

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

アンブロキシール塩酸塩徐放カプセル 45mg「ZE」

AMBROXOL HYDROCHLORIDE L CAPSULES 45mg「ZE」

アンブロキシール塩酸塩徐放カプセル

剤形	フィルムコーティング硬カプセル		
製剤の規制区分	—		
規格・含量	1カプセル中アンブロキシール塩酸塩 45mg を含有		
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	2013年12月24日	
	薬価基準収載年月日	2014年6月20日	
	発売年月日	2014年8月1日	
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	発売元：全星薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	全星薬品工業株式会社 医薬情報部 ☎ 0120-189-228 TEL 06-6630-8820 FAX 06-6630-8990 医療関係者向けホームページ https://www.zenseiyakuhin.co.jp		

本IFは2023年1月改訂（第4版）の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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。

平成 20 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。

- ② IF 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】

- ① IF 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 IF 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の 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自ずと限界がある。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。

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……………3

III. 有効成分に関する項目

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……………4
3. 有効成分の確認試験法……………4
4. 有効成分の定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
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……………6
5. 調製法及び溶解後の安定性……………7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………7
7. 溶出性……………7
8. 生物学的試験法……………10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………10
10. 製剤中の有効成分の定量法……………10
11. 力価……………10
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. 薬理的に関連の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……………15
4. 分布……………15
5. 代謝……………16
6. 排泄……………16
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……………20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………20
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	24
17. 保険給付上の注意	24
X I . 文 献	
1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26
X III . 備考	
その他の関連資料	27

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月に錠剤を上市している。

アンブロキシソール塩酸塩徐放カプセル45mg「ZE」は全星薬品工業が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第481号(平成11年4月8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、2002年3月に承認を取得、2002年7月に上市した。

その後、2014年6月に医療事故防止のための販売名変更を経て現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) アンブロキシソール塩酸塩を有効成分とする徐放性気道潤滑去痰剤である。
- (2) 患者の服用しやすさを追求し改良した2号ショートカプセル剤である。
- (3) 口腔内へのカプセルの付着性を軽減し、のどにつかえにくく、服用感を改善したAA(Anti-Adhesive)フィルムコーティングカプセル剤である。
- (4) 1日1回投与により、服薬コンプライアンスの向上が期待できる。
- (5) 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。
なお、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ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

<参考>

『Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目「8. 副作用(2)」』

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カプセル 45mg「ZE」

(2) 洋名

AMBROXOL HYDROCHLORIDE L CAPSULES 45mg「ZE」

(3) 名称の由来

医薬発第 935 号(平成 12 年 9 月 19 日)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)

アンブロキシソール塩酸塩 (JAN)

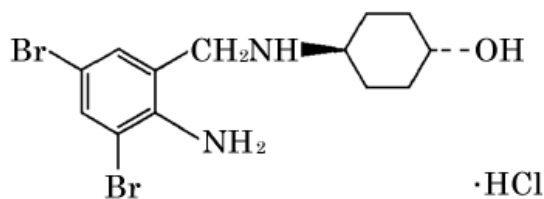
(2) 洋名 (命名法)

Ambroxol Hydrochloride (JAN)

(3) ステム (stem)

なし

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

該当資料なし

Ⅱ. 名称に関する項目

7. CAS登録番号

(1) アンブロキソール : 18683-91-5

(2) アンブロキソール塩酸塩 : 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℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa₁：-0.69(芳香族アミノ基、吸光度法)

pKa₂：8.03(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 10mg 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

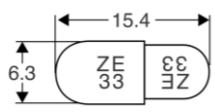
電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

