液生化学的検査、主要臓器重量、組織像について検討した。その結果、一部の臓器(肝臓等)において対照群に比較して有意の差を示すものが見られたが、数値自体は通常のものに比較して正常範囲を超えるものではなかった <sup>28)</sup>。

#### 2) ラット 180 日間反復投与毒性試験

4 週齢の SD-JCL 系ラットに対して、マーズレン®S 配合顆粒を 5W/V%アラビアゴム水溶液にて懸濁し、130~4,000mg/kg/day の用量を 180 日間連続経口投与した。亜急性毒性の場合と同様、血液生化学的検査、主要臓器重量、組織像について検討した。その結果、体重増加曲線、尿所見、血液像については対照群との明らかな差は認められないが、4,000mg/kg/day 投与群においてグロブリン値の上昇、脾臓重量の増加が認められた。しかしこれは正常範囲を超えるものではなかった。また、実験期間中はいずれの群においても死亡例は認められていない 28)。

# (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

# 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

### 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。

#### 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:あり

「マーズレン®配合錠  $0.375 \cdot 0.5 \cdot 1.0$ ES をお飲みになる方へ」

(「XIII.2. その他の関連資料」の項参照)

# 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:マナミン GA 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」 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

1967年7月24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
マーズレン®S 配合顆粒	2009年6月19日	22100AMX00942000	2009年9月25日	1969年5月5日
	(販売名変更による)		(販売名変更による)	
マーズレン®配合錠 0.375ES	2009年7月13日	22100AMX01901000	2009年11月13日	2009年11月13日
マーズレン®配合錠 0.5ES	2008年3月14日	22000AMX01185000	2008年7月4日	2008年7月4日
マーズレン®配合錠 1.0ES	2008年8月13日	22000AMX01863000	2008年12月19日	2003年9月26日
	(販売名変更による)		(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

# 〈マーズレン®S 配合顆粒〉

再評価結果通知年月日:1986年 1月30日(その25)

品質再評価結果通知年月日:2001年12月25日(その6)

内容:再評価結果に基づき、現在の「効能又は効果」及び「用法及び用量」とした。

# 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

# 〈マーズレン®S 配合顆粒〉

再評価結果通知年月日:1986年1月30日(その25) 品質再評価結果通知年月日:2001年12月25日(その6)

内容:再評価結果に基づき、「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」の改訂を行った。

# 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	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
マーズレン®S 配合顆粒	2329122D1414	2329122D1414	104590103	620459001
マーズレン®配合錠 0.375ES	2329122F3027	2329122F3027	119649801	621964901
マーズレン®配合錠 0.5ES	2329122F2020	2329122F2020	118681902	620008085
マーズレン®配合錠 1.0ES	2329122F1032	2329122F1032	115598302	620008740

