

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018. 4. 25 第 2 版（2017. 12. 22 初版）

有効成分	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	アズレミン配合細粒	ニプロ
	2	アズレン・グルタミン配合細粒「EMEC」	サンノーバ
	3	アズクレニンS配合顆粒	長生堂製薬
	4	グリマック配合顆粒	沢井製薬
	5	トーワズレン配合顆粒	東和薬品
	6	マナミンGA配合顆粒	鶴原製薬
	7	ルフレン配合顆粒	日医工
	8	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」	皇漢堂製薬
	9	グロリアミン配合顆粒	サンド
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	マーズレンS配合顆粒	寿製薬
効能・効果	http://www.bbdb.jp		
用法・用量	http://www.bbdb.jp		
添加物	http://www.bbdb.jp		
解離定数 ¹⁾ (25℃)	【アズレンスルホン酸ナトリウム】 pKa : 0.89（スルホン酸基、滴定法） 【L-グルタミン】 pKa ₁ : 2.17（カルボキシル基、滴定法） pKa ₂ : 9.13（アミノ基、滴定法）		
溶解度 ¹⁾ (25℃)	【アズレンスルホン酸ナトリウム】 pH1.2 : 48.8mg/mL pH4.0 : 27.1mg/mL pH6.8 : 19.4mg/mL 水 : 31.1mg/mL 【L-グルタミン】 pH1.2 : 53.5mg/mL pH4.0 : 41.0mg/mL pH6.8 : 40.8mg/mL 水 : 39.5mg/mL		
原薬の安定性 ¹⁾	水	37℃、24時間まで安定である。	
	液性(pH)	【アズレンスルホン酸ナトリウム】 pH1.2及びpH4.0、37℃、3時間で約3%分解する。 【L-グルタミン】 pH1.2、37℃、2時間で約4%分解する。	
	光	なし	
	その他	なし	
膜透過性	なし		
BCS・Biowaiver option	なし		

薬効分類	232 消化性潰瘍用剤
規格単位	1 g

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	溶出	検査
1	アズレミン配合細粒	ニプロ	○	○*		
2	アズレン・グルタミン配合細粒「EMEC」	サンノーバ	○	○*		
3	アズクレニンS配合顆粒	長生堂製薬	○	○*		
4	グリマック配合顆粒	沢井製薬	○	○*		
5	トーフズレン配合顆粒	東和薬品	○	○*		
6	マナミンGA配合顆粒	鶴原製薬	○	○*		
7	ルフレン配合顆粒	日医工	○	○*		
8	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」	皇漢堂製薬	○			
9	グロリアミン配合顆粒	サンド	○	○*		

注)「BE」は、生物学的同等性(BE)試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。【4~5 ページ】

注)「品質再評価」の項目に○印がついているものは、品質再評価結果通知²⁾が発出されている品目である。空欄となっているものは、品質再評価指定以降に承認された品目等である。なお、参考として、品質再評価の際の先発医薬品等の溶出曲線測定例を本情報集に掲載している。【6~7 ページ】

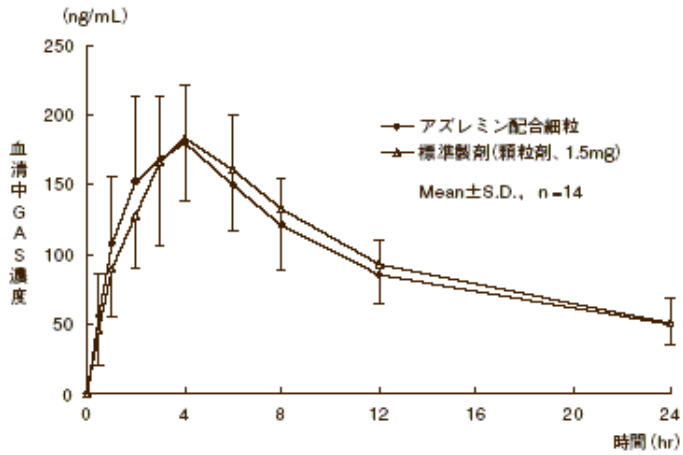
注)「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【8 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【9 ページ】

*: 旧販売名で記載

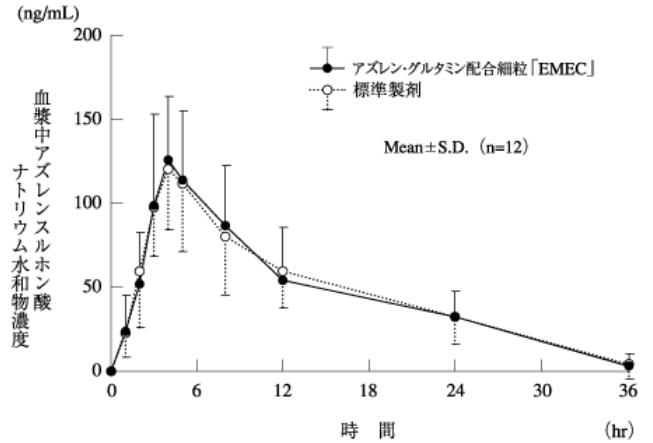
【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1



※GAS : アズレンスルホン酸ナトリウム水和物

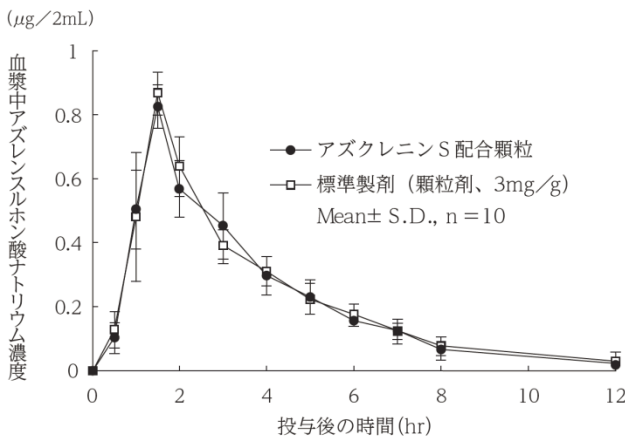
2



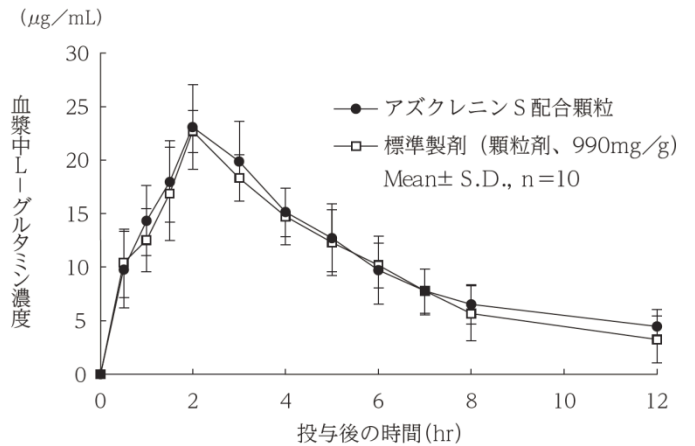
0.5g 投与時の平均血漿中薬物濃度推移

3

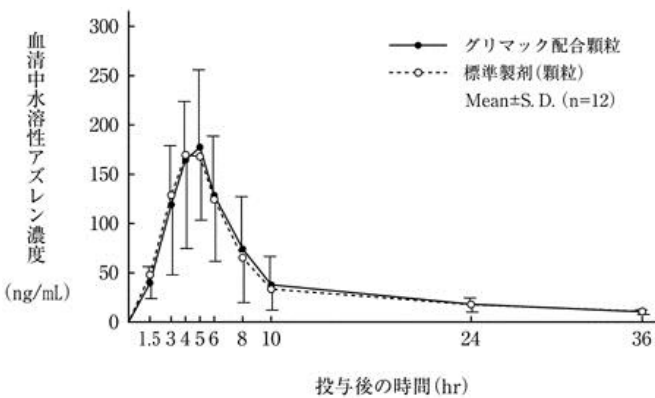
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物



L-グルタミン

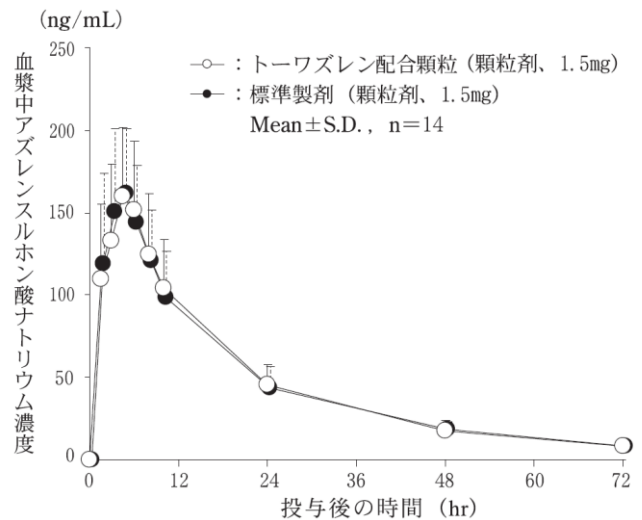


4

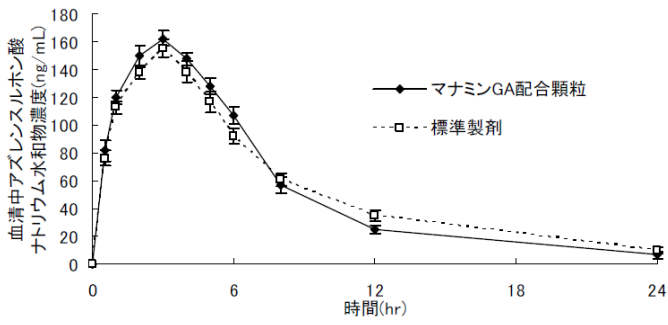


※グリマック配合顆粒及び標準製剤はそれぞれ 0.5g 投与

5



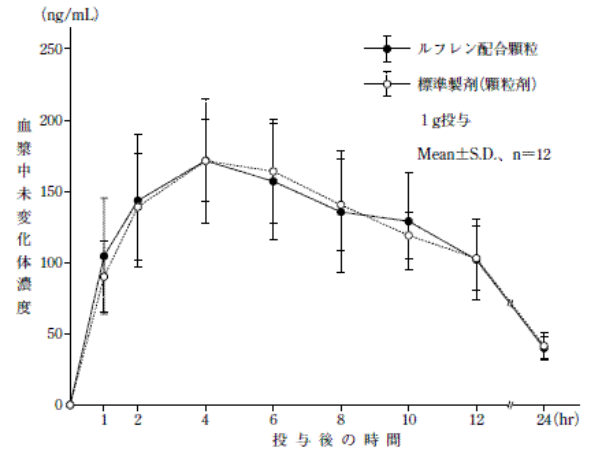
6



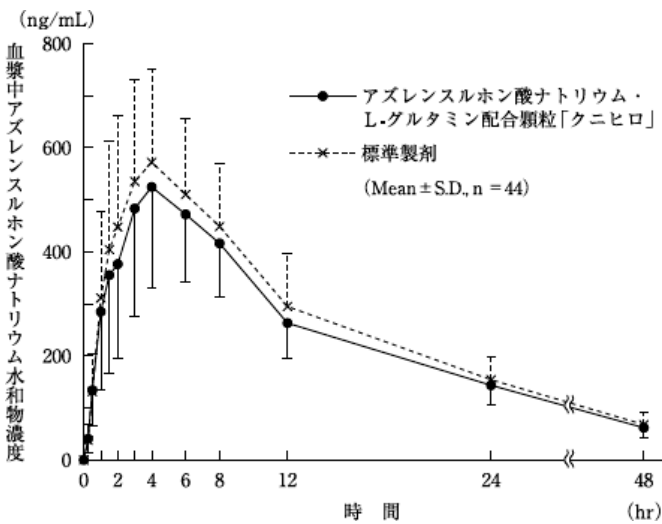
(Mean ± S. E.、n=12)

7

アズレンスルホン酸ナトリウム（無水物）



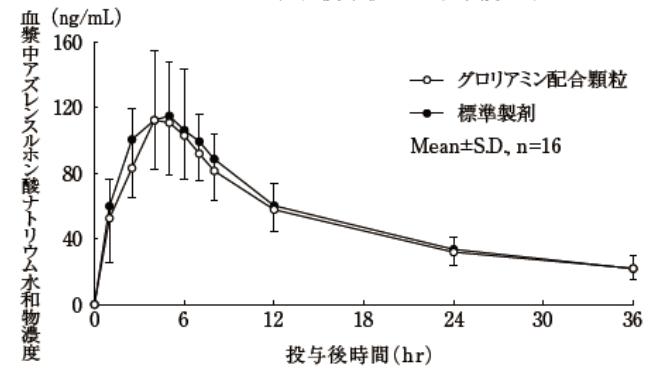
8



(Mean ± S.D., n = 44)

9

グロリアミン配合顆粒投与後の血漿中濃度推移



Mean ± S.D., n=16

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】¹⁾

※先発医薬品等の溶出曲線測定例を示す。

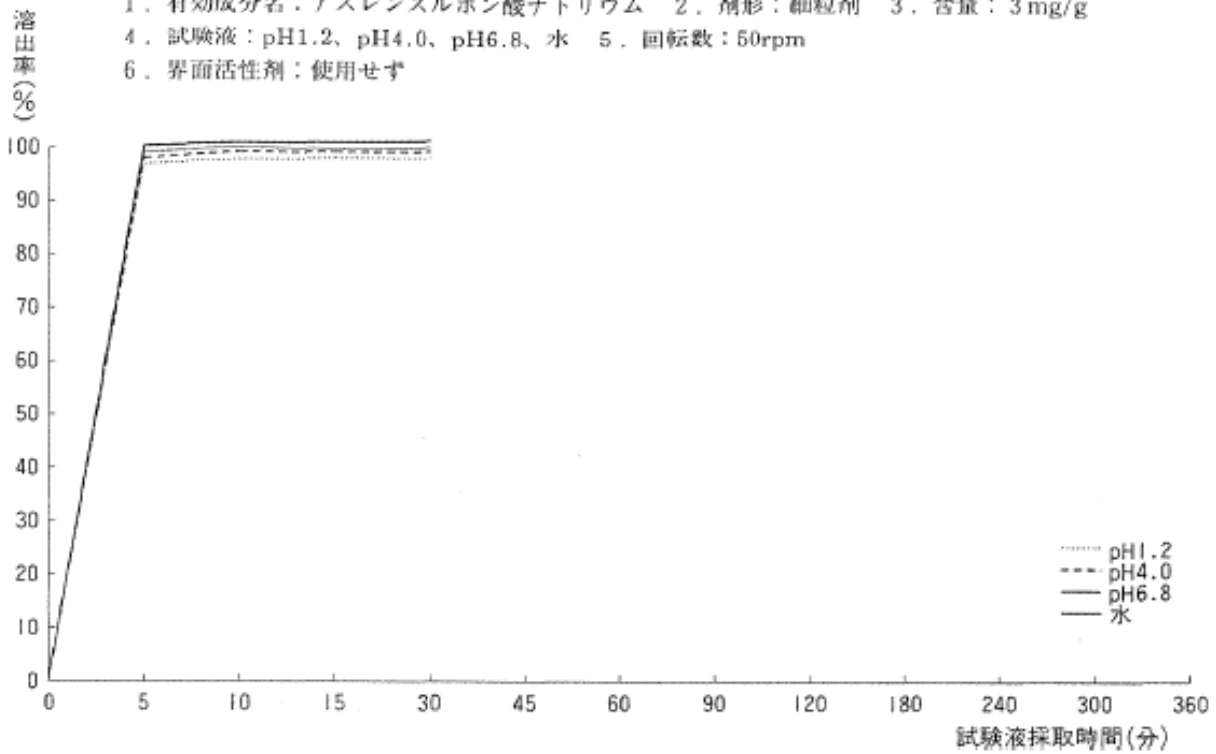
(1) 細粒

溶出曲線測定例

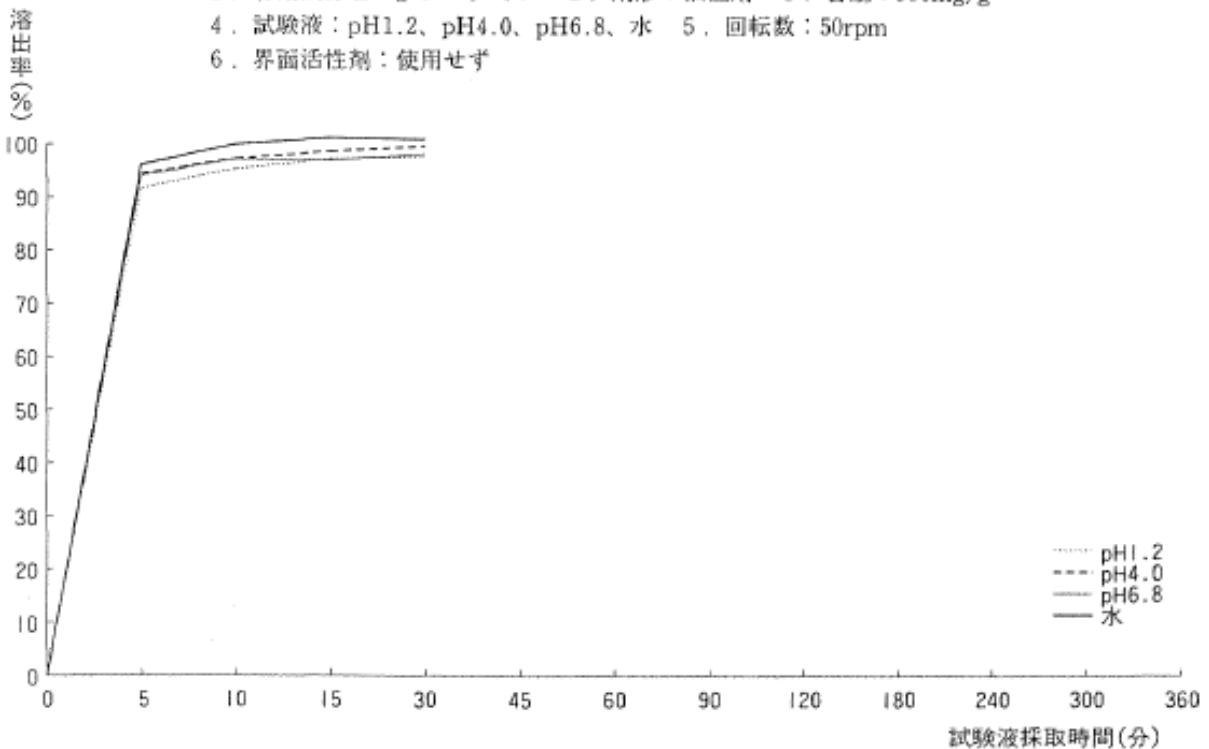
アズレミン配合細粒

アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン 細粒

1. 有効成分名：アズレンスルホン酸ナトリウム 2. 剤形：細粒剤 3. 含量：3 mg/g
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



1. 有効成分名：L-グルタミン 2. 剤形：細粒剤 3. 含量：990mg/g
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



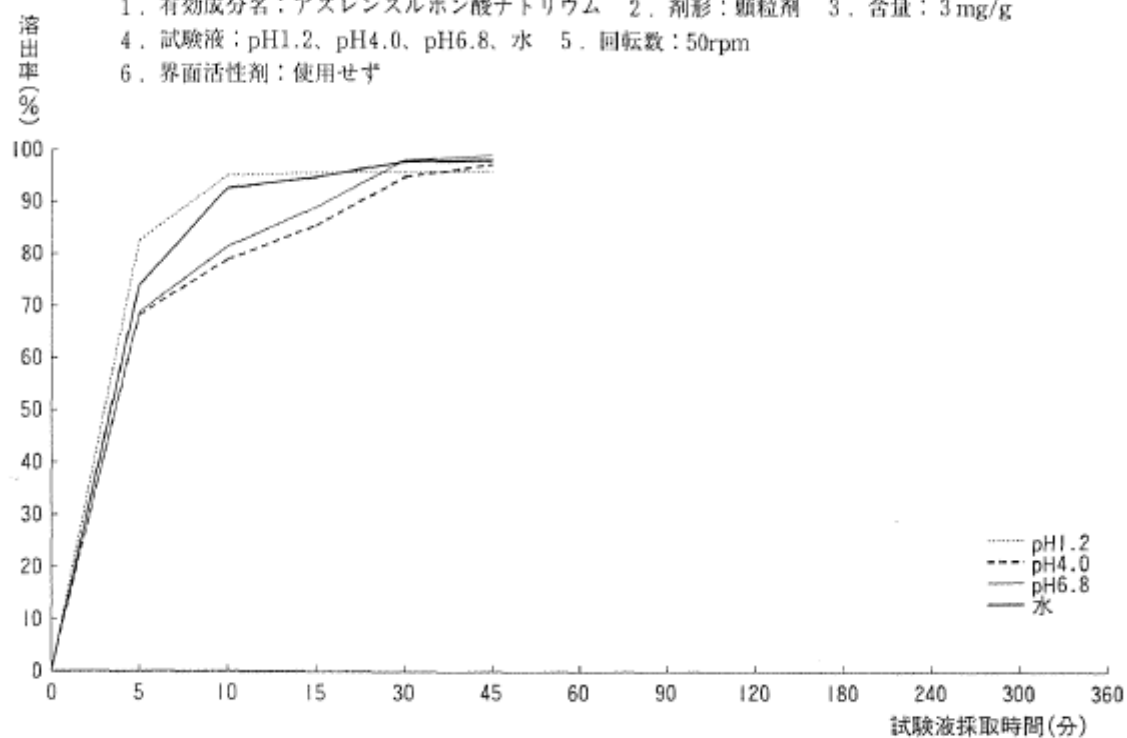
(2) 顆粒

溶出曲線測定例

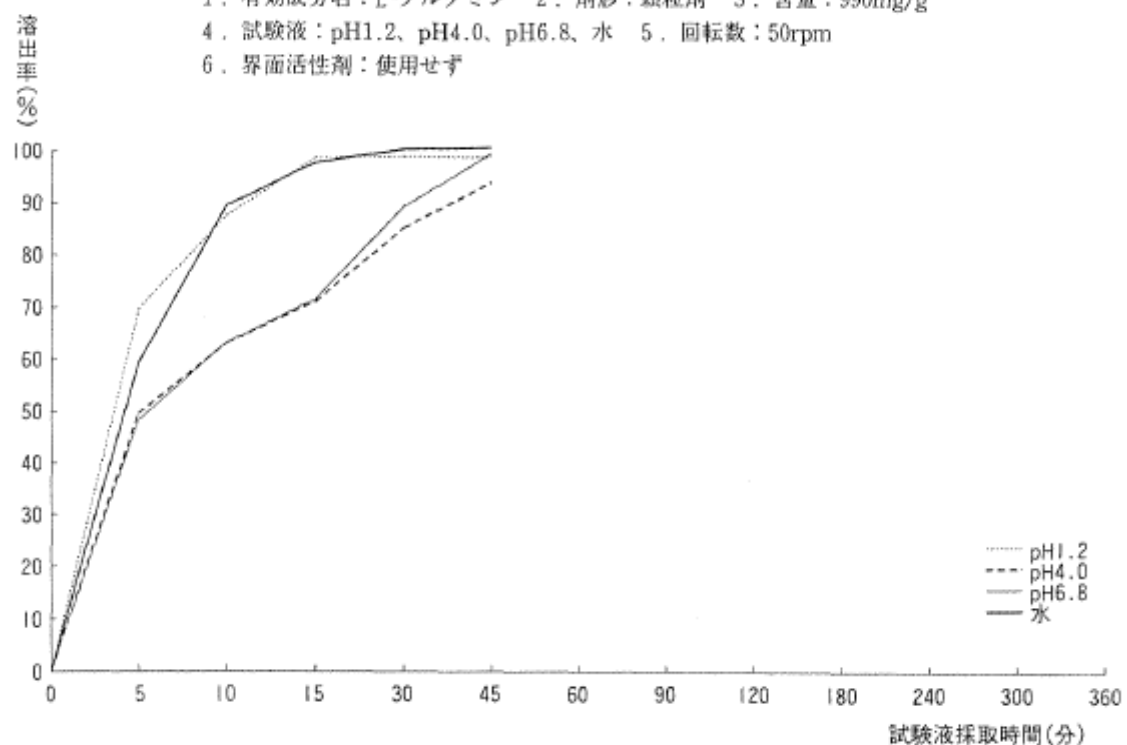
マーズレンS 配合顆粒

アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン 顆粒

1. 有効成分名：アズレンスルホン酸ナトリウム
2. 剤形：顆粒剤
3. 含量：3 mg/g
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



1. 有効成分名：L-グルタミン
2. 剤形：顆粒剤
3. 含量：990mg/g
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



【溶出試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

【分析法(溶出試験)①】³⁾

アズレンスルホン酸ナトリウム 3mg/g・L-グルタミン 990mg/g 細粒
Sodium Azulene Sulfonate 3mg/g and L-Glutamine 990mg/g Fine Granules

溶出試験 本品の表示量に従いアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S$, $C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$ 又は $C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot H_2O$) 約 3mg 及び L-グルタミン ($C_5H_{10}N_2O_3$) 約 990mg に対応する量を精密に量り、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

アズレンスルホン酸ナトリウム

別にアズレンスルホン酸ナトリウム標準品をシリカゲルを乾燥剤として 24 時間乾燥し、その約 0.017g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 293nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