本剤は白色～帯黄白色の速溶性顆粒及び徐放性顆粒からなる複合粒を含有するフィルムコーティング硬カプセル剤である。

色 調	号 数	外形・サイズ(mm)	重量 (mg)
		識別コード	
淡黄色	2号ショート		275
		ZE33	

(2) 製剤の物性

製剤均一性

日局一般試験法・質量偏差試験により試験を行うとき、これに適合する。

平均質量：275mg

判定値：15%以下

(3) 識別コード

カプセル 本体	頭部	ZE33	
	胴部	ZE33	
包材 (PTP)	表	色調	無色透明／緑色
		耳	アンブロキシソール塩酸塩徐放カプセル 45mg 「ZE」
		シート	ZE33／45mg／アンブロキシソール
	裏	色調	白色
		耳	AMBROXOL HYDROCHLORIDE L CAPSULES 45mg 「ZE」
		シート	アンブロキシソール徐放カプセル「ZE」／45mg／プラマーク ／取り出しケアマーク／徐放性気道潤滑去痰剤／GS1 コード

(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 カプセル中にアンブロキシソール塩酸塩 45mg を含有

IV. 製剤に関する項目

(2) 添加物

精製白糖、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、タルク、エチルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する。また、カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

(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°C±1°C、 75%RH±5%RH	6 箇月	PTP 包装 ^{※1}	変化なし
			バラ包装 ^{※2}	

測定項目：性状、確認試験（4-ジメチルアミノベンズアルデヒドによる呈色反応、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー）、質量偏差試験、溶出試験、定量法

(2) 長期保存試験³⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25°C±1°C、 60%RH±5%RH	3 年間	PTP 包装 ^{※1}	変化なし
			バラ包装 ^{※2}	

測定項目：性状、溶出性、定量法

試験条件：

※1 ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔

※2 白色ポリエチレン容器に充てんし密栓したもの。

(3) 無包装安定性試験⁴⁾

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°C	3 箇月	遮光・気密容器	乾燥減量の増加がみられた（規格内）。その他の項目に変化なし
	湿度 25°C、75%RH		遮光・開放	平均質量及び乾燥減量の増加がみられた（規格内）。その他の項目に変化なし
	光 120 万 lux・hr		気密容器	内容物のわずかな退色及び乾燥減量の増加がみられた（規格内）。その他の項目に変化なし

測定項目：外観、平均質量、乾燥減量、定量、溶出性

IV. 製剤に関する項目

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

(1) 日本薬局方外医薬品規格第三部「アンブロキソール塩酸塩徐放カプセル」の規格に対する適合性

●溶出試験法

日本薬局方一般試験法 パドル法（ただしシンカーを用いる）

試験条件：回転数：50rpm

試験液：水

試験液量：900 mL

測定法：液体クロマトグラフィー（測定波長：245nm）

結果：本剤は以下の規格に適合した。⁵⁾

測定時間	溶出率
90分	20～50%
120分	30～60%
300分	80%以上

(2) 溶出挙動における類似性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第487号平成9年12月22日）に伴い標準製剤との溶出挙動の比較を行った。⁵⁾

試験法：日本薬局方一般試験法・パドル法（ただしシンカーを用いる）およ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
		pH4.0
		pH7.5
		水
		pH7.5（ポリソルベート80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：紫外可視吸光度測定法（波長：307nm 及び 350nm）