#### 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) 社内資料:マーズレンS配合顆粒の安定性試験
- 2) 社内資料:マーズレンS配合顆粒の無包装状態での安定性試験
- 3) 社内資料:マーズレン配合錠 0.375ES の安定性試験
- 4) 社内資料:マーズレン配合錠 0.5ES の安定性試験
- 5) 社内資料:マーズレン配合錠 1.0ES の安定性試験
- 6) 社内資料:マーズレン配合錠 1.0ES の無包装状態での安定性試験
- 7) 藤田留美ほか:診療と新薬.1993;30(11):2203-2205.
- 8) 社内資料:マーズレンS配合顆粒とアルサルミン細粒90%との配合変化試験
- 9) 社内資料:マーズレン配合錠 0.375ES と標準製剤マーズレン配合錠 1.0ES との生物学的同等性試験 -溶出試験-
- 10) 社内資料:マーズレン配合錠 0.5ES と標準製剤マーズレン配合錠 1.0ES との生物学的同等性試験 溶出試験 -
- 11) 三好秋馬ほか: 内科宝函.1982;29(5):297-332.
- 12) 関口利和ほか:基礎と臨床.1977;11(2):679-686.
- 13) 小林節雄ほか:新薬と臨牀.1981;30(11):1855-1873.
- 14) 中沢三郎ほか:診療と新薬.1974;11(9):1839-1849.
- 15) 内藤俊一ほか:薬理と治療.1984;12(1):183-186.
- 16) Martinson EE, et al.: Biokhimiia.1962;27(3):437-441.
- 17) Leloir LF, et al.: Biochim.Biophys.Acta.1953;12:15-22.
- 18) 林啓一郎ほか:薬理と治療.1998;26(4):465-473.
- 19) 川村武ほか:基礎と臨床.1985;19(13):6443-6446.
- 20) 川村武ほか:基礎と臨床.1985;19(10):5195-5199.
- 21) 堀裕子ほか:薬理と治療.1994;22(9):3777-3783.
- 22) 堀裕子ほか:薬理と治療.1994;22(10):4305-4313.
- 23) 岡部進ほか:応用薬理.1975;9(1):31-37.
- 24) 社内資料:マーズレン配合錠 1.0ES とマーズレン S配合顆粒の製剤間のヒト生物学的同等性の検証
- 25) 社内資料:アズレンスルホン酸ナトリウム水和物の吸収、分布、代謝及び排泄
- 26) 佐藤正雄ほか:薬理と治療.1998;26(4):481-484.
- 27) 社内資料:アズレンスルホン酸ナトリウム水和物と L-グルタミンの配合時の一般薬理試験
- 28) 柳本行雄ほか:基礎と臨床.1977;11(2):510-527.
- 29) 社内資料:マーズレン配合錠 1.0ES の粉砕粉末品の安定性試験
- 30) 社内資料:マーズレン配合錠 0.375ES、0.5ES 及び 1.0ES の簡易懸濁法試験

#### 2. その他の参考資料

# XII. 参考資料

- 1. **主な外国での発売状況** 中華人民共和国
- 2. 海外における臨床支援情報なし

# 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) 粉砕

〈マーズレン®配合錠 1.0ES〉

マーズレン®配合錠 1.0ES の粉砕粉末品の安定性試験 29)

1) 試験目的

マーズレン®配合錠 1.0ES を粉砕粉末品にした場合の 1ヵ月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	1ヵ月	無包装、分包包装品(包材:グラシン紙又はポ		
		リエチレン-セロファンラミネートフィルム)		

# 3) 試験項目

性状、類縁物質(HPLC法)、定量(HPLC法)

#### 4) 試験結果

#### ① 性状

	测学味期 与壮形能	ロット番号				
	測定時期 包装形態	J28H1	J28H2	J29H1		
	開始時	淡青色の粉末	淡青色の粉末	淡青色の粉末		
	無包装	変化なし	変化なし	変化なし		
4 週	グラシン紙 包装	変化なし	変化なし	変化なし		
	ポリエチレン-セロファン ラミネートフィルム包装	変化なし	変化なし	変化なし		

# ② 類縁物質

類縁物質は試験期間中を通じて変化はみられなかった。

#### ③ 定量

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、L-グルタミンともに、4週間後においても規格に適合していた。

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物の定量の結果(%)

	測定時期 包装形態		ロット番号			
			J28H1	J28H2	J29H1	
	開始時    平均値		99.4	99.1	99.6	
	無包装	平均值	97.3	97.8	97.5	
4週	グラシン紙包装	平均值	97.6	97.4	97.8	
1 /	ポリエチレン-セロファン	平均值	97.5	97.5	97.9	
	ラミネートフィルム包装					

#### L-グルタミンの定量の結果(%)

	測定時期 包装形態		ロット番号			
			J28H1	J28H2	J29H1	
	開始時	平均値	99.8	100.0	100.1	
	無包装	平均値	99.7	99.6	99.9	
4 週	グラシン紙包装	平均值	99.8	100.3	99.6	
7 /20	ポリエチレン-セロファン	平均値	99.8	99.9	100.4	
	ラミネートフィルム包装					

#### 5) 結論

マーズレン<sup>®</sup>配合錠 1.0ES の粉砕粉末品を 25  $\mathbb{C}$  、75  $\mathbb{C}$  RH、暗所の条件で 1  $\mathbb{C}$  月間保存した結果、いずれの試験項目(性状、類縁物質試験、定量)においても規格に適合していた。

