

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

徐放性気道潤滑去痰剤

アンブロキシール塩酸塩徐放OD錠45mg「ニプロ」

AMBROXOL HYDROCHLORIDE SUSTAINED-RELEASE OD TABLETS

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中 アンブロキシール塩酸塩 45mg
一般名	和名：アンブロキシール塩酸塩（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：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2014 年 2 月 作成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、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F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、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-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。
- ②I 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]

- ①I 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。
- ②I 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（PDF）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，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I F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，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，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

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。

(2013年4月改訂)

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 5
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 10
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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 11
2. 用法及び用量 11
3. 臨床成績 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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 19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 19
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	14. 再審査期間	23
2. 有効期間又は使用期限	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
3. 貯法・保存条件	22	16. 各種コード	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	22	17. 保険給付上の注意	23
5. 承認条件等	22	XI. 文献	
6. 包装	22	1. 引用文献	24
7. 容器の材質	22	2. その他の参考文献	24
8. 同一成分・同効薬	22	XII. 参考資料	
9. 国際誕生年月日	23	1. 主な外国での発売状況	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23	2. 海外における臨床支援情報	25
11. 薬価基準収載年月日	23	XIII. 備考	
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	その他の関連資料	26
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アンブロキシソール塩酸塩は、ブロムヘキシソール塩酸塩の代謝研究の過程で発見された去痰剤であり、徐放剤としては本邦では1996年に上市されている。

アンブロキシソール塩酸塩を45mg含有するアンブロキシソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ニプロ」は、ニプロ株式会社が後発医薬品として初の徐放口腔内崩壊錠の開発を企画し、薬食発第0331015号（平成17年3月31日）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月に承認を取得、2014年6月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 本剤は、気管・気管支に対する肺表面活性物質の分泌促進作用、気道液の分泌促進作用及び線毛運動亢進作用が認められている¹⁾。
- 臨床的には、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の去痰に有用性が認められている。
- 徐放性と口腔内崩壊性を併せもち、1日1回1錠の経口投与で持続的な去痰効果が得られ、ヨーグルト風味で服用しやすい製剤である。
- 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（頻度不明）。

Ⅱ. 名称に関する項目

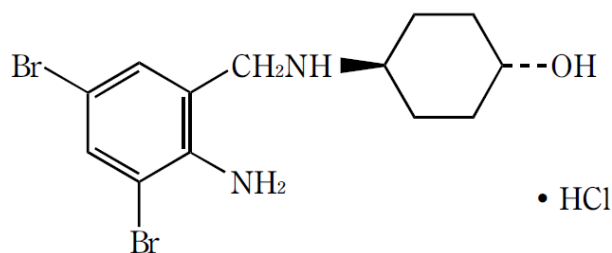
1. 販売名

- (1) 和名 : アンブロキシソール塩酸塩徐放 OD 錠 45mg 「ニプロ」
(2) 洋名 : AMBROXOL HYDROCHLORIDE SUSTAINED-RELEASE OD TABLETS
(3) 名称の由来 : 有効成分であるアンブロキシソール塩酸塩に剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) : アンブロキシソール塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法) : Ambroxol Hydrochloride (JAN)
(3) ステム : アルコール、フェノール : -ol

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

塩酸アンブロキシソール

7. CAS 登録番号

23828-92-4

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

メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、酢酸(100)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(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°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値²⁾

乾燥減量: 1.0%以下 (1g、105°C、4時間)

強熱残分: 0.10%以下 (1g)

pH: 本品 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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) P-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液による呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

(4) 塩化物の定性反応

(5) 臭化物の定性反応

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

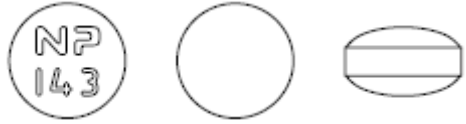
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別：錠剤（素錠）

2) 外観及び性状：下記表に記載

販 売 名	アンブロキシソール塩酸塩徐放 OD 錠 45mg 「ニプロ」	
外 形		
形 状	白色の素錠で、微黄白色～淡黄白色の斑点がある	
大 き さ	直径 (mm)	10.0
	厚さ (mm)	6.0
	重量 (mg)	460
識別コード	NP-143	