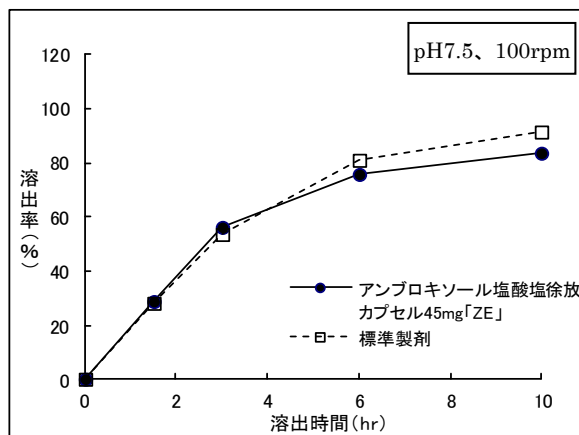
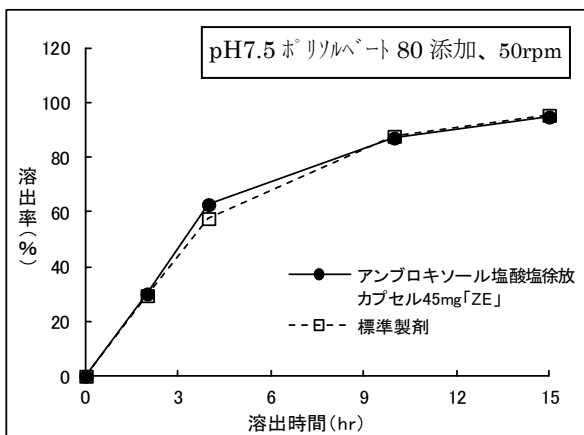
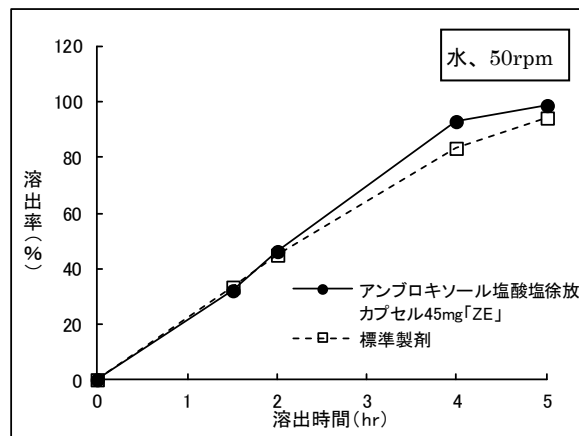
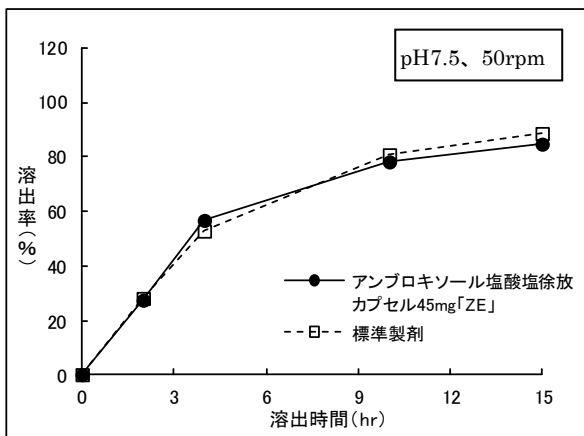
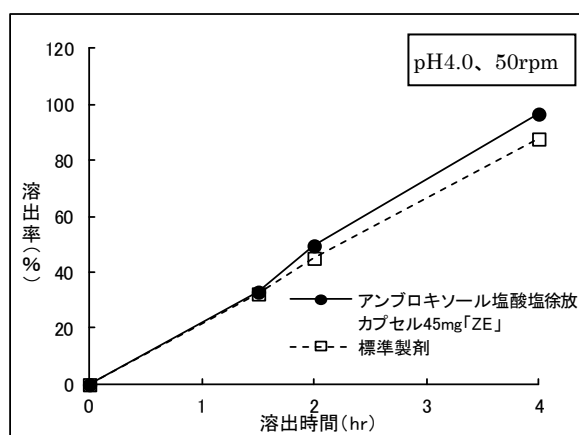
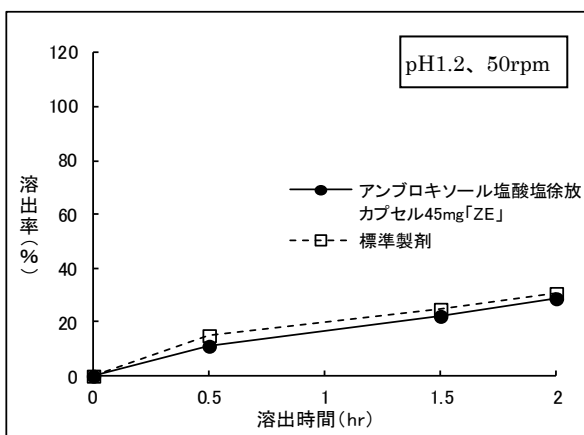
IV. 製剤に関する項目