以上のことから、マーズレン®配合錠 1.0ES の粉砕粉末品は、25<sup> $\circ$ </sup> $\circ$ 、75<sup> $\circ$ </sup> $\circ$ RH、暗所の条件で 1  $\circ$   $\circ$ 月間 安定であることが確認された。

本剤の粉砕投与は承認外使用であり、また粉砕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粉砕投与を推奨するものではございません。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

〈マーズレン®配合錠 0.375ES、マーズレン®配合錠 0.5ES、マーズレン®配合錠 1.0ES〉マーズレン配合錠の簡易懸濁法試験 <sup>30)</sup>

#### 1) 試験目的

マーズレン®配合錠 0.375ES、0.5ES 及び 1.0ES が、簡易懸濁法で投与可能であるかを確認する。

# 2) 試験検体

マーズレン®配合錠 0.375ES、0.5ES 及び 1.0ES

# 3) 試験方法

#### ① 崩壊簡易懸濁試験

錠剤をそのまま約55 $^{\circ}$  $^{\circ}$  $^{\circ}$ 0 個温湯 $^{\circ}$ 20mLに入れて軽く振り混ぜ、 $^{\circ}$ 3分及び $^{\circ}$ 10分間常温で自然放冷したときの崩壊状態を観察した。

#### ② 通過性試験

①で使用した液を経管栄養チューブ (8 フレンチ) に約  $2\sim3$  mL/秒の速度で注入して通過性を確認した。

# 4) 試験結果

#### ①崩壊簡易懸濁試験

試験室温度:21.5℃、約500Lux で曝光状態

製剤	投入直後	3 分後	10 分後
マーズレン配合錠 0.375ES	錠剤の表面が僅かに崩壊	完全に崩壊	完全に崩壊
マーズレン配合錠 0.5ES	錠剤の表面が僅かに崩壊	完全に崩壊	完全に崩壊
マーズレン配合錠 1.0ES	錠剤の表面が僅かに崩壊	完全に崩壊	完全に崩壊

#### ② 通過性試験

経管栄養チューブ内の確認を行ったところ、マーズレン®配合錠 0.375ES、0.5ES 及び 1.0ES 錠ともにチューブ内に残留物を認めなかった。

#### 5) 結論

本製剤は、崩壊簡易懸濁試験において 5 分間放置後に振り混ぜると完全に崩壊していた。また、経管栄養チューブ (8 フレンチ) の通過性にも問題がないことから、経管投与における簡易懸濁法の実施に問題は認められなかった。

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、臨床的な有用性・安全性について評価不能な投与方法である。

本剤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ございません。

#### 2. その他の関連資料

#### 〈マーズレン®S 配合顆粒〉

#### マーズレン®S 配合顆粒の他剤との配合変化

# 1) 各種繁用薬剤との配合変化

マーズレン®S 配合顆粒 0.67g と各種薬剤の分包を開封し、ろ紙上に移した後、ガラス瓶中で混合し密栓後、25  $\mathbb{C}$  · 75 %RH 及び成り行き温度で保存した。配合直後、2、7、14、28 日後の配合物の外観(固化、変色等)及び匂いを観察した  $^{7}$ 。

マーズレンS	配合顆粒の他剤との配合変化表	Ę
--------	----------------	---

薬効分類名	薬剤名	会社名	配合量 (g)	結果 <sup>注)</sup>
消化性潰瘍用剤	ガスター散 10%	LTL ファーマ	0.2	_
	タガメット細粒 20%	住友ファーマ	1.0	_
	セルベックス細粒 10%	エーザイ=EA ファーマ	0.5	_
	ノイエル細粒 40%	アルフレッサファーマ	0.5	_
血圧降下剤	ペルジピン散 10%	LTL ファーマ	0.2	_
	カプトリル細粒 5%	アルフレッサファーマ	0.5	_
高脂血症用剤	メバロチン細粒 1%	第一三共	0.5	_
血管拡張剤	ロコルナール細粒 10%	持田製薬	1.0	_
解熱消炎鎮痛剤	ロキソニン細粒 10%	第一三共	0.6	_
	アスピリン「ヨシダ」	吉田製薬	1.0	_
鎮けい剤	ミオナール顆粒 10%	エーザイ	0.5	_
抗生物質製剤	L-ケフラール顆粒	共和薬品工業	0.75	_
	ミノマイシン顆粒 2%	ファイザー	1.0	_
	セフスパン細粒 50mg	長生堂製薬=日本ジェネリック	1.0	_
気管支拡張剤	メプチン顆粒 0.01%	大塚製薬	0.5	_
漢方製剤	ツムラ小柴胡湯エキス顆粒 (医療用)	ツムラ	2.5	(25℃・75%RH 保存)
	ツムラ柴苓湯エキス顆粒(医療用)	ツムラ	2.5	14 日後:褐土
	ツムラ六君子湯エキス顆粒 (医療用)	ツムラ	2.5	28 日後:褐+/固±
その他の血液・ 体液用薬	パナルジン細粒 10%	クリニジェン	1.0	_
ビタミン B 剤	メチコバール細粒 0.1%	エーザイ	0.5	_

注) 褐:褐色に変化

固:固化 -:変化なし、

±:変化の有無が疑わしいもの

+:明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えないもの

#### 2) アルサルミン細粒 90%との配合変化

マーズレン®S 配合顆粒とアルサルミン細粒 90%を均一に混ぜて調製したものを褐色ガラス瓶に入れ密栓後、 $25^{\circ}$ C・暗所及び  $40^{\circ}$ C・ $75^{\circ}$ RH・暗所で 2 ヵ月間保存した。試験開始時、2 週間後、2 ヵ月後の配合品の性状及びアズレンスルホン酸ナトリウム水和物の含量を観察した 8)。

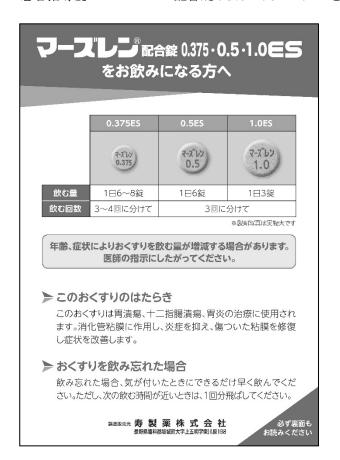
マーズレンS配合顆粒とアルサルミン細粒90%の配合品の変化

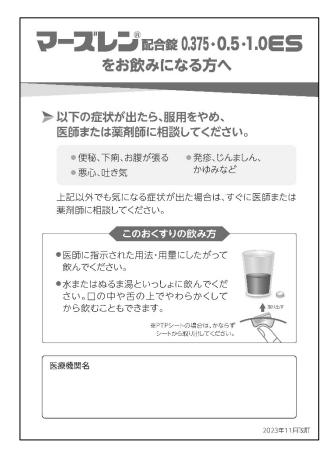
保存条件	測定項目	規格 現格		保存期間		
休仔采件	例足項目	規格	試験開始時	2 週間後	週間後 2ヵ月後 褪色 (灰青色) - 83.1% 逐化なし (淡灰緑色)	
25℃、暗所	性状	青味を帯びた 顆粒剤	青味を帯びた 顆粒剤	変化なし		
(褐色ガラス瓶、密栓)	アズレンスルホン酸ナトリウム含量	90.0~110.0%	102.1%		83.1%	
40℃、75%RH、暗所 (褐色ガラス瓶、密栓)	性状	青味を帯びた 顆粒剤	青味を帯びた 顆粒剤	変化なし		
(内口グノハ瓜、石住)	アズレンスルホン酸ナトリウム含量	90.0~110.0%	102.1%		31.7%	

#### その他の患者向け資材

〈マーズレン®配合錠 0.375ES、マーズレン®配合錠 0.5ES、マーズレン®配合錠 1.0ES〉

患者指導箋「マーズレン®配合錠 0.375・0.5・1.0ES をお飲みになる方へ」(A6版)





寿製薬株式会社 製品情報ホームページ https://www.kotobuki-pharm.co.jp/products