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：上記表に記載

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中 アンブロキシソール塩酸塩 45mg

(2) 添加物

結晶セルロース、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、D-マンニトール、カルメロース、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料

(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

加速試験³⁾

試験条件：40±2℃、75±5%RH

PTP包装：包装形態（ポリ塩化ビニル・アルミ箔）

項目及び規格	試験開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（白色の素錠で、微黄白色～淡黄白色の斑点がある）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
崩壊性（1分以内）	適合	適合	適合	適合
溶出試験（60分間、120分間及び300分間の溶出率：15～45%、35～65%及び70%以上）	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	99.6	99.8	100.4	100.2

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6カ月）の結果、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。

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（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

溶出挙動における類似性⁴⁾

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」、「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：平成13年5月31日 医薬審発第783号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」）

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

試験液の温度：37℃±0.5℃

試験液：pH1.2＝日本薬局方溶出試験第1液

pH5.0＝薄めた McIlvaine の緩衝液

pH7.5 = 薄めた McIlvaine の緩衝液

水

pH7.5 (ポリソルベート 80 1.0% 添加)

試験液の種類 : パドル法

回転数 50rpm の場合 pH1.2、5.0、7.5、水、7.5 (ポリソルベート 80 1.0% 添加)

回転数 100rpm の場合 pH7.5

回転数 200rpm の場合 pH7.5

回転バスケット法

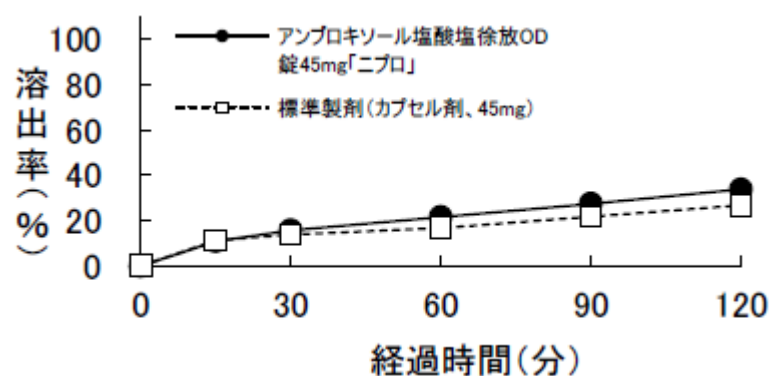
回転数 100rpm の場合 pH7.5

回転数 200rpm の場合 pH7.5

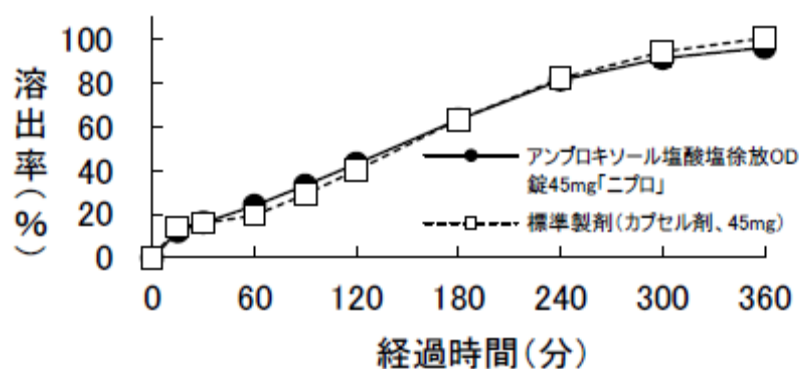
- 判定基準 : a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 80% 以上に達するとき、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80% 附近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 50 以上である。
- b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% 以上 80% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の $1/2$ の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 55 以上である。
- c. 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の $1/2$ 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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 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 $\pm 6\%$ の範囲にある。