類似性判定基準：

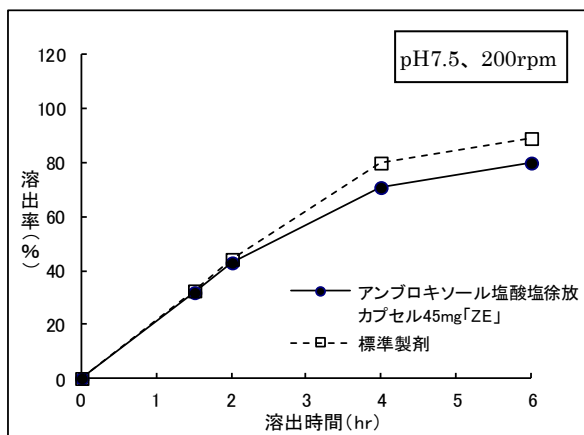
標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80% 附近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるとき、溶出性が類似していると判定する。

ただし、標準製剤が規定された時間内に平均溶出率が 80% に達しない場合には、最終時間においても平均溶出率を比較する。

(1) パドル法



IV. 製剤に関する項目



(2) 回転バスケット法

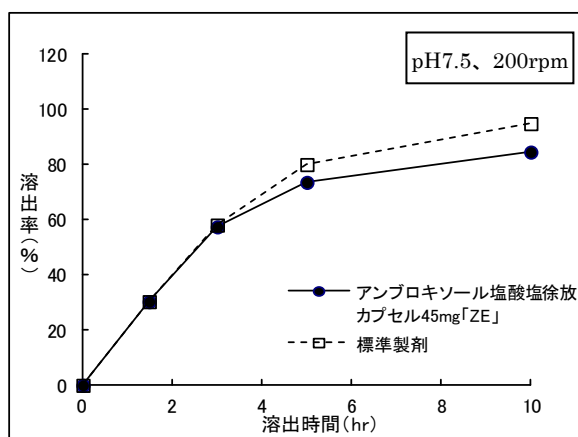
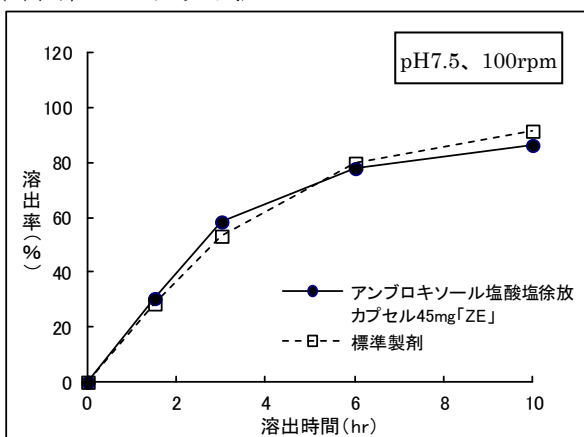


表 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (カプセル剤、 45mg)	アンブロキシール塩酸塩 徐放カプセル 45mg「ZE」	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	0.5hr	15.0	11.0	適合
			1.5hr	24.9	22.3	
			2hr	30.8	29.0	
		pH4.0	1.5hr	32.5	32.7	適合
			2hr	45.0	49.5	
			4hr	87.5	96.8	
		pH7.5	2hr	28.5	27.9	適合
			4hr	53.2	56.9	
			5hr	80.9	78.0	
		水	1.5hr	33.7	32.4	適合
			2hr	44.9	46.5	
			4hr	83.5	93.1	
		pH7.5 (ポリカルベート 80 添加)	2hr	29.6	29.9	適合
			4hr	57.8	63.1	
5hr	88.2		87.3			

