

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

徐放性気道潤滑去痰剤

アンブロキソール 塩酸塩徐放 **OD錠45mg** 「ZE」

AMBROXOL HYDROCHLORIDE L-OD Tab.45mg “ZE”

アンブロキソール塩酸塩徐放性口腔内崩壊錠

剤形	素錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中アンブロキソール塩酸塩 45mg を含有
一般名	和名：アンブロキソール塩酸塩（JAN） 洋名：Ambroxol Hydrochloride（JAN）
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：2014年2月14日 薬価基準収載年月日：2014年6月20日 発売年月日：2014年6月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：全星薬品工業株式会社 販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305 医療関係者向けホームページ http://med.skk-net.com/

本 IF は 2015 年 9 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
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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・製薬企業の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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

①規格は A 4 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。

② I F 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「I F 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。

[I F の作成]

① I F 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。

② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

①「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、P D F 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 I F については、医薬品医療機器総合機構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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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自ずと限界がある。I F 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、I F 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。

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
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）	2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
7. 溶出性	6
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	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	10
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	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	15

3.	吸収	16
4.	分布	16
5.	代謝	16
6.	排泄	17
7.	トランスポーターに関する情報	17
8.	透析等による除去率	17
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	18
2.	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5.	慎重投与内容とその理由	18
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7.	相互作用	18
8.	副作用	18
9.	高齢者への投与	19
10.	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	19
11.	小児等への投与	20
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	20
13.	過量投与	20
14.	適用上の注意	20
15.	その他の注意	20
16.	その他	20
IX.	非臨床試験に関する項目	
1.	薬理試験	21
2.	毒性試験	21
X.	管理的事項に関する項目	
1.	規制区分	22
2.	有効期間又は使用期限	22
3.	貯法・保存条件	22
4.	薬剤取扱い上の注意点	22
5.	承認条件等	22
6.	包装	22
7.	容器の材質	22
8.	同一成分・同効薬	23
9.	国際誕生年月日	23
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	23
11.	薬価基準収載年月日	23
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	23
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	23
14.	再審査期間	23
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	23

16. 各種コード	23
17. 保険給付上の注意	23
X I. 文献	
1. 引用文献	24
2. その他の参考文献	24
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	25
2. 海外における臨床支援情報	25
X III. 備考	
その他の関連資料	26

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アンブロキシール塩酸塩は気道潤滑去痰剤として、本邦では、1984年3月に錠剤、1988年6月に液剤、1989年11月にシロップ剤、1996年11月に徐放カプセル剤が上市されている。

弊社は1992年7月に錠剤を、2002年7月に徐放カプセル剤を上市している。

現在アンブロキシール塩酸塩を有効成分とする徐放性製剤はカプセル剤のみであり、患者のアドヒアランスの向上及び医療従事者の利便性向上を計る目的で、徐放特性を有し、かつ口腔内速崩壊性を付加した錠剤の開発に着手した。

アンブロキシール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」は全星薬品工業株式会社が平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」における「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い開発を進めた。平成17年3月31日付薬食発第0331015号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2014年2月14日に承認を取得し、2014年6月20日に販売開始した「徐放性口腔内崩壊錠」である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)アンブロキシール塩酸塩45mg含有の口腔内崩壊錠(OD)錠である。
- (2)1日1回服用の徐放性製剤であり、唾液又は少量の水で服用可能である。
- (3)主薬の苦味をマスキングして、甘みをつけている。
- (4)徐放カプセル剤と製剤学的・生物学的に同等性が認められている。(「IV.7. 溶出性」及び「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- (5)重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがある。(「VIII.8.(2)重大な副作用と初期症状」の項参照)

II. 名称に関する項目

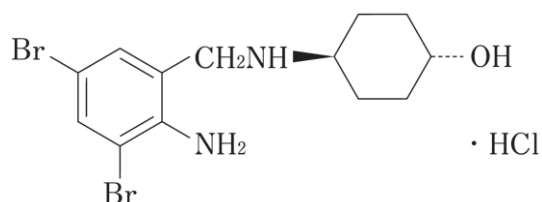
1. 販売名

- (1) 和名：アンブロキシール塩酸塩徐放OD錠 45mg 「ZE」
(2) 洋名：AMBROXOL HYDROCHLORIDE L-OD Tab. 45mg “ZE”
(3) 名称の由来：平成12年9月19日付医薬発第935号厚生省医薬安全局長通知に従う「一般名＋剤形＋含量＋屋号」販売名である。