試験結果 : 各試験条件においてアンブロキソール塩酸塩徐放 OD錠 45mg「ニプロ」と標準製剤の溶出試験を比較した結果、少なくとも 1 つの条件において規定する時間内に標準製剤の平均溶出率が 80% 以上に達し、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

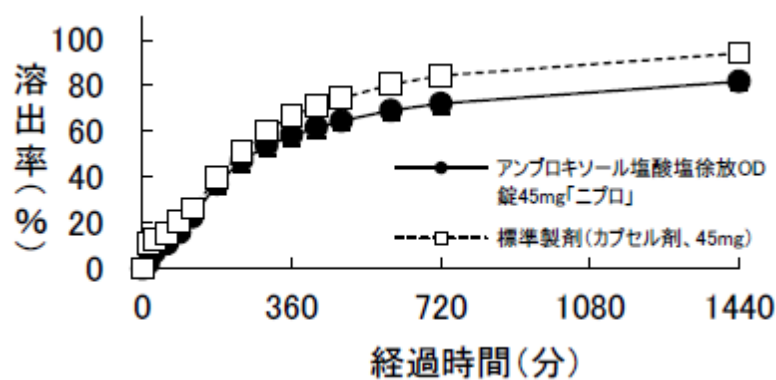
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



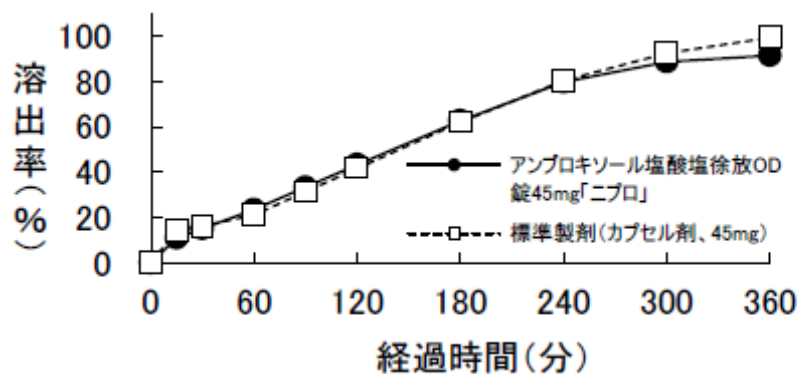
試験液 pH5.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



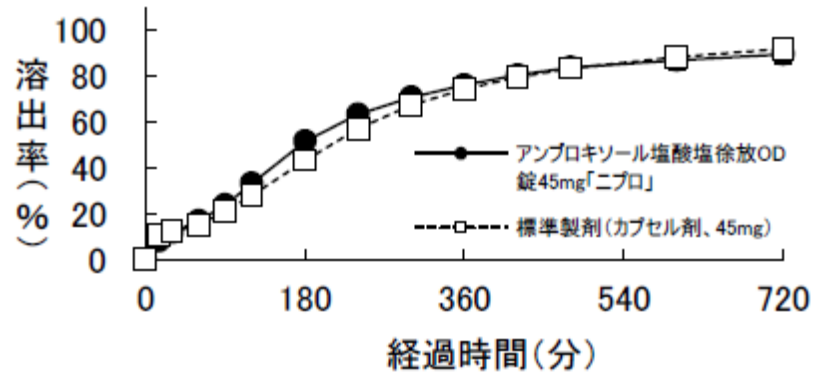
試験液 pH7.5 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



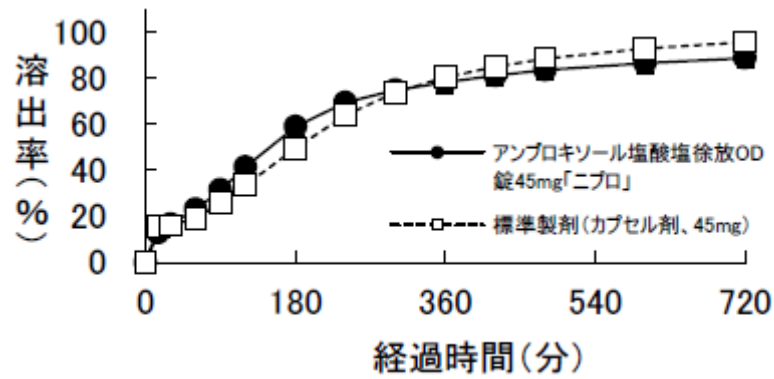
試験液 水 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