IV. 製剤に関する項目

試験条件				標準製剤 (カプセル剤、 45mg)	アゾプロキシール塩酸塩 徐放カプセル 45mg「ZE」	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	100rpm	pH7.5	1.5hr	28.3	28.7	適合
			3hr	53.6	56.1	
			6hr	81.4	76.0	
	200rpm		1.5hr	32.7	32.1	適合
			2hr	44.4	42.8	
			4hr	79.9	71.0	
回転バス ケット法	100rpm	pH7.5	1.5hr	28.8	30.6	適合
			3hr	53.0	58.6	
			6hr	80.0	78.1	
	200rpm		1.5hr	30.2	30.0	適合
			3hr	57.9	57.7	
			5hr	80.3	73.5	

(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)
- (3) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法 (測定波長：308nm 付近)

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カプセル（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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連の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

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

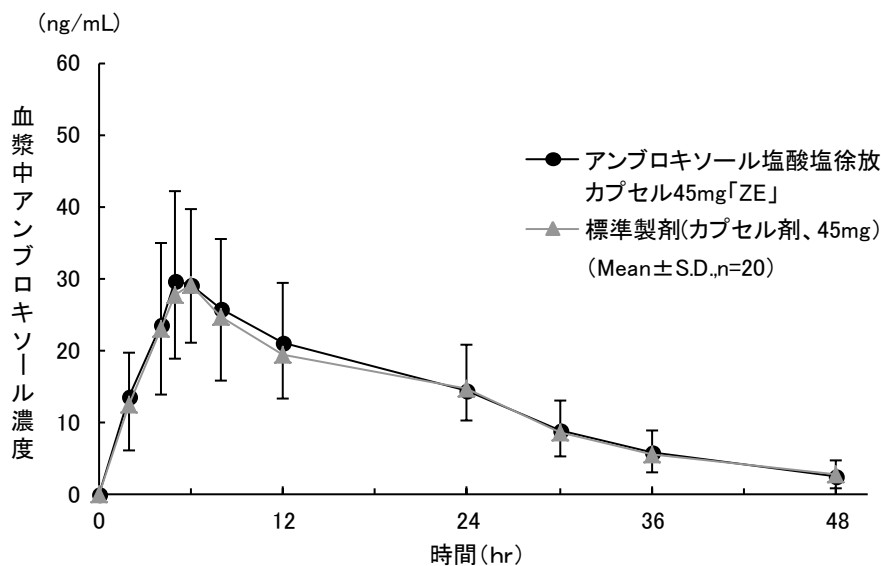
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験⁷⁾

「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日付医薬審第487号)

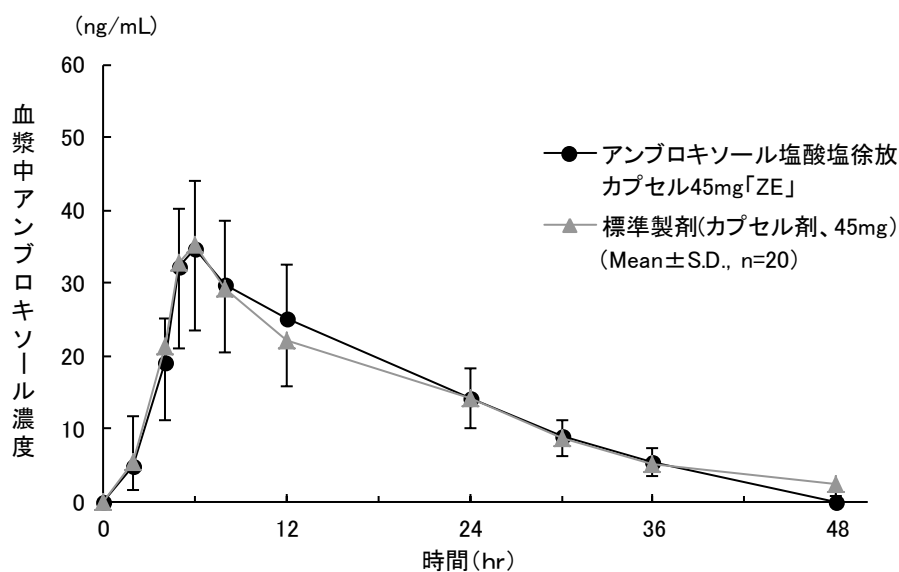
アンブロキシソール塩酸塩徐放カプセル45mg「ZE」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(アンブロキシソール塩酸塩として45mg)健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

