

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/L-グルタミン配合製剤

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

MARZULENE[®] S Combination Granules/MARZULENE[®] Combination Tablets 0.375ES

MARZULENE[®] Combination Tablets 0.5ES/MARZULENE[®] Combination Tablets 1.0ES

剤形	顆粒剤 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(水溶性アズレン)3mg、日局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(水溶性アズレン)0.75mg、日局L-グルタミン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(水溶性アズレン)1mg、日局L-グルタミン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(水溶性アズレン)2mg、日局L-グルタミン660mg			
一般名	該当しない			
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日		製造販売承認年月日	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 (販売名変更による)	2009年9月25日 (販売名変更による)	1969年 5月5日
	マーズレン [®] 配合錠0.375ES	2009年7月13日	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	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 (販売名変更による)	2008年12月19日 (販売名変更による)	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 販売元：EAファーマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	EAファーマ株式会社 くすり相談室 TEL:0120-917-719 医療関係者向けホームページ https://www.eapharma.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検索ホーム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正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）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1998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、医薬品の適正使用のための情報、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章等、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・表現には薬機法の広告規則や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、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	(2) 外観及び性状.....	7
1. 開発の経緯.....	1	(3) 識別コード.....	7
2. 製品の治療学的特性.....	1	(4) 製剤の物性.....	7
3. 製品の製剤学的特性.....	1	(5) その他.....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	2. 製剤の組成.....	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤.....	8
(1) 承認条件.....	2	(2) 電解質等の濃度.....	8
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2	(3) 熱量.....	8
6. RMP の概要.....	2	3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8
II. 名称に関する項目	3	4. 力価.....	8
1. 販売名.....	3	5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
(1) 和名.....	3	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9
(2) 洋名.....	3	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	11
(3) 名称の由来.....	3	8. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....	11
2. 一般名.....	3	9. 溶出性.....	12
(1) 和名(命名法).....	3	10. 容器・包装.....	12
(2) 洋名(命名法).....	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包	
(3) システム.....	3	装に関する情報.....	12
3. 構造式又は示性式.....	3	(2) 包装.....	12
4. 分子式及び分子量.....	3	(3) 予備容量.....	12
5. 化学名(命名法)または本質.....	3	(4) 容器の材質.....	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	11. 別途提供される資材類.....	13
III. 有効成分に関する項目	5	12. その他.....	13
1. 物理化学的性質.....	5	V. 治療に関する項目	14
(1) 外観・性状.....	5	1. 効能又は効果.....	14
(2) 溶解性.....	5	2. 効能又は効果に関連する注意.....	14
(3) 吸湿性.....	5	3. 用法及び用量.....	14
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点.....	5	(1) 用法及び用量の解説.....	14
(5) 酸塩基解離定数.....	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	14
(6) 分配係数.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意.....	15
(7) その他の主な示性値.....	5	5. 臨床成績.....	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	(1) 臨床データパッケージ.....	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	(2) 臨床薬理試験.....	15
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 用量反応探索試験.....	15
1. 剤形.....	7	(4) 検証的試験.....	15
(1) 剤形の区別.....	7	1) 有効性検証試験.....	15
		2) 安全性試験.....	15

(5) 患者・病態別試験	15
(6) 治療的使用	16
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	16
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	16
(7) その他	16

VI. 薬効薬理に関する項目 17

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
(1) 作用部位・作用機序	17
(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
(3) 作用発現時間・持続時間	17

VII. 薬物動態に関する項目 18

1. 血中濃度の推移	18
(1) 治療上有効な血中濃度	18
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	18
(3) 中毒域	19
(4) 食事・併用薬の影響	19
2. 薬物速度論的パラメータ	19
(1) 解析方法	19
(2) 吸収速度定数	19
(3) 消失速度定数	19
(4) クリアランス	20
(5) 分布容積	20
(6) その他	20
3. 母集団(ポピュレーション)解析	20
(1) 解析方法	20
(2) パラメータ変動要因	20
4. 吸収	20
5. 分布	20
(1) 血液-脳関門通過性	20
(2) 血液-胎盤関門通過性	20
(3) 乳汁への移行性	20
(4) 髄液への移行性	20
(5) その他の組織への移行性	20
(6) 血漿蛋白結合率	20
6. 代謝	21

(1) 代謝部位及び代謝経路	21
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率 ..	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	21
7. 排泄	21
8. トランスポーターに関する情報	21
9. 透析等による除去率	21
10. 特定の背景を有する患者	22
11. その他	22

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 23

1. 警告内容とその理由	23
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
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
(1) 合併症・既往歴のある患者	23
(2) 腎機能障害患者	23
(3) 肝機能障害患者	23
(4) 生殖能を有する患者	23
(5) 妊婦	23
(6) 授乳婦	24
(7) 小児等	24
(8) 高齢者	24
7. 相互作用	24
(1) 併用禁忌とその理由	24
(2) 併用注意とその理由	24
8. 副作用	24
(1) 重大な副作用と初期症状	24
(2) その他の副作用	25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
10. 過量投与	25
11. 適用上の注意	25
12. その他の注意	25
(1) 臨床使用に基づく情報	25
(2) 非臨床試験に基づく情報	25

IX. 非臨床試験に関する項目 26

1. 薬理試験	26
(1) 薬効薬理試験	26

(2) 安全性薬理試験.....	26
(3) その他の薬理試験.....	26
2. 毒性試験.....	26
(1) 単回投与毒性試験.....	26
(2) 反復投与毒性試験.....	26
(3) 遺伝毒性試験.....	27
(4) がん原性試験.....	27
(5) 生殖発生毒性試験.....	27
(6) 局所刺激性試験.....	27
(7) その他の特殊毒性.....	27
X. 管理的事項に関する項目.....	28
1. 規制区分.....	28
2. 有効期間.....	28
3. 包装状態での貯法.....	28
4. 取扱い上の注意.....	28
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.....	29
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. 再審査期間.....	29
12. 投薬期間制限に関する情報.....	29
13. 各種コード.....	30
14. 保険給付上の注意.....	30
X I . 文 献.....	31
1. 引用文献.....	31
2. その他の参考文献.....	31
X II . 参 考 資 料.....	32
1. 主な外国での発売状況.....	32
2. 海外における臨床支援情報.....	32
X III . 備 考.....	33
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ ての参考情報.....	33
(1) 粉碎.....	33
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	33
2. その他の関連資料.....	34

略語表

略語	略語内容
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
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
LD ₅₀	median lethal dose : 50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
PTP	press through pack : 錠剤やカプセルなどを押し出すタイプの包装形態のこと
RH	relative humidity : 相対湿度
RMP	risk management plan : リスク管理計画
TLC	thin-layer chromatography : 薄層クロマトグラフィー
γ-GTP	γ-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因子増強型の胃炎・消化性潰瘍治療剤として寿製薬株式会社が開発し、1967年7月に承認され、1969年5月に発売した。その後から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、崩壊し易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、2003年3月に製造承認を取得した。

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月に製造販売承認を取得した。

さらに、「マーズレン®配合錠0.5ES」よりも大きさをより小さくし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月に製造販売承認を取得した。

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」、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.(1)作用部位・作用機序」の項参照

2) 慢性胃炎に対し、自他覚症状の総合改善率は7日目で84.3%であった。

「V.3.(2)用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

3) 慢性胃炎に対する有用性は、L-グルタミン、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物の単独投与群に比べ有意に高かった。

「V.3.(2)用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

4) 副作用は便秘、下痢、嘔気等であり、いずれも重篤なものではなかった(マーズレン®S配合顆粒の再評価結果時)。

「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) 溶けやすく、服用しやすい製剤である。

「I.1.開発の経緯」の項参照

2) 顆粒剤と錠剤があり、患者さんのニーズにあった剤形の提供が可能である。

「I.1.開発の経緯」、「IV.1.剤形」の項参照

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	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

(2023年4月1日時点)

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、溶解易く(Easily Soluble)、飲み込み易い(Easy to Swallow)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:「マーズレン[®]S配合顆粒」の0.5g分包の含量を半分にし、「マーズレン[®]配合錠1.0ES」の含量の0.375倍にした錠剤
- ・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
- ・マーズレン[®]配合錠1.0ES:「マーズレン[®] ES錠」の販売名を変更した錠剤

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

(2) 洋名(命名法)

(3) ステム

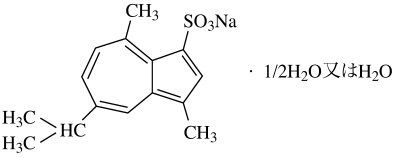
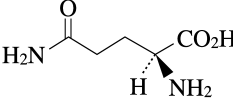
3. 構造式又は示性式

4. 分子式及び分子量

5. 化学名(命名法)または本質

該当しない

<参考>

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
アズレンスルホン酸 ナトリウム水和物 Sodium azulenesulfonate hydrate ステム：不明		$C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$ 又は H_2O 309.36又は318.36	Sodium 1,4-dimethyl- 7-isopropylazulene-3- sulfonate hemihydrate (Sodium 1,4-dimethyl -7-isopropylazulene-3- sulfonate hydrate)
L-グルタミン L-Glutamine ステム：不明		$C_5H_{10}N_2O_3$ 146.14	(2 <i>S</i>)-2,5-Diamino-5- oxopentanoic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

<参考>

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

(2) 溶解性

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。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:

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。(1gはギ酸約4mL、水約25mLにとける。)

(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 : 184~186°C*

*: 化学便覧〈基礎編〉改訂6版 日本化学会編 丸善(株) 2021

(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 : $pK_1=2.17^*$ 、 $pK_2=9.13^*$

*: 化学便覧〈基礎編〉改訂6版 日本化学会編 丸善(株) 2021

(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:

pH: 6.0~9.0 (1.0gを水200mLに溶かした液)

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (568nm): 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:

pH: 4.5~6.0 (1.0gを水50mLに溶かした液)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +6.3~+7.3°(乾燥後、2g、水、50mL、100mm)

等電点: 5.65

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：光により変化する

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

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、定量法による。

L-グルタミン：日局「L-グルタミン」の確認試験、定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

(2) 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®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
色・剤形		淡青色の錠剤		
外形	表面			
	裏面			
	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 0.375ES	マーズレン®配合錠 0.5ES	マーズレン®配合錠 1.0ES
表示内容	マーズレン 0.375	マーズレン 0.5	マーズレン 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
添加物	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 0.375ES	マーズレン®配合錠 0.5ES	マーズレン®配合錠 1.0ES
有効成分	1錠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)0.75mg、日局 L-グルタミン 247.5 mg	1錠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)1mg、日局L-グルタミン330mg	1錠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)2mg、日局L-グルタミン660mg
添加物	乳糖水和物、l-メントール、その他2成分を含有		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

表Ⅳ－1. マーズレン[®]S配合顆粒の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温、遮光下	3.5年	バラ包装	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	アルミ分包を紙函に入れたもの	変化なし
苛酷試験	50℃	28日	アルミ分包を紙函に入れたもの	変化なし
	60℃	28日	アルミ分包を紙函に入れたもの	変化なし

表Ⅳ－2. 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	40℃、75%RH	6ヵ月	PTP 包装(アルミ袋入れた後、紙函に入れたもの)	変化なし
			バラ包装(ポリ瓶に入れた後、密栓し、紙函に入れたもの)	

表Ⅳ－3. 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	40℃、75%RH	6ヵ月	PTP 包装(アルミ袋入れた後、紙函に入れたもの)	変化なし
			バラ包装(ポリ瓶に入れた後、密栓し、紙函に入れたもの)	

表IV-4. 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	
長期保存試験	25℃、60%RH	3.5年	PTP 包装(アルミ袋入り)	変化なし	
			バラ包装(ポリ瓶、密栓)		
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	PTP 包装(アルミ袋入り)	変化なし	
			バラ包装(ポリ瓶、密栓)		
苛酷試験	温度	50℃	PTP 包装(アルミ袋入り)	変化なし	
			バラ包装(ポリ瓶、密栓)		
		60℃	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 63.0%、バラ包装で 6.5%低下したが、L-グルタミンの含量はいずれの包装品でも経過時期的変化は認められなかった。	
			バラ包装(ポリ瓶、密栓)		
	湿度	25℃、90%RH	30日	PTP 包装(アルミ袋入り)	変化なし
				バラ包装(ポリ瓶、密栓)	
	光	近紫外線:204W・h/m ² (600 μ W/cm ² ×34h) 白色光:120万lx・h (2500 lx/h×20日)		無包装 (無色シャーレ、ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバー)	錠剤の色の褪色のみが認められた。
				PTP 包装(アルミ袋入り)	変化なし
バラ包装(ポリ瓶、密栓)					

表IV-5. マーズレン®配合錠1.0ESの無包装状態での安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
無包装状態	湿度	30°C、75%RH 遮光	3ヵ月	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。
	光	近紫外線:204W・h/m ² (600 μ W/cm ² ×34h) 白色光:120 万lx・h (2500 lx/h×20 日)		無包装 (無色シャーレ、ポ リ塩化ビニリデン製フィル 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。

※ 試験項目は外観・含量・硬度・溶出試験とし、「(社)日本病院薬剤師会の答申」に規定されている評価基準に準じて評価した。

変化なし:すべての測定項目において変化を認めなかった。

- ・外観:外観上の変化をほとんど認めない
- ・含量:含量低下が3%未満
- ・硬度:硬度変化が30%未満

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)

〈マーズレン®S配合顆粒〉

- ・ 「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°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。その結果、25°C・75%RHでは漢方製剤(一般名: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。また、成り行き温度ではいずれの薬剤においても28日間変化は認められなかった¹⁾。
- ・ 「マーズレン®S配合顆粒」8.93gと「アルサルミン細粒90%」5.33g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°C・暗所及び40°C・75%RH・暗所で2ヵ月間保存した。配合直後、2週間、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性状を観察した。その結果、いずれの条件においても2ヵ月後には配合品の色が褪色しアズレンスルホン酸ナトリウム水和物含量が規格値以下に低下した²⁾。

(「X III.2.その他関連資料 マーズレン®配合顆粒 配合変化表」参照)

9. 溶出性

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する^{3,4)}。

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物：(条 件) 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 : (条 件) 回転数：50 rpm、試験液：水(900mL)
(規格値) 30分間の溶出率は80%以上

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〉

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]
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〉

100錠 [10錠(PTP)×10]
1,000錠 [プラスチックボトル、バラ]

〈マーズレン[®]配合錠0.5ES〉

100錠 [10錠(PTP)×10]
1,000錠 [プラスチックボトル、バラ]

〈マーズレン[®]配合錠1.0ES〉

100錠 [10錠(PTP)×10]
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及びマーズレン[®]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

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〉

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

マーズレン®S配合顆粒は、L-グルタミン、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物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、水溶性アズレン3mg及びL-グルタミン990mg含有
- ・対照薬A: 1g中、水溶性アズレン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)、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、7日目で84.9%(141/166)と、他の2群に比べ有意に優れた効果を示した⁵⁾。

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)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)と、対照薬G群に比べ有意に優れた効果を示した⁶⁾。

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)、また、内視鏡判定(略治以上)は50.0%(9/18)と、対照薬G群に比べ有意に優れた効果を示した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

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

「V. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

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、スクラルファート水和物、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

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^{8~13)}。

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⁸⁾。

2) 組織修復促進作用

①ラットにおいて、アスピリン・インドメタシンによる胃粘膜内のヘキソサミン含量の減少を抑制する⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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*)¹¹⁾。

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¹²⁾。

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¹³⁾。

(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-塩酸¹⁵⁾、タウロコール酸-セロトニン¹⁵⁾、無水エタノール¹⁶⁾、アンモニア¹⁶⁾、アスピリン¹⁴⁾、インドメタシン¹⁶⁾及びジクロフェナク⁹⁾ 等)による胃粘膜障害を抑制する。

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¹⁷⁾。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¹²⁾。

(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)

健康成人男子10名に、「マーズレン®S配合顆粒」2g又は「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。

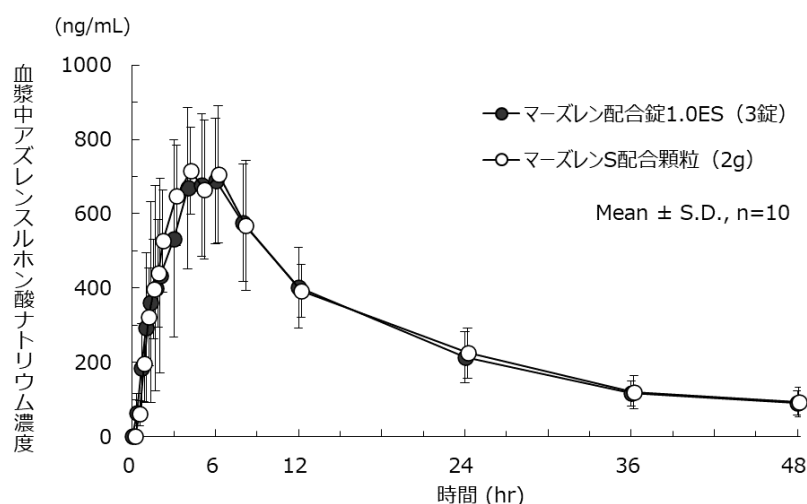
その結果、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物は投与約5時間後に最高血漿中濃度に達し、その生物学的半減期は約13時間であった。L-グルタミンは投与約0.5時間後に最高血漿中濃度に達した。

また、「マーズレン®S配合顆粒」2g投与時の C_{max} は、アズレンスルホン酸ナトリウムが776.5ng/mL、L-グルタミンが95.3 μ g/mLであり、「マーズレン®配合錠1.0ES」3錠投与時の C_{max} は、アズレンスルホン酸ナトリウムが756.6ng/mL、L-グルタミンで95.2 μ g/mLであった¹⁸⁾。

2) 生物学的同等性試験

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(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¹⁸⁾。



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 ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
マーズレン配合錠1.0ES(3錠)	13085 ± 3276	757 ± 211	4.9 ± 1.9	12.8 ± 2.7
マーズレンS配合顆粒(2g)	13462 ± 2703	776 ± 121	4.5 ± 1.5	13.3 ± 2.8

(Mean ± 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。

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

「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0.375ESとマーズレン配合錠1.0ESは生物学的に同等とみなされた³⁾。

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

「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0.5ESとマーズレン配合錠1.0ESは生物学的に同等とみなされた⁴⁾。

(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

表VII-2 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¹⁸⁾

	k _{el} (hr ⁻¹)
マーズレン配合錠1.0ES(3錠)	0.056 ± 0.011
マーズレンS配合顆粒(2g)	0.054 ± 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
該当資料なし

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¹⁹⁾。

その結果、未変化アズレンスルホン酸ナトリウムとはRf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。

(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*)²⁰⁾。

[分子種]プロプラノロール:CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6

イミプラミン:CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5

ジアゼパム:CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5

ワルファリン:CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5

(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>

ラットを用いて、³H-アズレンスルホン酸ナトリウム水和物(対照群)と³H-アズレンスルホン酸ナトリウム水和物+L-グルタミン(M群)の経口投与後の胆汁内排泄及び尿中糞中排泄について、放射活性測定することで比較検討した。

その結果、胆汁中排泄のピークは、対照群が6時間であるのに対し、M群は2時間であった。尿中排泄は、M群が対照群に比較して排泄量が約2倍で、糞中への排泄は大差が認められなかった¹⁹⁾。

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) 生殖能を有する患者

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)

承認時までの臨床試験において、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。

(7) 小児等

9. 7 小児

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

承認時までの臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳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

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)

一般に高齢者は消化管などの生理機能が低下しているので注意すること。

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

〈マーズレン[®]配合錠〉

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。
- ・ 錠剤が飲みにくいときは、口の中に含んでやわらかくなってから、水またはぬるま湯といっしょに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

ddY系マウス、Wistar系ラット、モルモットを使用し、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^{21,22)}。

(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

ラットとマウスに対し、「マーズレン®S 配合顆粒」を5%アラビアゴムに懸濁し、ゾンデにて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LD₅₀を求めた²³⁾。

表Ⅸ-1. LD₅₀値(g/kg、経口投与、7日間観察)

SD系ラット		dd系マウス	
♂	♀	♂	♀
14.73 (12.95~16.74)	17.79 (14.29~22.16)	10.18 (9.34~11.11)	10.99 (10.13~11.93)

()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

ラットに対して、「マーズレン®S 配合顆粒」を5%アラビアゴム水溶液にて懸濁し、130~4,000mg/kg/dayの用量を連続30日間経口投与した。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²³⁾。

2) ラット180日間反復投与毒性試験

ラットに対して、「マーズレン®S 配合顆粒」を5%アラビアゴム水溶液にて懸濁し、130~4,000mg/kg/dayの用量を連続180日間経口投与した。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、18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、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²³⁾。

(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

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:無し

くすりのしおり:有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分:「ルフレン配合顆粒」(日医工)他

同 効 薬:エグアレンナトリウム水和物、スクラルファート水和物、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(昭和42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(平成21年) 6月19日 (販売名変更による)	22100AMX00942000	2009年(平成21年) 9月25日 (販売名変更による)	1969年 5月5日
マーズレン® 配合錠0.375ES	2009年(平成21年) 7月13日	22100AMX01901000	2009年(平成21年) 11月13日	2009年11月13日
マーズレン® 配合錠0.5ES	2008年(平成20年) 3月14日	22000AMX01185000	2008年(平成20年) 7月 4日	2008年 7月 4日
マーズレン® 配合錠1.0ES	2008年(平成20年) 8月13日 (販売名変更による)	22000AMX01863000	2008年(平成20年) 12月19日 (販売名変更による)	2003年 9月26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容

〈マーズレン®S配合顆粒〉

再評価結果通知年月日:1986年(昭和61年)1月30日

内容:再評価結果*により現在の「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更した。

*第25次再評価結果公示薬務局長通知(昭和61年1月30日付薬発第85号)

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(昭和61年)1月30日

内容:再評価結果*により「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。

*第25次再評価結果公示薬務局長通知(昭和61年1月30日付薬発第85号)

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	104590102	620459001
マーズレン®配合錠0.375ES	2329122F3027	2329122F3027	119649802	621964901
マーズレン®配合錠0.5ES	2329122F2020	2329122F2020	118681903	620008085
マーズレン®配合錠1.0ES	2329122F1032	2329122F1032	115598303	620008740

14. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 藤田留美 他:診療と新薬, 1993; 30(11): 2203-2206
- 2) 寿製薬株式会社: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)
- 3) 寿製薬株式会社: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-)
- 4) 寿製薬株式会社: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-)
- 5) 三好秋馬 他:内科宝函, 1982; 29(5): 297-332
- 6) 関口利和 他:基礎と臨床, 1977; 11(2): 679-686
- 7) 小林節雄 他:新薬と臨床, 1981; 30(11): 1855-1873
- 8) 中沢三郎 他:診療と新薬, 1974; 11(9): 1839-1849
- 9) 内藤俊一 他:薬理と治療, 1984; 12(1): 183-186
- 10) Martinson, E. E., et al.:Biokhimiya, 1962; 27(3): 437-441 (PMID: 14470561)
- 11) Leloir, L. F., et al.:Biochim. Biophys. Acta, 1953; 12: 15-22 (PMID: 13115409)
- 12) 林啓一郎 他:薬理と治療, 1998; 26(4): 465-472
- 13) 川村 武 他:基礎と臨床, 1985; 19(13): 6443-6446
- 14) 川村 武 他:基礎と臨床, 1985; 19(10): 5195-5199
- 15) 堀 裕子 他:薬理と治療, 1994; 22(9): 3777-3783
- 16) 堀 裕子 他:薬理と治療, 1994; 22(10): 4305-4313
- 17) 岡部 進 他:応用薬理, 1975; 9(1): 31-37
- 18) 寿製薬株式会社: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検証)
- 19) 寿製薬株式会社: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)
- 20) 佐藤正雄 他:薬理と治療, 1998; 26(4): 481-484
- 21) 寿製薬株式会社: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)
- 22) 山崎英正 他:日本薬理学雑誌, 1958; 54(2): 362-377
- 23) 柳本行雄 他:基礎と臨床, 1977; 11(2): 510-527

2. その他の参考文献

特になし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

中華人民共和国、インド共和国

2. 海外における臨床支援情報

特になし

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。

(1) 粉碎

表XIII-1. マーズレン®配合錠1.0ESの粉碎粉末品での安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
粉碎粉末品	25℃、75%RH 暗所	1ヵ月	無包装	変化なし
			包装:グラシン紙	
			包装:ポリエチレン-セロファンラミネートフィルム	

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

マーズレン®配合顆粒 配合変化表

1) 「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℃・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¹⁾。

薬効分類名	薬剤名	一般名	会社名	配合量 (g)	結果
消化性潰瘍用剤	「ガスター散10%」	ファモチジン	LTLファーマ	0.2	変化なし
	「タガメット細粒20%」	シメチジン	住友ファーマ	1.0	変化なし
	「セルベックス細粒10%」	テブレノン	エーザイ=EAファーマ	0.5	変化なし
	「ノイエル細粒40%」	セトラキサート塩酸塩	アルフレッサファーマ	0.5	変化なし
制酸剤	酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	日局品	1.0	変化なし
血圧降下剤	「ベルジピン散10%」	ニカルジピン塩酸塩	LTLファーマ	0.2	変化なし
	「カプトリル細粒5%」	カプトプリル	アルフレッサファーマ	0.5	変化なし
高脂血症用剤	「メバロチン細粒1%」	プラバスタチンナトリウム	第一三共	0.5	変化なし
血管拡張剤	「ロコルナール細粒10%」	トラピジル	持田製薬	1.0	変化なし
解熱鎮痛消炎剤	「ロキソニン細粒10%」	ロキソプロフェンナトリウム	第一三共	0.6	変化なし
	「アスピリン「ヨシダ」」	アスピリン	吉田製薬	1.0	変化なし
鎮けい剤	「ミオナール顆粒10%」	エベリゾン塩酸塩	エーザイ	0.5	変化なし
抗生物質製剤	「L-ケフラル顆粒」	セファクロル	共和薬品工業	0.75	変化なし
	「ミノマイシン顆粒2%」	ミノサイクリン塩酸塩	ファイザー	1.0	変化なし
	「セフスパン細粒50mg」	セフィキシム水和物	長生堂製薬 = 日本ジェネリック	1.0	変化なし
気管支拡張剤	「メブチン顆粒0.01%」	プロカテロール塩酸塩	大塚製薬	0.5	変化なし
漢方製剤	ツムラ小柴胡湯エキス顆粒(医療用)	小柴胡湯エキス	ツムラ	2.5	注) 14日後: 褐± 28日後: 褐+・固±
	ツムラ柴苓湯エキス顆粒(医療用)	柴苓湯エキス	ツムラ	2.5	
	ツムラ六君子湯エキス顆粒(医療用)	六君子湯エキス	ツムラ	2.5	
その他の血液・体液用薬	「パナルジン細粒10%」	チクロジピン塩酸塩	クリニジェン株式会社	1.0	変化なし
ビタミンB剤	「メチコパール細粒0.1%」	メコバラミン	エーザイ	0.5	変化なし

注) 25℃・75%RH、褐: 褐色に変化、固: 固化、±: 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) 「マーズレン®S配合顆粒」8.93gと「アルサルミン細粒90%」5.33g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℃・暗所及び40℃・75%RH・暗所で2ヵ月間保存した。配合直後、2週間、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性状を観察した²⁾。

なお、「マーズレン®S配合顆粒」8.93gと「アルサルミン細粒90%」5.33gの配合比率は、1回投与量に換算すると、「マーズレン®S配合顆粒」0.67g、「アルサルミン細粒90%」0.4gに相当する。

薬効分類名	薬剤名	一般名	会社名	配合量 (g)	結果
消化性潰瘍用剤	「アルサルミン細粒90%」	スクラルファート水和物	富士化学工業 = 日医工	5.33	2ヵ月後: 退色・含量低下