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）：アンブロキシール塩酸塩（JAN）
(2) 洋名（命名法）：Ambroxol Hydrochloride（JAN）
(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： $C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$

分子量：414.56

5. 化学名（命名法）

trans-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amino]cyclohexanol hydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

別名：塩酸アンブロキシール

7. CAS登録番号

18683-91-5 (Ambroxol)

23828-92-4 (Ambroxol Hydrochloride)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはなく、わずかに特異な味がある。

(2) 溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
メタノール	10mL 以上 30mL 未満	やや溶けやすい
水	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
酢酸(100)	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
ジエチルエーテル	10000mL 以上	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

融点：約 235℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pK_{a1} ：-0.69（芳香族アミノ基、吸光度法）

pK_{a2} ：8.03（第二アミノ基、滴定法）、8.17（吸光度法）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：0.10g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.0～6.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

水：24 時間安定である。

液性 (pH)：0.1mol/L 塩酸及び 0.1mol/L 水酸化ナトリウム中、並びに pH4.0、pH7.0、pH10.0 に
おいて、24 時間は安定である。

3. 有効成分の確認試験法

(1) 4-ジメチルアミノベンズアルデヒドによる呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(4) 定性反応（塩化物）

(5) 定性反応（臭化物）

4. 有効成分の定量法


電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

本剤は速放性顆粒及び徐放性顆粒を含有する口腔内崩壊錠である。

剤形	色調	形状
素錠	白色 (微黄白色～淡黄白色 の斑点がある)	
		直径：10.0mm 厚み：6.0mm 重量：460mg (ZE17)

(2) 製剤の物性

硬度：平均値 30N 以上

(3) 識別コード

ZE17 (錠剤本体、PTP)

(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

1 錠中アンブロキシロール塩酸塩 45mg を含有する。

(2) 添加物

結晶セルロース(粒)、ポビドン、クロスポビドン、ヒプロメロース、スクラロース、エチルセルロース、含水二酸化ケイ素、マクロゴール 6000、D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロース、アセスルファミウムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、バニリン、エチルバニリン、*l*-メントールを含有する。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験²⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	40±2℃、 75±5%RH	6 箇月	AL 包装 ^{※1}	類縁物質の増加がみられた（規格内）。その他の項目に変化なし。
			バラ包装 ^{※2}	類縁物質の増加がみられた（規格内）。その他の項目に変化なし。

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量

※1 PTP 包装(ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔)した後、乾燥剤を備えたアルミニウム箔製の袋に入れ密閉したもの。

※2 乾燥剤を備えた白色のポリエチレン容器に入れ密栓したもの。

PTP 包装 (PTP シートをアルミピロー包装 (乾燥剤入り)) 及びバラ包装 (ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)・密栓) したものをを用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 箇月) の結果、アンプロキソール塩酸塩徐放 OD 錠 45mg「ZE」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装安定性試験³⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
無包装 安定性 試験	温度 40℃	3 箇月	遮光・気密容器	硬度の増加がみられた（規格内*）。その他の項目に変化なし。
	湿度 25℃、75%RH		遮光・開放	厚み、平均質量及び乾燥減量の増加、硬度の低下がみられた（規格内*）。その他の項目に変化なし。
	光 光照射 120 万 lx・h		気密容器	変化なし

測定項目：外観、硬度、厚み、乾燥減量、平均質量、純度試験、定量、溶出性、崩壊性

* 硬度、厚み、乾燥減量は参考値

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）

該当しない

7. 溶出性

○溶出挙動の同等性⁴⁾

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」における「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき標準製剤（カプセル剤）との溶出挙動の比較を行った。

試験方法：日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法（ただしシンカーを用いる）及び回転バスケット法

装置、回転数及び試験液：

装置	回転数 (rpm)	試験液
パドル法	50	pH1.2
		pH5.0
		pH7.5
		水
		pH7.5 (ポリソルベート 80、1.0% (w/v) 添加)
	100	pH7.5
200	pH7.5	
回転バスケット法	100	pH7.5
	200	pH7.5

試験液量：900mL

測定法：液体クロマトグラフィー（波長：246nm）

判定基準：以下の基準に適合するとき、溶出挙動が同等であると判定する。

- パドル法 (pH5.0・pH7.5 (50・100・200rpm)・水・pH7.5 (ポリソルベート 80、1.0% (w/v) 添加)・回転バスケット法 (pH7.5 (100・200rpm))

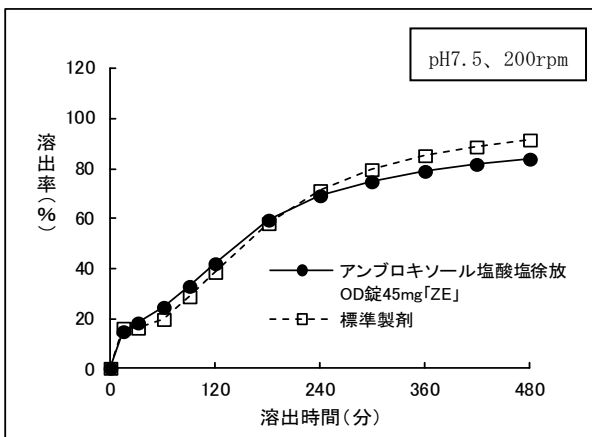
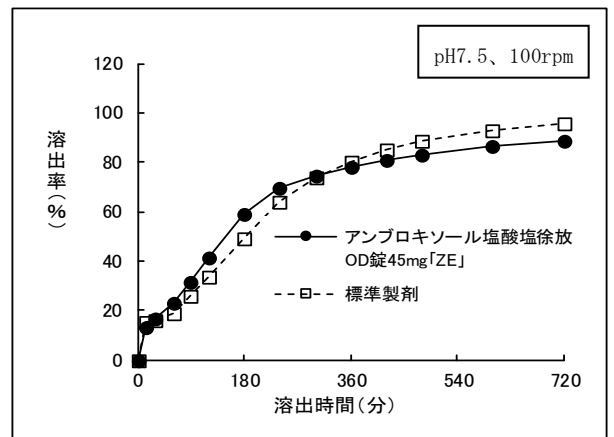
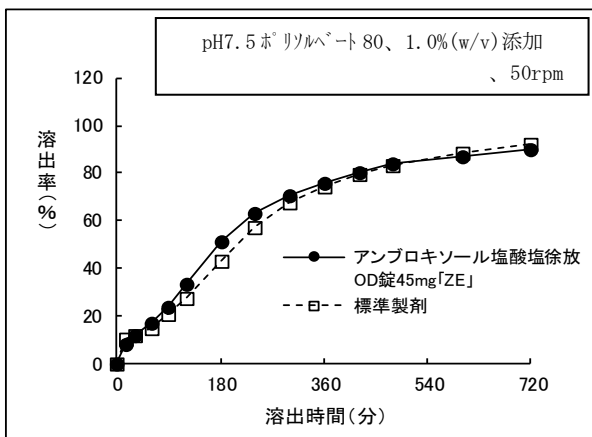
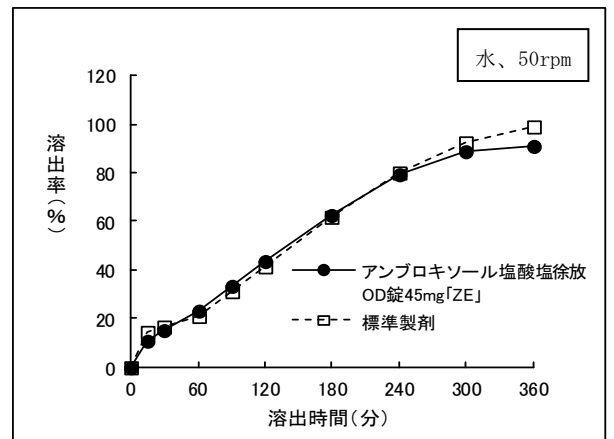
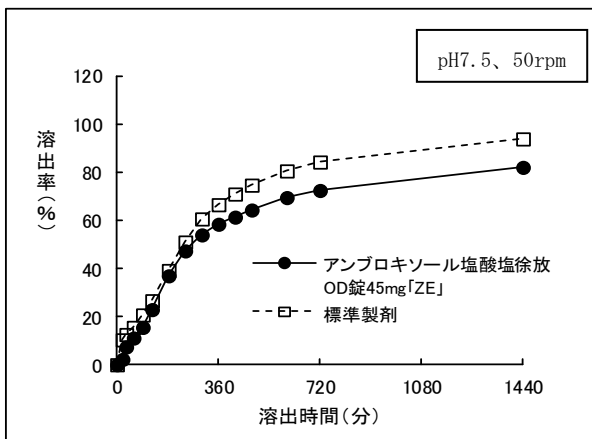
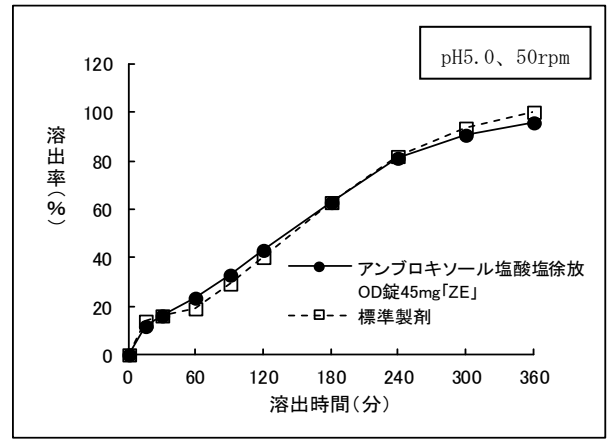
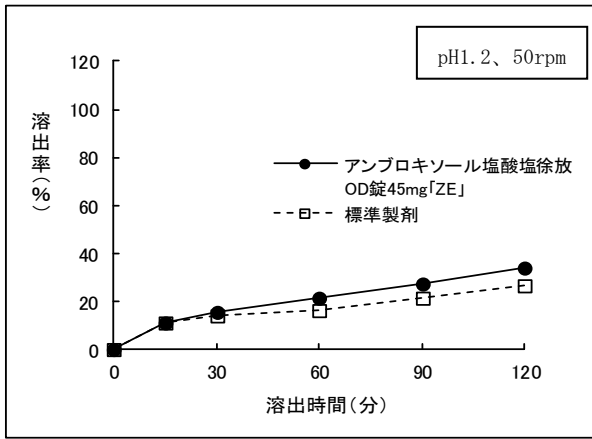
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 80%以上に達するとき、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