① 絶食単回投与



VII. 薬物動態に関する項目

②食後単回投与



<薬物速度論的パラメータ>

		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)	MRT (hr)
絶食単回投与	アンブキシソール塩酸塩徐放カプセル45mg「ZE」	628.0±253.4	31.7±11.5	5.8±0.9	11.2±4.8	16.4±1.4
	標準製剤(カプセル剤、45mg)	605.6±183.0	31.5±8.5	5.7±1.0	10.3±3.3	16.7±1.5
食後単回投与	アンブキシソール塩酸塩徐放カプセル45mg「ZE」	652.2±147.8	36.2±9.0	5.8±0.9	11.0±6.6	16.3±1.4
	標準製剤(カプセル剤、45mg)	632.4±154.5	36.2±11.3	5.8±0.7	9.7±2.3	16.5±1.4

(Mean±S.D.,n=20)

血漿中濃度並びに AUC、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。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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/min⁸⁾

(6) 分布容積

該当資料なし

<参考>

1.52L/kg⁸⁾

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

移行性あり

『VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(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。]

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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ため、透析による影響は小さいと考えられる⁸⁾

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（現段階では定められていない）

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（現段階では定められていない）

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（現段階では定められていない）

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

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（現段階では定められていない）

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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)}	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

- 1) **禁忌**：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **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。
- 3) **その他の副作用**：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)があらわれた場合には投与を中止すること。

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

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。]

11. 小児等への投与

該当しない（現段階では定められていない）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない（現段階では定められていない）

13. 過量投与

該当しない（現段階では定められていない）

14. 適用上の注意

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、さら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。]

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

該当資料なし

Ⅹ. 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

アンブロキシロール塩酸塩の LD₅₀ 値(mg/kg)⁹⁾

		経口	皮下	腹腔内
マウス	♂	2,380	1,300	375
	♀	3,050	1,100	370
ラット	♂	8,900	1,500	262

(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：－

有効成分：－

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱、ラベルに記載；安定性試験による）

3. 貯法・保存条件

気密容器、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) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

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、さら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。]

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 カプセル（10 カプセル×10）
500 カプセル（10 カプセル×50）

7. 容器の材質

PTP＝ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、紙箱

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ムコソルバン L 錠 45mg(帝人ファーマ)、ムコサル-L カプセル 45mg(日本ベーリンガー)等

同効薬：ブロムヘキシン塩酸塩、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 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

	承認年月日	承認番号
アンブロキシソール塩酸塩徐放カプセル 45mg 「ZE」	2013年12月24日	22500AMX01957000
ゼンブロン L カプセル 45 (旧販売名)	2002年3月4日	21400AMZ00155000

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日	旧販売名
2014年6月20日	ゼンブロン L カプセル 45 [※] 2002年7月5日

※ 2015年3月31日 経過措置期間満了

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、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

包装	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード (個別医薬 品コード)	レセプト電算コード
100カプセル(PTP)	1147223010103	2239001N1011 (2239001N1178)	621472201
500カプセル(PTP)	1147223010104		

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（加速）に関する資料（社内資料）
- 3) 全星薬品工業株式会社：安定性試験（長期保存）に関する資料（社内資料）
- 4) 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）
- 5) 全星薬品工業株式会社：溶出試験に関する資料（社内資料）
- 6) 宮田 健ら：日薬理誌, 88, 57(1986)
- 7) 全星薬品工業株式会社：生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）
- 8) 平田純生 編著：改訂3版 透析患者への投薬ガイドブック, じほう, 544 (2017)
- 9) 医薬品要覧第5版, 大阪府薬剤師会編, 817, 薬業時報社 (1992)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

アンブロキシソール塩酸塩製剤はドイツ、イタリア等で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし