

## 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 2013 に準拠して作成

胃潰瘍治療剤

**アズロキサ錠<sup>®</sup>15mg**

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

**アズロキサ顆粒<sup>®</sup>2.5%**

**AZULOXA<sup>®</sup> TAB. 15mg GRANULES 2.5%**

(エグアレンナトリウム水和物製剤)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	錠剤 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	錠15mg : 1錠中にエグアレンナトリウム水和物15mgを含有 顆粒2.5% : 1g中にエグアレンナトリウム水和物25mgを含有
一般名	和名 : エグアレンナトリウム水和物 洋名 : Eequalen Sodium Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日 錠15mg : 2011年 1月14日 顆粒2.5% : 2009年 6月19日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日 錠15mg : 2011年 6月24日 顆粒2.5% : 2009年 9月25日 (販売名変更による) 発売年月日 錠15mg : 2011年 7月20日 顆粒2.5% : 2000年12月25日
開発・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 TEL:0120-917-719 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.eapharma.co.jp/">http://www.eapharma.co.jp/</a>

本IFは 2016年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

## 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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には必ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
14. その他	10
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	11
3. 臨床成績	11
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 吸収	19
4. 分布	19
5. 代謝	20
6. 排泄	21
7. トランスポーターに関する情報	21

8. 透析等による除去率	21
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
5. 慎重投与内容とその理由	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
7. 相互作用	22
8. 副作用	23
9. 高齢者への投与	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
14. 適用上の注意	24
15. その他の注意	25
16. その他	25
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	26
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
12. 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	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	32
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料	34



# 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、消炎作用、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。本剤には、新しいメカニズムであるTXA<sub>2</sub>拮抗作用、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、本剤とH<sub>2</sub>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、2008年11月にはH<sub>2</sub>受容体拮抗薬間での治癒効果に差がないことから、シメチジンだけではなく、全てのH<sub>2</sub>受容体拮抗薬との併用投与について、製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

市販後に使用成績調査を実施し再審査申請を行った結果、2010年3月に薬事法第14条第2項第3号イからハマでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009年6月に販売名を「アズロキサ®顆粒」から、「アズロキサ®顆粒2.5%」に変更した。

さらに、寿製薬株式会社は2011年1月に「アズロキサ®顆粒2.5%」の作用を有し苦味を気にせず服用が可能な「アズロキサ®錠15mg」の製造販売承認を取得し、2011年7月に発売した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. H<sub>2</sub>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。(12頁参照)
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共に胃潰瘍の治癒を促進する(ラット)。(15頁参照)
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。(1頁参照)
4. 自覚症状の早期改善に優れた効果を示す。(13頁参照)
5. 服薬コンプライアンスの良い、1日2回投与である。(11、13頁参照)
6. 自他覚的副作用発現率は0.4% (2例/498例)であり、内訳は口渇感(0.2%)、口唇乾燥感(0.2%)であった。

副作用としての臨床検査値の異常は、総ビリルビン値の上昇1.1% (1例/94例)、ALT (GPT)の上昇0.9% (3例/339例)、AST (GOT)の上昇0.6% (2例/339例)、γ-GTPの上昇0.6% (2例/316例)、Al-Pの上昇0.3% (1例/335例)であった。(承認時)

また、使用成績調査症例115例中、副作用は認められなかった。(再審査終了時) (23頁参照)

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

アズロキサ<sup>®</sup>錠15mg

アズロキサ<sup>®</sup>顆粒2.5%

(2) 洋名

AZULOXA<sup>®</sup> TABLETS 15mg

AZULOXA<sup>®</sup> 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A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)拮抗作用を持つことより命名した。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

エグアレンナトリウム水和物(JAN)

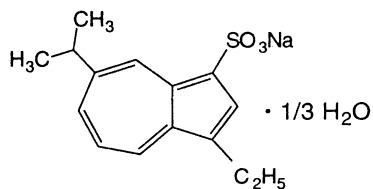
(2) 洋名(命名法)

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: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NaO<sub>3</sub>S · 1/3 H<sub>2</sub>O

分子量: 306.35



## II. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名(命名法)

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号:KT1-32

### 7. CAS 登録番号

egualen :99287-30-6

egualen sodium :97683-31-3

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・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。

##### (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、エーテル又はn-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

相対湿度66～82%(25℃)の状態では7日間保存した結果、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

pKa=0.69(25℃)

##### (6) 分配係数

分配係数:(pH、水-オクタノール系)

表Ⅲ-2. エグアレンナトリウム水和物の分配係数(25℃)

pH	3	4	5	6	7	8	9
分配係数 (n-オクタノール/水)	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

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－3. 有効成分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ヵ月	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし
		60℃、暗所	6ヵ月	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ヵ月	褐色ガラスビン(開栓)	外観が緑色に変化
		40℃、82%RH、暗所	6ヵ月	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ヵ月	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ヵ月	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし	

#### 3. 有効成分の確認試験法

1. 日局一般試験法「ナトリウム塩及び硫酸塩の定性反応」で確認する。
2. 紫外吸収スペクトル  
極大吸収波長:237～241nm、283～287nm及び293～297nm付近  
極小吸収波長:254～258nm及び290～294nm付近
3. 可視吸収スペクトル  
極大吸収波長:580nm付近、極小吸収波長410nm付近
4. 赤外吸収(IR)スペクトル  
吸収波数:2950、1576、1385、1179及び1047cm<sup>-1</sup>付近

#### 4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

(3) 識別コード

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

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

(2) 添加物

アズロキサ <sup>®</sup> 錠15mg	成分・含量	1錠中エグアレンナトリウム水和物15mg
	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
アズロキサ <sup>®</sup> 顆粒2.5%	成分・含量	1g中エグアレンナトリウム水和物25mg含有
	添加物	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) その他

特になし

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1. アズロキサ<sup>®</sup>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ヵ月	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ヵ月	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	25℃、 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 <sup>2</sup> 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ヵ月	PTP 及びポリ瓶包装	変化なし	
長期保存試験	25℃、60%RH、 室内散乱光	36ヵ月	PTP 及びポリ瓶包装	変化なし	

表IV-2. アズロキサ<sup>®</sup>錠15mg 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	温度	40℃、暗所	3ヵ月	ガラス瓶密栓(密栓)	変化なし <sup>*</sup>
	湿度	25℃、75%RH、暗所	3ヵ月	開放	変化なし <sup>*</sup>
	光	室温、積算照度120万Lux・h		無色透明フィルム	変化なし <sup>*</sup>
アルミ包装					

※ 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
- ・溶出性:規格値内

## IV. 製剤に関する項目

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

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ヵ月	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし
		60℃、暗所	6ヵ月	褐色ガラスビン(密栓)	変化なし
	湿度	40℃、75%RH、暗所	6ヵ月	褐色ガラスビン(開栓)	わずかに吸湿あり
		40℃、82%RH、暗所	6ヵ月	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ヵ月	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ヵ月	ヒートシール 及びバラ包装	変化なし	

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6. 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。6品目(「ベリチーム配合顆粒」、「エントモール散」、「ビオフィェルミン配合散」、「カプトリル細粒5%」、「プレドニゾロン散「タケダ」1%」、「ワッサーV配合顆粒」)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2.5%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<sup>1)</sup>。

(配合変化試験表35頁参照)

### 7. 溶出性

アズロキサ®錠15mg

方法：日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

試験液：水

回転数：50回転/分

規格：30分の溶出率が75%以上のとき適合

## IV. 製剤に関する項目

---

アズロキサ®顆粒2.5%

方法：日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

試験液：日局溶出試験第2液

回転数：75回転/分

規格：局外規第3部に定められているエグアレンナトリウム顆粒の溶出規格に適合

### 8. 生物学的試験法

該当資料なし

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

アズロキサ®錠15mg

1. 可視吸収スペクトル

極大吸収波長：580nm付近

2. 紫外吸収スペクトル

極大吸収波長：237～241nm、283～287nm及び293～297nm

3. 薄層クロマトグラフィー

アズロキサ®顆粒2.5%

1. 日局一般試験法「ナトリウム塩及び硫酸塩の定性反応」

2. 薄層クロマトグラフィー

3. 紫外吸収スペクトル極大吸収波長：237～241nm、283～287nm及び293～297nm

極小吸収波長：254～258nm及び290～294nm

4. 可視吸収スペクトル

極大吸収波長：580nm付近

極小吸収波長：410nm付近

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

### 11. 力価

該当しない

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

分解物、原料由来物

## IV. 製剤に関する項目

---

### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

### 14. その他

特になし



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

胃潰瘍におけるH<sub>2</sub>受容体拮抗薬との併用療法

### 2. 用法及び用量

アズロキサ<sup>®</sup>錠15mg:

通常、成人にはH<sub>2</sub>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(朝食後および就寝前)経口投与する。

アズロキサ<sup>®</sup>顆粒2.5%:

通常、成人にはH<sub>2</sub>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(朝食後および就寝前)経口投与する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

<参考> アズロキサ<sup>®</sup>顆粒2.5%

試験区分		試験のデザイン	対象	目的
第Ⅰ相試験	単回投与 <sup>2)</sup>	オープン	健常成人男子	本剤を単回経口投与した時の安全性及び薬物動態を確認する。
	連続投与 <sup>3,4)</sup>	オープン	健常成人男子	本剤を連続経口投与した時の安全性及び薬物動態を確認する。
	食事の影響 <sup>5)</sup>	オープン	健常成人男子	本剤を空腹時及び食後に単回経口投与した時の食事の影響を検討する。
前期第Ⅱ相試験 <sup>6)</sup>		オープン	胃潰瘍患者	本剤の胃潰瘍に対する有効性及び安全性を検討するとともに、用法・用量を推定する。
後期第Ⅱ相試験 <sup>7)</sup>		二重盲検	胃潰瘍患者	本剤の胃潰瘍に対する至適用法・用量を検討する。
第Ⅲ相試験 比較試験 <sup>8)</sup>		二重盲検	胃潰瘍患者	本剤の胃潰瘍に対する臨床的有用性をセトラキサート塩酸塩を対照薬として検討する。
第Ⅲ相試験 一般臨床試験		(1) 初回治療 <sup>9)</sup> 単盲検	胃潰瘍患者	胃潰瘍に対する本剤とシメチジンとの併用療法の臨床的有用性を客観的に検討する。
		(2) 再発予防 <sup>10)</sup> 単盲検	胃潰瘍患者	本剤とシメチジンとの併用による胃潰瘍の再発防止療法の臨床的有用性を客観的に検討する。
		(3) 継続治療 <sup>11)</sup> オープン	胃潰瘍患者	シメチジン単独8週間で投与で治癒し得なかった胃潰瘍に対する本剤とシメチジンとの併用による治癒効果及び安全性を客観的に検討する。

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床効果

投与前のステージが崎田・三輪の分類によるA<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>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)、シメチジン単独群64.9%(48/74)であった。

8週内視鏡治癒率は、併用群で87.9%(58/66)、単独群で67.6%(46/68)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)、シメチジン単独群78.4%(58/74)であった。いずれも、併用により有意に高い値を示した<sup>10)</sup>。

#### <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<sup>11)</sup>。

##### 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<sup>12)</sup>。

### (3) 臨床薬理試験

#### 1. 単回投与試験

健常成人男子6名に対して、本剤を10～30mg単回投与した結果、自覚症状、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<sup>2, 5)</sup>。

#### 2. 反復経口投与試験

健常成人男子6名に対して本剤を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<sup>3)</sup>。

また健常成人男子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<sup>4)</sup>。

注)本剤の胃潰瘍に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人にはH<sub>2</sub>受容体拮抗薬に併用して、1回0.6g又は1錠(エグアレンナトリウム水和物として15mg)を1日2回(朝食後および就寝前)経口投与する。」である。

## V. 治療に関する項目

---

### (4) 探索的試験

胃潰瘍患者(各群20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<sup>6)</sup>。

注)本剤の胃潰瘍に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人にはH<sub>2</sub>受容体拮抗薬に併用して、1回0.6g又は1錠(エグアレンナトリウム水和物として15mg)を1日2回(朝食後および就寝前)経口投与する。」である。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

胃潰瘍患者(各群60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(朝食後および就寝前)」が妥当であると判断された<sup>7)</sup>。

注)本剤の胃潰瘍に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人にはH<sub>2</sub>受容体拮抗薬に併用して、1回0.6g又は1錠(エグアレンナトリウム水和物として15mg)を1日2回(朝食後および就寝前)経口投与する。」である。

#### 2) 比較試験

胃潰瘍患者(各群150例)を対象に、セトラキサート塩酸塩(800mg/日分4)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<sup>8)</sup>。

#### 3) 安全性試験

該当資料なし

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

---

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

試 験 名	使用成績調査 <sup>12)</sup>
目 的	本剤使用実態下での安全性及び有効性を検討
実 施 期 間	1987年(昭和62年)1月12日～1993年(平成5年)1月11日
症 例 数	115 例
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試験の概要

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

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水和物、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<sup>13, 14</sup>。

##### 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<sup>15, 16</sup>。

##### 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<sup>17</sup>。

##### 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<sup>18</sup>。

##### 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*)<sup>19</sup>。

##### 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<sup>20</sup>。

##### 7. 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<sup>21</sup>。

##### 8. トロンボキサンA<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)拮抗作用

ラットにおいてU-46619 (TXA<sub>2</sub>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、TXA<sub>2</sub>拮抗作用を示す<sup>22, 23</sup>。

##### 9. 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*)。

##### 10. 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*)。

##### 11. 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E<sub>2</sub>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<sup>20</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### (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の壊死性物質による胃粘膜損傷を抑制する<sup>24, 25)</sup>。

#### 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<sup>26, 27)</sup>。

### (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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

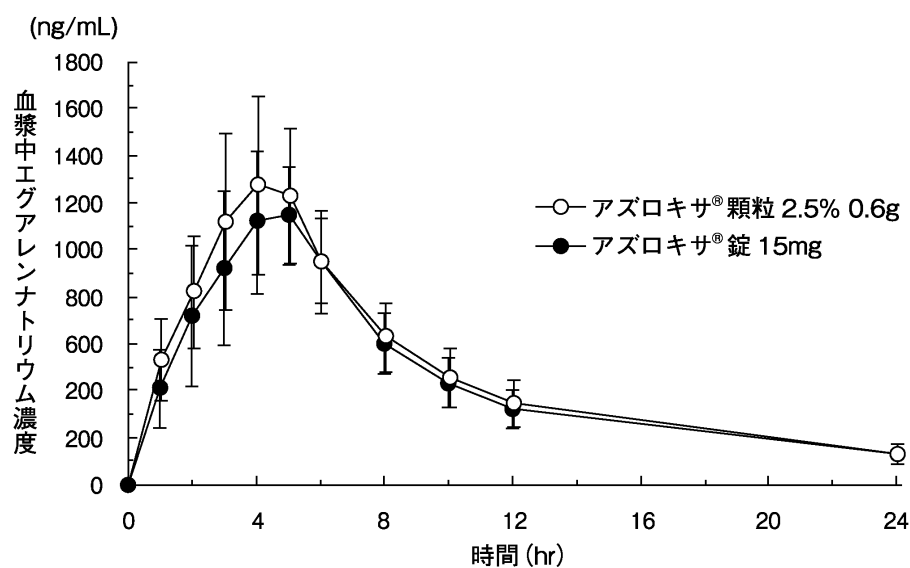
投与後約4.5時間<sup>28)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

健常成人男子16名にアズロキサ<sup>®</sup>錠15mg<sup>1</sup>錠またはアズロキサ<sup>®</sup>顆粒2.5%0.6gを経口投与した場合、投与後約4.5時間に最高血中濃度に達する。血中消失半減期は、約8時間である<sup>28)</sup>。

	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
アズロキサ <sup>®</sup> 錠 15mg	10744.1±2060.0	1272.0±223.8	4.4±1.0	7.8±0.6
アズロキサ <sup>®</sup> 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)



図VII-1

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

##### 1. 食事の影響(健常成人)

健常成人男子にエグアレナトリウム水和物10, 15及び30mgを食後に単回経口投与したところ、空腹時投与に比べてTmaxが遅延し、Cmax、AUCは低下した<sup>4, 5)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-1

投与量 (mg)	薬物動態パラメータ			
	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (μg·hr/mL)
10	0.60±0.12	5.2±0.9	4.6±1.9	6.0±0.8
15	0.58±0.09	7.2±0.9	5.9±1.3	7.2±1.5
30	1.84±0.39	5.1±0.9	4.4±0.4	18.2±3.2

(Mean±S.D., n=6)

### 2. 食後反復投与(健常成人)

健常成人男子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)食後反復経口投与すると、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<sup>3, 4)</sup>。

### (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

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

健常成人男子にエグアレンナトリウム水和物30mgを空腹時単回経口投与した場合、0次吸収速度過程を示し、その吸収速度は8.26mg/hrであった<sup>2)</sup>。

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>

<sup>14</sup>C-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場合のバイオアベイラビリティは70~76%であった<sup>29)</sup>。

### (4) 消失速度定数

0.216hr<sup>-1</sup><sup>2)</sup>

### (5) クリアランス

24.7mL/hr/kg<sup>2)</sup>

### (6) 分布容積

0.12L/kg<sup>2)</sup>



## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

健康な成人男子より採血した血液を用いて、蛋白結合性を測定した結果、<sup>14</sup>C-エグアレンナトリウム水和物濃度が0.3～10.0 μg/mLのいずれにおいても98%以上であった(*in vitro*)<sup>30)</sup>。

### 3. 吸収

該当資料なし

<参考>

<sup>14</sup>C-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場合の吸収率は73～76%であり、種差は認められなかった<sup>29)</sup>。

### 4. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

<sup>14</sup>C-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<sup>31)</sup>。

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

<sup>14</sup>C-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<sup>32)</sup>。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

<sup>14</sup>C-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<sup>32)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (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>

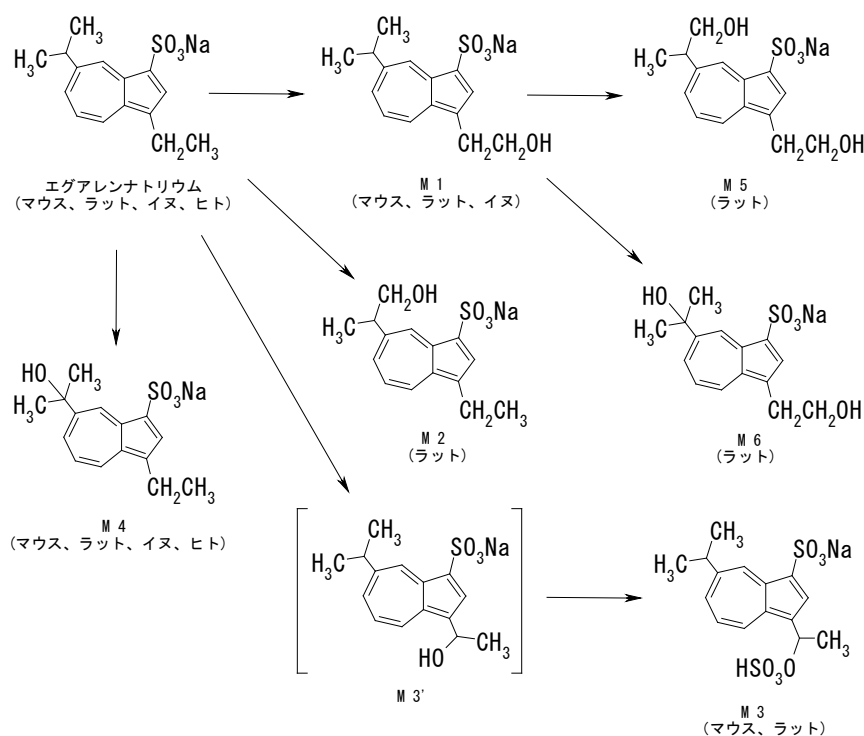
<sup>14</sup>C-エグアレンナトリウム水和物20mg/kgを絶食下雄性ラットに経口投与したところ、投与後1時間では消化器系組織及びその内容物に高い放射能濃度が認められた。組織からの消失は速やかで投与後72時間ではいずれの組織でも放射能はみられなかった<sup>31)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝

代謝経路：ラット、マウス及びイヌにおける<sup>14</sup>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。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<sup>5, 31, 33, 34)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

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。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。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

健常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、投与後24時間までの尿中累積排泄率は投与量の37%、また代謝物は1-ヒドロキシ-1-メチルエチル体 (M4) のみで0.06%であった<sup>5)</sup>。

#### <参考>

<sup>14</sup>C-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場合、96時間後の尿中排泄量は投与量の57~74%であった<sup>31, 34)</sup>。

### (3) 排泄速度

「6. 排泄 (2)排泄率」の項参照

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

該当しない

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (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。〕  
(2)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤と併用するH<sub>2</sub>受容体拮抗薬の添付文書に記載されている用法・用量及び禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認する。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

承認までの調査症例498例中2例(0.4%)に自他覚的副作用が認められた。内訳は口渇感(0.2%)、口唇乾燥感(0.2%)であった。

副作用としての臨床検査値の異常は、総ビリルビン値の上昇1.1%(1例/94例)、ALT(GPT)の上昇0.9%(3例/339例)、AST(GOT)の上昇0.6%(2例/339例)、 $\gamma$ -GTPの上昇0.6%(2例/316例)、Al-P上昇0.3%(1例/335例)であった。(承認時)

また、使用成績調査症例115例中、副作用は認められなかった。(再審査終了時)

#### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

#### (3) その他の副作用

	0.1～5%未満
肝臓	総ビリルビン値、ALT(GPT)、AST(GOT)、 $\gamma$ -GTP、Al-Pの上昇
その他	口渇感、口唇乾燥感

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－1. 副作用発現状況

対象症例	498例
発現例数	6例(1.2%)
発現件数	11件

種 類	件 数(%)
肝臓	9(1.8%)
総ビリルビン値	1(1.1%)
ALT(GPT)	3(0.9%)
AST(GOT)	2(0.6%)
$\gamma$ -GTP	2(0.6%)
Al-P	1(0.3%)
その他	2(0.4%)
口渇感	1(0.2%)
口唇乾燥感	1(0.2%)

#### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 9. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いので慎重に投与すること〔本剤は主として腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)ため、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(3)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。

(4)ラットの周産期及び授乳期に、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。

### 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

該当しない

### 14. 適用上の注意

**服用時:**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。

**薬剤交付時:**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報告されている。〕

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 15. その他の注意

- |   |
|---|
| <p>(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。</p> <p>(2)本剤の投与により尿が青味を帯びることがある。</p> |
|---|

### 16. その他

特になし

## Ⅷ. 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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

ラット、ウサギ、モルモット、マウス及び成犬を用いて一般薬理試験を実施した結果、一般症状、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において、特記すべき作用は認められなかった。

また、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物と比較して著しい質的・量的差異は認められなかった<sup>36)</sup>。

(4) 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<sup>37, 38)</sup>

表Ⅷ-1. エグアレンナトリウム水和物のLD<sub>50</sub>値(mg/kg)

動物種・性		投与経路		
		経口	皮下	腹腔
マウス <sup>37)</sup> (CD-1)	♂	730	364	373
	♀	798	472	410
ラット <sup>37)</sup> (SD系)	♂	1416	454	224
	♀	1096	364	250
ビーグル犬 <sup>38)</sup>	♂	>2000	—	—
	♀	>2000	—	—

(2) 反復投与毒性試験

1. 亜急性毒性)

(1)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<sup>39)</sup>。

(2)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<sup>40)</sup>。

(3)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<sup>41)</sup>。



## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

### 2. 慢性毒性

(1)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<sup>42)</sup>。

(2)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<sup>43)</sup>。

### (3) 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<sup>44)</sup>。

#### 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、哺育及び出産児の生後発育に対する影響は見られなかった<sup>45)</sup>。

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<sup>46)</sup>。

#### 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<sup>47)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1. 抗原性試験

モルモットを用いた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、ラットを用いた皮膚アレルギー誘発試験のいずれにおいても陰性であった<sup>48)</sup>。

#### 2. 変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であった<sup>49)</sup>。

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有害性のない変化がみられたが<sup>50)</sup>、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<sup>51)</sup>。

#### 3. がん原性試験

B6C3F1系マウスに50、150、500mg/kg/日で18ヵ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ヵ月間混餌経口投与したが、がん原性は認められなかった<sup>52)</sup>。

#### 4. 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<sup>53)</sup>。

## 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<sup>注)</sup>

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. 有効期間又は使用期限

使用期限

アズロキサ<sup>®</sup>錠15mg : 3年(安定性試験結果に基づく)

アズロキサ<sup>®</sup>顆粒2.5% : 3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

アズロキサ<sup>®</sup>錠15mg : 気密容器にて室温保存

アズロキサ<sup>®</sup>顆粒2.5% : 遮光した気密容器にて室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

取扱い上の注意

本品は多少の色調幅がありますが、成分等には影響はありません。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

服用時: 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。

薬剤交付時: 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報告されている。〕

※「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、14. 適用上の注意」 24頁 参照

本剤の投与により尿が青味を帯びることがある。

※「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、15. その他の注意」 25頁 参照

患者向医薬品ガイド: 無し、くすりのしおり: 有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

### 6. 包装

アズロキサ錠15mg : (PTP)100錠、500錠

アズロキサ顆粒2.5% : 0.6g×140包、100g

### 7. 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: セロファン・アルミニウム箔・ポリエチレンの多層フィルム

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、セロファンのラミネートフィルム

バラ包装: ポリエチレン

内 袋: ポリエチレン

外 箱: 紙

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分: なし

同効薬: ポラプレジンク、エカベトナトリウム水和物、エンプロスチル、レバミピド

### 9. 国際誕生年月日

1999年(平成11年)3月12日 「国内開発」

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
アズロキサ錠15mg	2011年(平成23年)1月14日	22300AMX00366000
アズロキサ顆粒2.5%	2009年(平成21年)6月19日 (販売名変更による)	22100AMX00934000

[注]アズロキサ顆粒(旧販売名) 製造販売承認年月日: 1999年(平成11年)3月12日

### 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
アズロキサ錠15mg	2011年(平成23年)6月24日
アズロキサ顆粒2.5%	2009年(平成21年)9月25日 (販売名変更による)

[注]アズロキサ顆粒(旧販売名): 2000年(平成12年)11月17日

経過措置期間終了: 2010年(平成22年)6月30日

## X. 管理的事項に関する項目

### 12. 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

2008年(平成20年)11月7日

効能・効果:胃潰瘍におけるシメチジンとの併用療法

→胃潰瘍におけるH<sub>2</sub>受容体拮抗薬との併用療法

用法・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水和物として15mg)を1日2回(朝食後および就寝前)経口投与する。

→通常、成人にはH<sub>2</sub>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(朝食後および就寝前)経口投与する。

### 13. 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(平成22年)3月24日

内容: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「カテゴリー1」

### 14. 再審査期間

6年間:1999年(平成11年)3月12日～2005年(平成17年)3月11日(終了)

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
アズロキサ <sup>®</sup> 錠15mg	120822101	2323002F1025	622082201
アズロキサ <sup>®</sup> 顆粒2.5%	113703302	2323002D1032	621370301

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

---

## 1. 引用文献

- 1) 寿製薬株式会社:社内資料(アズロキサ®顆粒2.5%の配合変化試験)
- 2) 海老原昭夫 他:臨床医薬, **6**(6), 1113-1137, 1990
- 3) 寿製薬株式会社:社内資料(エグアレンナトリウム水和物の連続投与試験)
- 4) 海老原昭夫 他:臨床医薬, **6**(6), 1139-1161, 1990
- 5) 海老原昭夫 他:臨床医薬, **6**(6), 1163-1177, 1990
- 6) 寿製薬株式会社: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)
- 7) 三好秋馬 他:内科宝函, **37**(6), 139-150, 1990
- 8) 三好秋馬 他:薬理と治療, **27**(5), 837-852, 1999
- 9) 寿製薬株式会社:社内資料(使用成績調査)
- 10) 三好秋馬 他:薬理と治療, **27**(5), 853-868, 1999
- 11) 三好秋馬 他:薬理と治療, **27**(5), 869-877, 1999
- 12) 三好秋馬 他:内科宝函, **42**(9), 139-147, 1995
- 13) 若林修一 他:寿製薬株式会社 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)
- 14) 佐藤正雄 他:薬物動態, **5**(6), 845-851, 1990
- 15) 小出典子 他:Ulcer Research, **25**(2), 225-228, 1998
- 16) 若林修一 他:Ulcer Research, **25**(2), 229-232, 1998
- 17) 若林修一 他:寿製薬株式会社 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)
- 18) 若林修一 他:寿製薬株式会社 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)
- 19) 若林修一 他:寿製薬株式会社 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)
- 20) Rogers, C., et al.:Dig. Dis. Sic., **33**(3), 324, 1988
- 21) 望月誠一郎 他:J. J. Pharmacology, **55**(Suppl.1), P-551, 1991
- 22) 望月誠一郎 他:International Congress of New Drug Deveropment, PD8, 1991
- 23) 望月誠一郎 他:Scand. J. Gastroenterol., **24**(supple 162), 194-197, 1989
- 24) 岡部 進 他:日薬理誌, **88**, 467-476, 1986
- 25) 望月誠一郎 他:寿製薬株式会社 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)
- 26) 若林修一 他:日薬理誌, **97**, 105-113, 1991
- 27) 小出典子 他:寿製薬株式会社 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作用)
- 28) 富山 泰:寿製薬株式会社 社内資料(アズロキサ®錠15mgの生物学的同等性試験)
- 29) 佐藤正雄 他:薬理と治療, **27**(6), 1091-1098, 1999
- 30) 佐藤正雄 他:薬物動態, **5**(3), 375-382, 1990
- 31) 佐藤正雄 他:薬物動態, **5**(2), 229-247, 1990
- 32) 佐藤正雄 他:薬物動態, **5**(2), 249-261, 1990
- 33) 須坂浩章 他:薬物動態, **5**(2), 217-228, 1990

## XI. 文 献

---

- 34) 佐藤正雄 他:薬物動態, **5**(3), 365-374, 1990
- 35) 寿製薬株式会社:社内資料(エグアレンナトリウム水和物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)
- 36) 若林修一 他:日薬理誌, **96**, 185-204, 1990
- 37) Cummins, H. A., et al. :薬理と治療, **18**(11), 4359-4366, 1990
- 38) Danks, A., et al.:薬理と治療, **18**(11), 4367-4378, 1990
- 39) 杉谷幸男 他:薬理と治療, **18**(11), 4379-4401, 1990
- 40) 坂巻政次 他:薬理と治療, **18**(11), 4403-4417, 1990
- 41) Matsumoto, M., et al.:薬理と治療, **18**(11), 4419-4448, 1990
- 42) 杉谷幸男 他:薬理と治療, **18**(11), 4449-4481, 1990
- 43) Chapman, E., et al.:薬理と治療, **18**(11), 4483-4510, 1990
- 44) Nemeč, M. D., et al.:薬理と治療, **19**(4), 1317-1333, 1991
- 45) Tesh, J. M., et al.:薬理と治療, **19**(4), 1335-1357, 1991
- 46) Tesh, J. M., et al.:薬理と治療, **19**(4), 1359-1369, 1991
- 47) Tesh, J. M., et al.:薬理と治療, **19**(4), 1371-1389, 1991
- 48) 舘田智昭 他:薬理と治療, **18**(7), 2607-2613, 1990
- 49) 松本 真 他:薬理と治療, **18**(7), 2591-2595, 1990
- 50) 中島 圓 他:薬理と治療, **18**(7), 2597-2602, 1990
- 51) 山口和政 他:薬理と治療, **18**(7), 2603-2605, 1990
- 52) 寿製薬株式会社:社内資料(エグアレンナトリウム水和物のがん原性試験)
- 53) 寿製薬株式会社:社内資料(エグアレン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)

### 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

大韓民国(韓国)

### 2. 海外における臨床支援情報

特になし

## XII. 備 考

---

### その他の関連資料

特になし



## アズロキサ®顆粒2.5% 配合変化表

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。

薬効分類名	薬剤名	会社名	結果
消化性潰瘍用剤	「アスコンプ顆粒50%」	ケミファ	—
	「アランタSP細粒20%」	キッセイ	—
	「アルサルミン細粒90%」	中外	—
	「イサロン顆粒50%」	あすか製薬=武田	—
	「ガスター散2%」・「ガスター散10%」	アステラス	—
	「キャベジンJコーワ配合散」	興和=興和創薬	—
	「グルミン顆粒99%」	協和発酵キリン	—
	「ゲファニール細粒10%」	大日本住友	—
	「コランチル配合顆粒」	塩野義	—
	「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=大正富山	—
	「タガメット細粒20%」	大日本住友	—
	「ドグマチール細粒50%」	アステラス	—
	「ノイエル細粒40%」	第一三共エスファ	—
	「マーズレンS配合顆粒」	寿=EAファーマ	—
「メサフィリン配合散」	サンノバ=エーザイ	—	
健胃消化剤	「S・M配合散」	第一三共エスファ	—
	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」	塩野義	▲(28日:変色)
制酸剤	「アルミゲル細粒99%」	中外	—
	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	—
その他の消化器用薬	「ナウゼリンドライシロップ1%」	協和発酵キリン	—
	「プリンペラン細粒2%」	アステラス	—
止しゃ剤・整腸剤	「エントモール散」	長生堂=田辺販売	▲(7日:変色) ▲(28日:凝集)
	「ビオフェルミン配合散」	ビオフェルミン=武田	▲(28日:凝集)
	「ラックビー微粒N」	興和=興和創薬	—
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	—
精神神経用剤	「セレネース細粒1%」	大日本住友	—
	「デパス細粒1%」	田辺三菱=吉富薬品	—
鎮けい剤	「コロパン顆粒2%」	エーザイ	—
	ロートエキス散	日局品	—
その他のアレルギー用薬	「ザジテンドライシロップ0.1%」	ノバルティス	—
	「セルテクトドライシロップ2%」	協和発酵キリン	—
	「リザベン細粒10%」	キッセイ	—
抗生物質製剤	「ケフラール細粒小児用100mg」	塩野義	—
	「ケフレックスシロップ用細粒100」	塩野義	—
血圧降下剤	「カプトリル細粒5%」	第一三共エスファ	▲(14日:異臭)
去たん剤	「ビスルボン細粒2%」	日本ベーリンガー	—
	「ムコダイン細粒50%」	杏林	—
鎮咳去たん剤	「アスベリン散10%」	田辺三菱	—
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	—
局所麻酔剤	「ストロカイン顆粒5%」	サンノバ=エーザイ	—
副腎ホルモン剤	「プレドニゾロン散「タケダ」1%」	武田	▲(7日:異臭)
混合ビタミン剤	「ワッサーV配合顆粒」	東亜薬品=サンド	●(14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