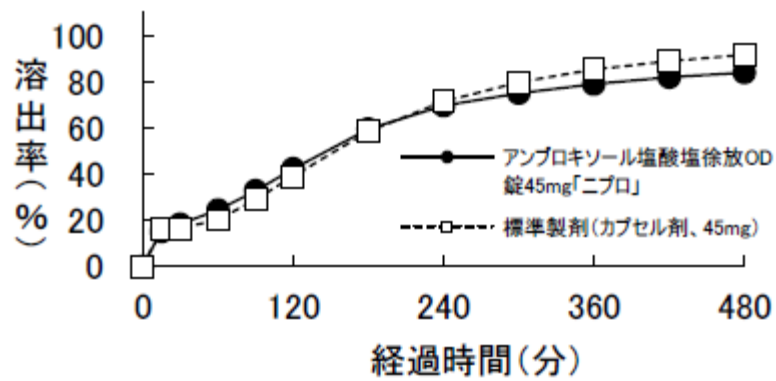
試験液 pH7.5 (ポリソルベート 80 1%添加) (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



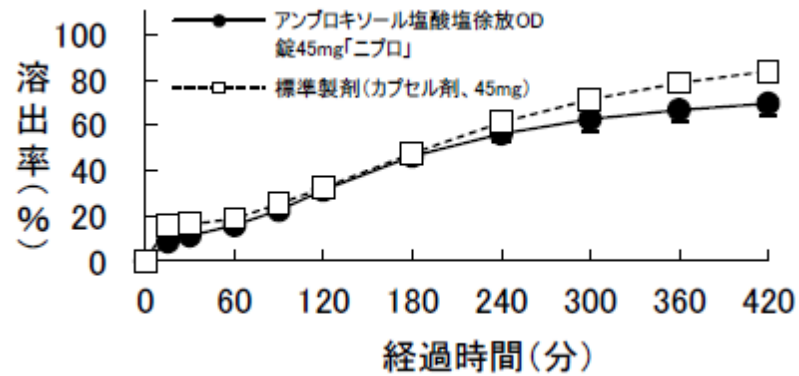
試験液 pH7.5 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



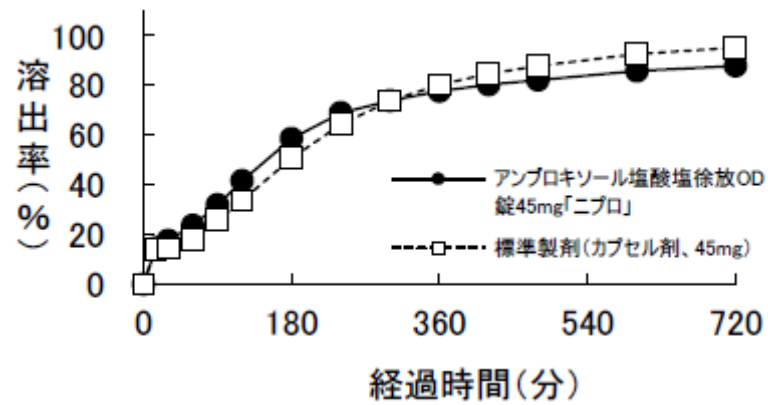
試験液 pH7.5 (200rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH7.5 (100rpm、回転バスケット法) における平均溶出曲線 (mean ± S. D.、n=12)



試験液 pH7.5 (200rpm、回転バスケット法) における平均溶出曲線 (mean ± S. D.、n=12)



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試液による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法

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

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

該当資料なし

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。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当資料なし

（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試験の概要

該当資料なし

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

L-カルボシステイン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

気管・気管支に対する作用：肺表面活性物質の分泌促進作用（正常ラット、レセルピン処理ラット、未熟ウサギ胎児、病態マウス、ケイ肺患者）、気道液の分泌促進作用（病態ウサギ、正常ウサギ）、線毛運動亢進作用（正常ハト、病態ウサギ）により喀痰喀出効果を示すと考えられる。この際、肺表面活性物質の役割として、線毛のない肺胞や呼吸細気管支を含め気道中の粘性物質を排出しやすくするものと考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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⁴⁾

健康成人男子に、アンブロキシソール塩酸塩徐放 OD 錠 45mg「ニプロ」を 1 錠（アンブロキシソール塩酸塩として 45mg、n=20）絶食時に水あり及び水なしで経口投与した時の T_{max} は、それぞれ約 4.2 時間及び約 5.2 時間であった。また、食後に水なしで経口投与した時の T_{max} は約 6.7 時間であった。

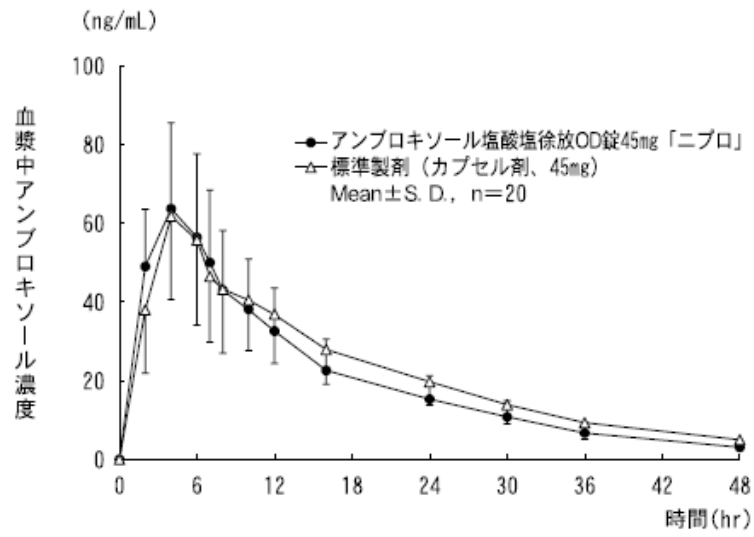
(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾

生物学的同等性試験ガイドライン

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」、「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：平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 783 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：平成 9 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号、平成 15 年 6 月 12 日一部改正 厚生労働省令第 106 号、平成 16 年 12 月 21 日一部改正 厚生労働省令第 172 号、平成 18 年 3 月 31 日一部改正 厚生労働省令第 72 号及び平成 20 年 2 月 29 日一部改正 厚生労働省令第 24 号」）

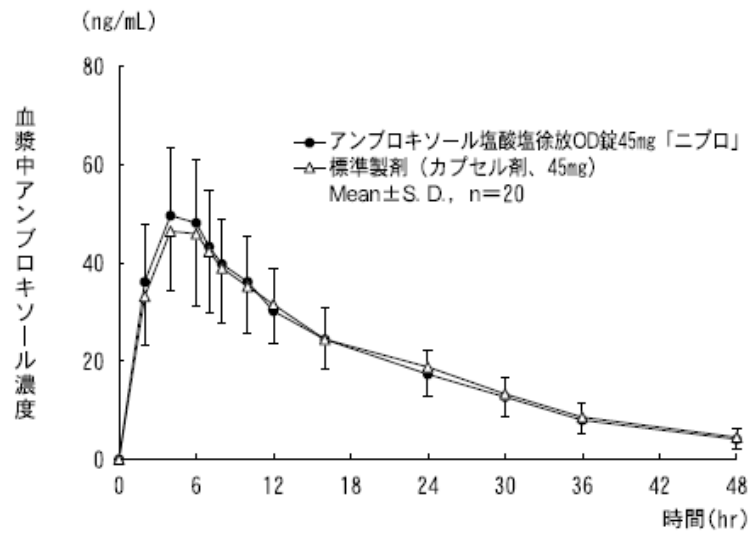
アンブロキシソール塩酸塩徐放 OD 錠 45mg「ニプロ」と標準製剤のそれぞれ 1 錠又は 1 カプセル（アンブロキシソール塩酸塩錠として 45mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食（水あり、水なし）又は食後（水なし）に単回経口投与して、LC/MS/MS 法にて血漿中アンブロキシソール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC_{0→48hr}、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

1) 水あり／絶食投与

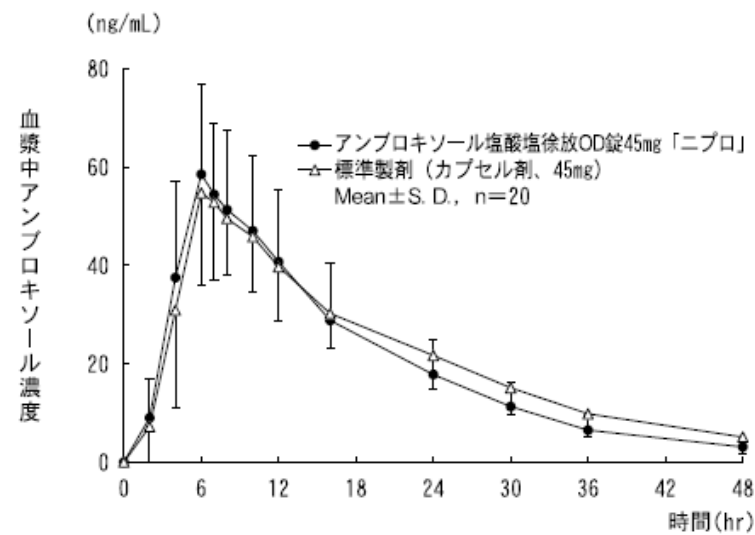


2) 水なし

(1) 絶食投与



(2) 食後投与



			判定パラメータ		参考パラメータ	
			AUC _{0→48hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
水あり	絶食投与	アンブロキソール塩 酸塩徐放 OD 錠 45mg 「ニプロ」	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)	1,088.7± 325.9	62.3± 21.4	4.3± 1.0	12.6± 4.7
水なし	絶食投与	アンブロキソール塩 酸塩徐放 OD 錠 45mg 「ニプロ」	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
	食後投与	アンブロキソール塩 酸塩徐放 OD 錠 45mg 「ニプロ」	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)	1,038.2± 229.0	58.4± 15.9	7.1± 1.6	11.8± 6.3

(Mean±S. D., n=20)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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

健康成人単回経口投与

投与量	水あり 絶食投与 45mg (n=20)	水なし 絶食投与 45mg (n=20)	水なし 食後投与 45mg (n=20)
kel (/hr)	0.0706±0.0133	0.0659±0.0155	0.0757±0.0159

(Mean±S. D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(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

〈参考〉

動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。

(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

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）

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

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

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、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

重大な副作用（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)}	血管浮腫 (顔面浮腫、眼瞼浮腫、口唇浮腫等)、発疹、蕁麻疹、蕁麻疹様紅斑、そう痒
肝臓	肝機能障害 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等)
その他	めまい、口内しびれ感、上肢のしびれ感

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

「2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

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、錠剤等他の剤形を使用すること。

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。[動物試験 (ラット) で母乳中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。]

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。

15. 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。

16. その他

該当しない

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」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：アンブロキシロール塩酸塩徐放 OD錠 45mg 「ニプロ」 該当しない
有効成分：アンブロキシロール塩酸塩 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（安定性試験結果に基づく）
（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

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
該当しない
- （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）
「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目の「14. 適用上の注意」、「15. その他の注意」の項を参照。
- （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

100錠（PTP）
500錠（PTP）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

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（帝人ファーマ株式会社） 他
同 効 薬：

9. 国際誕生年月日

該当しない

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：22600AMX00377000

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（あるいは投与）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
アンブロキシール塩酸塩 徐放 OD 錠 45mg「ニプロ」	123582101	2239001G1047	622358201

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 医療用医薬品 2013 年版 (JAPIC) 275 (2013)
- 2) 日本薬局方外医薬品規格 2002 158 (2002)
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

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

ニフ.〇株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号