

日本標準分類番号
872329

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[®] Combination Tablets 0.375 ES
MARZULENE[®] Combination Tablets 0.5 ES
MARZULENE[®] Combination Tablets 1.0 ES

	0.375ES	0.5ES	1.0ES
承認番号	22100AMX01901000	22000AMX01185000	22000AMX01863000
販売開始	2009年11月	2008年7月	2003年9月










貯 法：室温保存
有効期間：3年

3. 組成・性状

3.1 組成

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 247.5mg	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
添加剤	乳糖水和物、L-メントール、その他2成分を含有		

3.2 製剤の性状

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	

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

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1～5% 未満	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		

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。

16. 薬物動態

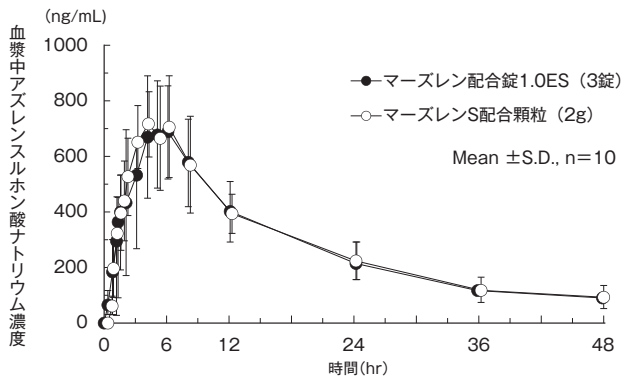
16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人 (生物学的同等性試験)

健康成人男子 10 名にマーズレン配合錠 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) 経口投与した。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¹⁾。

16.1.2 生物学的同等性試験

マーズレン配合錠 1.0ES (3 錠) とマーズレン S 配合顆粒 (2g) (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

薬物動態パラメータ

	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。

注) マーズレン配合錠 1.0ES の承認されている用法及び用量は「通常成人 1 日 3 錠を 3 回に分割経口投与する。」であり、マーズレン S 配合顆粒の承認されている用法及び用量は「通常成人 1 日 1.5 ~ 2.0g を 3 ~ 4 回に分割経口投与する。」である。

16.4 代謝

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²⁾ (*in vitro*)。

16.8 その他

〈マーズレン配合錠 0.375ES〉

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 (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 を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた³⁾。

〈マーズレン配合錠 0.5ES〉

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 (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 を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験 (二重盲検比較試験)

本剤と剤形が異なるマーズレン S 配合顆粒では、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。

- ・マーズレン S 配合顆粒 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

慢性胃炎に対するマーズレン S 配合顆粒 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 例) であった。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 例) 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

マーズレン S 配合顆粒 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⁶⁾。

(3) 十二指腸潰瘍に対する効果

マーズレン S 配合顆粒 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) であった。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⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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⁾。

18.1.2 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¹¹⁾ (*in vitro*)。

18.1.3 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⁾。

18.1.4 ペプシノゲン量減少作用

ラットにおいて、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⁾。

18.2 実験病態モデル

18.2.1 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、タウロコール酸-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^{9)、14)~16)}。

18.2.2 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^{12)、17)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 アズレンスルホン酸ナトリウム水和物

一般的名称：アズレンスルホン酸ナトリウム水和物（水溶性アズレン）

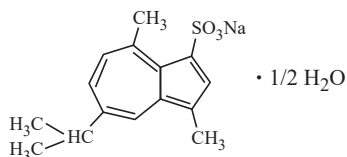
化学名：Sodium 1,4-dimethyl-7-isopropylazulene-3-sulfonate hemihydrate

分子式： $C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2 H_2O$

分子量：309.36

性状：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サンにほとんど溶けない。光により変化し、水溶液（1→200）のpHは6.0～9.0である。

化学構造式：



19.2 L-グルタミン

一般的名称：L-グルタミン（L-Glutamine）

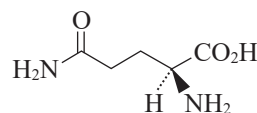
化学名：(2S)-2,5-Diamino-5-oxopentanoic acid

分子式： $C_5H_{10}N_2O_3$

分子量：146.14

性状：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。

化学構造式：



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。

22. 包装

〈マーズレン配合錠 0.375ES〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

1,000錠 [10錠 (PTP) × 100]

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 [10錠 (PTP) × 100]

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]

1,000錠 [10錠 (PTP) × 100]

500錠 [プラスチックボトル、バラ]

23. 主要文献

- 1) 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
- 2) 佐藤正雄ほか：薬理と治療 .1998;26(4):481-484.
- 3) 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) 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) 三好秋馬ほか：内科宝函 .1982;29(5):297-332.
- 6) 関口利和ほか：基礎と臨床 .1977;11(2):679-686.
- 7) 小林節雄ほか：新薬と臨床 .1981;30(11):1855-1873.
- 8) 中沢三郎ほか：診療と新薬 .1974;11(9):1839-1849.
- 9) 内藤俊一ほか：薬理と治療 .1984;12(1):183-186.
- 10) Martinson EE, et al. : Biokhimiia.1962;27(3): 437-441.
- 11) Leloir LF, et al. : Biochim.Biophys.Acta.1953;12: 15-22.
- 12) 林啓一郎ほか：薬理と治療 .1998;26(4):465-472.
- 13) 川村武ほか：基礎と臨床 .1985;19(13):6443-6446.
- 14) 川村武ほか：基礎と臨床 .1985;19(10):5195-5199.
- 15) 堀裕子ほか：薬理と治療 .1994;22(9):3777-3783.
- 16) 堀裕子ほか：薬理と治療 .1994;22(10):4305-4313.
- 17) 岡部進ほか：応用薬理 .1975;9(1):31-37.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

寿製薬株式会社 くすり相談窓口

〒389-0697 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原
198

TEL：0120-996-156 FAX：0268-82-2215

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

寿製薬株式会社

長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198