- パドル法 (pH1.2)

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。

結果：溶出性は判定基準に適合した。

(1)パドル法



(2)回転バスケット法

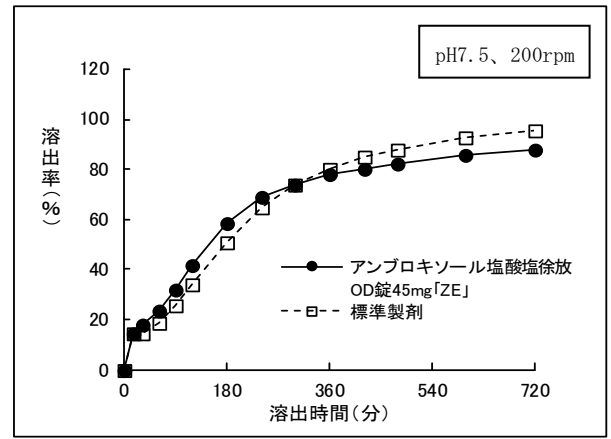
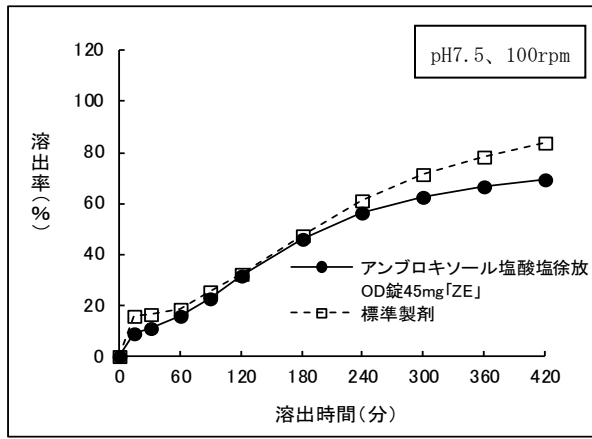


表 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (カプセル剤、45mg)	アンプロキシソール 塩酸塩徐放 OD 錠 45mg「ZE」	f2 関数	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)		
パドル法	50rpm	pH1.2	30分	13.9	15.8	68	適合
			120分	26.8	33.9		
		pH5.0	90分	29.0	33.0	—	適合
			120分	40.0	42.9		
		pH7.5	120分	26.3	22.6	54	適合
			240分	51.3	47.4		
			600分	80.5	69.1		
		水	90分	31.4	33.3	—	適合
			120分	41.7	43.3		
			240分	80.2	79.6		
		pH7.5 ホリソルベート 80、 1.0%(w/v)添加	120分	27.8	33.2	—	適合
			180分	43.2	51.6		
			420分	79.6	80.5		
		100rpm	pH7.5	120分	33.4	41.4	—
180分	49.5			58.9			
360分	80.4			78.1			
200rpm	90分		28.8	32.7	—	適合	
	180分		58.4	59.5			
	300分		79.7	75.0			
回転バスケット法	100rpm	pH7.5	120分	32.3	31.3	56	適合
			180分	47.4	46.2		
			360分	78.6	66.7		
	200rpm	120分	33.8	41.7	—	適合	
		180分	50.8	58.7			
		360分	80.3	77.8			

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 4-ジメチルアミノベンズアルデヒドによる呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法 (測定波長：243～247、306～310nm)

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー (測定波長：310nm)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患の去痰

急性気管支炎、気管支喘息、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、手術後の喀痰喀出困難

2. 用法及び用量

通常、成人には1回1錠（アンブロキシソール塩酸塩として45mg）を1日1回経口投与する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと（「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照）。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料、○：参考資料、－：非検討もしくは評価の対象とせず

	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
アンブロキシソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」 ⁵⁾	健康成人男子 (日本人)	－	○	◎	絶食又は食後単回経口投与時の生物学的同等性試験

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

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

(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）

該当しない

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

ブロムヘキシン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：気道、肺

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁶⁾

1) 気道液分泌促進作用

ウサギにアンブロキシソール塩酸塩 20mg/kg 胃内投与により、気道液量の増加がみられた。

2) 肺表面活性物質分泌促進作用

ウサギにアンブロキシソール塩酸塩 20mg/kg 胃内投与により、飽和脂肪酸、特にパルミチン酸の有意な増加及び蛋白質含量の増加がみられた。

(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⁵⁾

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

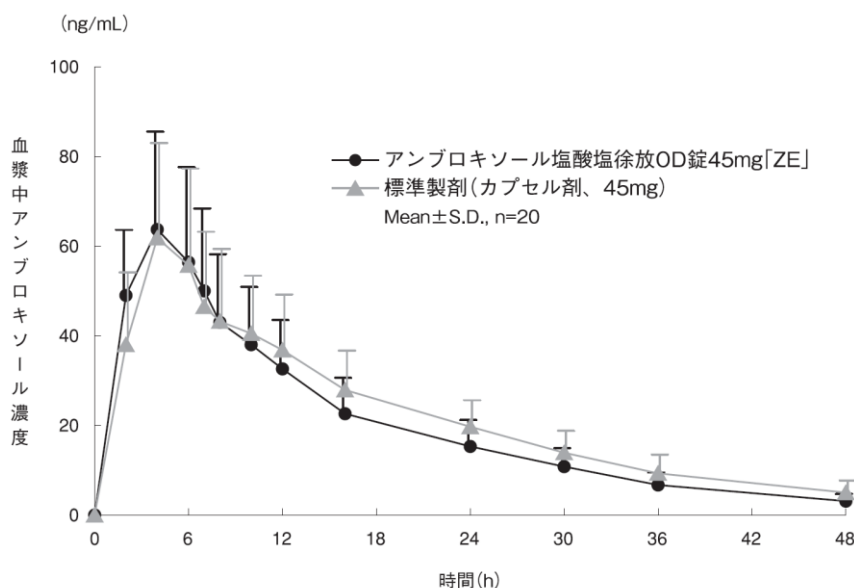
平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に基づき実施。

① 絶食・水あり投与

アンブロキシソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」1錠と標準製剤1カプセル（アンブロキシソール塩酸塩として45mg）を、クロスオーバー法により20名の健康成人男子に絶食後水とともに単回経口投与して、LC/MS/MS法にて血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、AUC_(0→48)及びCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.83)～log(0.98)及びlog(0.91)～log(1.19)であり、log(0.80)～log(1.25)の範囲内にあることから両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→48) (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
アンブロキシソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」	984.2 ± 306.0	65.5 ± 23.1	4.2 ± 0.9	10.2 ± 2.1
標準製剤 (カプセル剤、45mg)	1088.7 ± 325.9	62.3 ± 21.4	4.3 ± 1.0	12.6 ± 4.7

(Mean ± S. D. n=20)



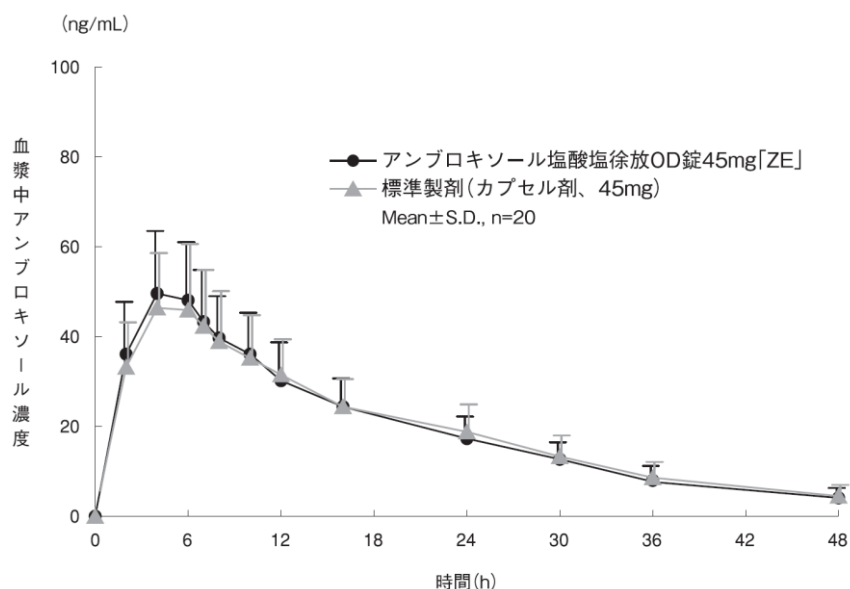
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②絶食・水なし投与

アンブロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」1錠と標準製剤1カプセル（アンブロキソール塩酸塩として45mg）を、クロスオーバー法により20名の健康成人男子に前者は絶食後水なしで、後者は絶食後水とともに単回経口投与して、LC/MS/MS法にて血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $AUC_{(0\rightarrow 48)}$ 及びCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.93)\sim\log(1.07)$ 及び $\log(0.99)\sim\log(1.16)$ であり、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内にあることから両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{(0\rightarrow 48)}$ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
アンブロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」	949.7±192.2	53.4±13.4	5.2±2.1	11.2±3.3
標準製剤 (カプセル剤、45mg)	956.3±225.9	50.5±14.5	5.4±2.1	11.5±3.9

(Mean±S.D. n=20)



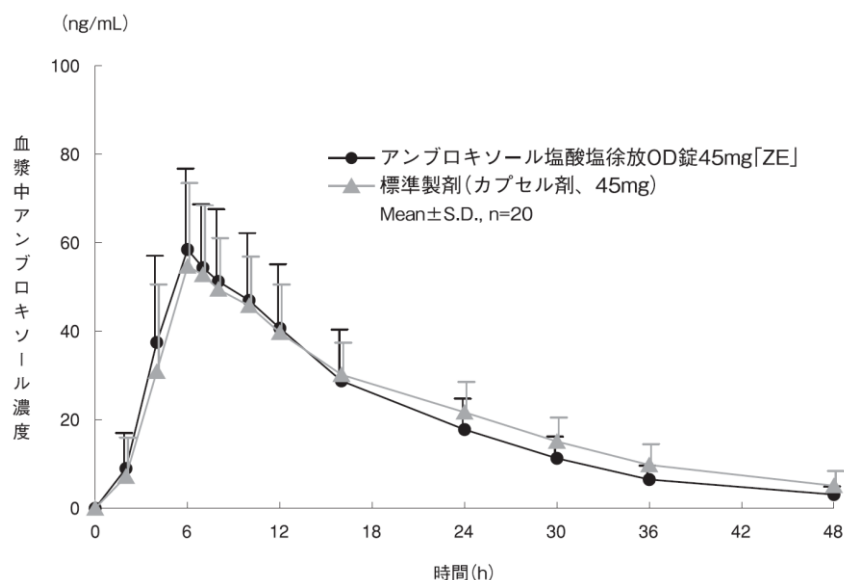
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