表示量がアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S$) により規定されている製剤

アズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18 \times 0.971$$

W_S : アズレンスルホン酸ナトリウム標準品の量 (mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S$) の表示量 (mg)

表示量がアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$) により規定されている製剤

アズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_S : アズレンスルホン酸ナトリウム標準品の量 (mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$) の表示量 (mg)

表示量がアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot H_2O$) により規定されている製剤

アズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot H_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18 \times 1.029$$

W_S : アズレンスルホン酸ナトリウム標準品の量 (mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot H_2O$) の表示量 (mg)

L-グルタミン

別に L-グルタミン標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、水に溶かし、正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液の L-グルタミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

L-グルタミン ($C_5H_{10}N_2O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 4500$$

W_S : L-グルタミン標準品の量 (mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中の L-グルタミン ($C_5H_{10}N_2O_3$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 210nm)

カラム: 内径 4.6mm, 長さ 25cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25°C 付近の一定温度

移動相: 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 0.865g を水 1000mL に溶かした液にリン酸 0.5mL 及びアセトニトリル 110mL を加える。

流量: L-グルタミンの保持時間が約 7 分になるよう調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、L-グルタミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.1 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、L-グルタミンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
アズレンスルホン酸ナトリウム	3mg/g	15 分	85%以上
L-グルタミン	990mg/g		80%以上

L-グルタミン標準品 「L-グルタミン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、L-グルタミン ($C_5H_{10}N_2O_3$) 99.0% 以上を含むもの。

【分析法(溶出試験)②】³⁾

アズレンスルホン酸ナトリウム 3mg/g・L-グルタミン 990mg/g 顆粒
Sodium Azulene Sulfonate 3mg/g and L-Glutamine 990mg/g Granules

溶出試験 本品の表示量に従いアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S$, $C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$ 又は $C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot H_2O$) 約 3mg 及び L-グルタミン ($C_5H_{10}N_2O_3$) 約 990mg に対応する量を精密に量り、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

アズレンスルホン酸ナトリウム

別にアズレンスルホン酸ナトリウム標準品をシリカゲルを乾燥剤として 24 時間乾燥し、その約 0.017g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 293nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

表示量がアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S$) により規定されている製剤

アズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18 \times 0.971$$

W_S : アズレンスルホン酸ナトリウム標準品の量 (mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン顆粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S$) の表示量 (mg)

表示量がアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$) により規定されている製剤

アズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_S : アズレンスルホン酸ナトリウム標準品の量 (mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン顆粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$) の表示量 (mg)

表示量がアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot H_2O$) により規定されている製剤

アズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot H_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18 \times 1.029$$

W_S : アズレンスルホン酸ナトリウム標準品の量 (mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン顆粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot H_2O$) の表示量 (mg)

L-グルタミン

別にL-グルタミン標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、水に溶かし、正確に20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のL-グルタミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

L-グルタミン($C_5H_{10}N_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 4500$$

W_S : L-グルタミン標準品の量(mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン顆粒の秤取量(g)

C : 1g中のL-グルタミン($C_5H_{10}N_2O_3$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 210nm)

カラム: 内径4mm, 長さ25cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25℃付近の一定温度

移動相: 1-オクタンスルホン酸ナトリウム0.865gを水1000mLに溶かした液にリン酸0.5mL及びアセトニトリル110mLを加える。

流量: L-グルタミンの保持時間が約7分になるよう調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液20μLにつき、上記の条件で操作するとき、L-グルタミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.1以下である。

システムの再現性: 標準溶液20μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、L-グルタミンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
アズレンスルホン酸ナトリウム	3mg/g	30分	85%以上
L-グルタミン	990mg/g		80%以上

L-グルタミン標準品 「L-グルタミン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、L-グルタミン($C_5H_{10}N_2O_3$)99.0%以上を含むもの。

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) 医療用医薬品品質情報（オレンジブック）（平成 14 年 1 月版、厚生労働省医薬食品局審査管理課）
- 2) 医療用医薬品再評価結果 平成 13 年度（その 6）について（平成 13 年 12 月 25 日付け医薬発第 1407 号、厚生労働省医薬局長通知）
- 3) 日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について（平成 13 年 12 月 25 日付け医薬発第 1411 号、厚生労働省医薬局長通知）