③食後・水なし投与

アンブロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」1錠と標準製剤1カプセル（アンブロキソール塩酸塩として45mg）を、クロスオーバー法により20名の健康成人男子に前者は食後水なしで、後者は食後水とともに単回経口投与して、LC/MS/MS法にて血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $AUC_{(0\rightarrow 48)}$ 及びCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.85)\sim\log(0.95)$ 及び $\log(0.92)\sim\log(1.15)$ であり、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内にあることから両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→48) (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
アンブロキシール塩酸塩徐放 OD錠45mg「ZE」	971.2±329.4	60.7±19.3	6.7±1.7	9.5±1.7
標準製剤 (カプセル剤、45mg)	1038.2±229.0	58.4±15.9	7.1±1.6	11.8±6.3

(Mean±S.D. n=20)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

<参考>

総クリアランス 565mL/min^{a)}

(6) 分布容積

該当資料なし

<参考>

1.52L/kg^{a)}

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

<参考>

移行性あり (「VIII. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (2)」の項参照)

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(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

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

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

<参考>

総クリアランスが大きいいため、透析による影響は小さいと考えられる^{a)}

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

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

8. 副作用

（1）副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（2）重大な副作用と初期症状（頻度不明）

1) **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状（発疹、顔面浮腫、呼吸困難、血圧低下等）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	頻度不明
消化器	胃不快感、胃痛、腹部膨満感、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、便秘、食思不振、消化不良（胃部膨満感、胸やけ等）
過敏症 ^注	発疹、蕁麻疹、蕁麻疹様紅斑、掻痒、血管浮腫（顔面浮腫、眼瞼浮腫、口唇浮腫等）
肝臓	肝機能障害 [AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等]
その他	口内しびれ感、上肢のしびれ感、めまい

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状（発疹、顔面浮腫、呼吸困難、血圧低下等）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用

過敏症^注：発疹、蕁麻疹、蕁麻疹様紅斑、掻痒、血管浮腫（顔面浮腫、眼瞼浮腫、口唇浮腫等）

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。なお、減量が必要な場合には、他の剤形（徐放性製剤を除く）を使用すること。

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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。]

1 1. 小児等への投与

該当しない

1 2. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

1 3. 過量投与

該当資料なし

1 4. 適用上の注意

- (1) **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、更には穿孔をお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。]
- (2) **服用時**：本剤は舌の上へのせ唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

1 5. その他の注意

早朝覚醒時に喀痰喀出困難を訴える患者には、夕食後投与が有用である。

1 6. その他

該当資料なし

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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：アンブロキシソール塩酸塩徐放 OD 錠 45mg 「ZE」 該当しない

有効成分：アンブロキシソール塩酸塩 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱、ラベルに表示）

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

(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）

- ・ **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、更には穿孔をお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。]
- ・ 本剤をPTPシート又は容器から取り出して保存する場合は、湿気を避けて保存するよう指導すること。
- ・ 服用方法として、本剤は舌の上のせ唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能であり、また、水で服用することもできる旨を説明すること。
- ・ 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

6. 包装

PTP：100錠、500錠

バラ：300錠

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム、アルミニウム袋、紙箱

バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ムコソルバン L カプセル 45mg、ムコサル-L カプセル 45mg、
ムコソルバン L 錠 45mg 等

同効薬：ブロムヘキシン塩酸塩、L-メチルシステイン塩酸塩、L-エチルシステイン塩酸塩、
L-カルボシステイン、プロナーゼ、リゾチーム塩酸塩 等

9. 国際誕生年月日

1978 年 8 月 23 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日

承認番号：22600AMX00467000

11. 薬価基準収載年月日

2014 年 6 月 20 日

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

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

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
アンブロキソール塩酸塩徐放 OD 錠 45mg 「ZE」	123409102	2239001G1020	622340901

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集 No.10（薬事日報社）：144, 2001
- 2) 全星薬品工業株式会社：安定性試験に関する資料（社内資料）
- 3) 全星薬品工業株式会社：無包装状態の安定性試験に関する資料（社内資料）
- 4) 全星薬品工業株式会社：溶出試験に関する資料（社内資料）
- 5) 高野 和彦ら：新薬と臨牀 63：949, 2014
- 6) 宮田 健ら：日薬理誌 88：57, 1986

2. その他の参考文献

- a) 平田純生 著：改訂2版 透析患者への投薬ガイドブック（じほう）：370, 2009

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

- (1) 本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2) アンブロキシソール塩酸塩製剤としては、各国で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし