

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

気道潤滑去痰剤

ムコソルバン®錠15mg **ムコソルバン®内用液0.75%**

Mucosolvan® Tablet 15mg **Mucosolvan® Solution 0.75%**

小児用ムコソルバン®シロップ0.3% **小児用ムコソルバン®DS1.5%**

Mucosolvan® Syrup 0.3% for Pediatric **Mucosolvan® DS1.5% for Pediatric**

徐放性気道潤滑去痰剤

ムコソルバン®L錠45mg

Mucosolvan® L Tablet 45mg

アンブロキシソール塩酸塩製剤

剤形	ムコソルバン®		小児用ムコソルバン®		ムコソルバン®L
	錠15mg	内用液0.75%	シロップ0.3%	DS1.5%	錠45mg
	錠剤(素錠)	液剤	シロップ剤	ドライシロップ剤	徐放性錠剤
製剤の規制区分	該当しない				
規格・含量	1錠中 アンブロキシソール 塩酸塩 15.0mg含有	1mL中 アンブロキシソール 塩酸塩 7.5mg含有	1mL中 アンブロキシソール 塩酸塩 3.0mg含有	1g中 アンブロキシソール 塩酸塩 15mg含有	1錠中 アンブロキシソール 塩酸塩 45mg含有
一般名	和名:アンブロキシソール塩酸塩(JAN) 洋名: Ambroxol Hydrochloride(JAN)				
製造販売承認年月日	2009年 5月28日	2009年 6月29日	2009年 6月29日	2003年 6月10日	2015年 2月16日
薬価基準収載・ 発売年月日	2009年 9月25日	2009年 9月25日	2009年 9月25日	2004年 7月 9日	2015年 6月19日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 帝人ファーマ株式会社 提携: SANOFI				
医薬情報担当者の 連絡先					
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL: 0120-189-315 FAX: 03-5512-6707 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/				

本IFは、2017年11月改訂(ムコソルバン®錠15mg・L錠45mg・小児用ムコソルバン®DS1.5%)、2018年3月改訂(小児用ムコソルバン®シロップ0.3%)、2019年7月改訂(ムコソルバン®内用液0.75%)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

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)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。

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、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、医薬品医療機器法・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、医薬品医療機器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、医薬品医療機器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 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名(命名法) 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
7. CAS登録番号 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法 7
4. 有効成分の定量法 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 8
2. 製剤の組成 10
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 10
4. 製剤の各種条件下における安定性 11
5. 調製法及び溶解後の安定性 15
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 16
7. 溶出性 32
8. 生物学的試験法 33
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 33
10. 製剤中の有効成分の定量法 34
11. 力価 34
12. 混入する可能性のある夾雑物 34
13. 注意が必要な容器・外観が
特殊な容器に関する情報 34
14. その他 34

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 35
2. 用法及び用量 35
3. 臨床成績 36

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 50
2. 薬理作用 50

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 52
2. 薬物速度論的パラメータ 61
3. 吸収 61
4. 分布 62
5. 代謝 64
6. 排泄 65
7. トランスポーターに関する情報 66
8. 透析等による除去率 66

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 67
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 67
3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由 67
4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由 67
5. 慎重投与内容とその理由 67
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法 67
7. 相互作用 67
8. 副作用 68
9. 高齢者への投与 85
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 85
11. 小児等への投与 86
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 86
13. 過量投与 86
14. 適用上の注意 86
15. その他の注意 87
16. その他 87

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 88
2. 毒性試験…………… 89

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 91
2. 有効期間又は使用期限…………… 91
3. 貯法・保存条件…………… 91
4. 薬剤取扱い上の注意点…………… 91
5. 承認条件等…………… 92
6. 包装…………… 92
7. 容器の材質…………… 93
8. 同一成分・同効薬…………… 94
9. 国際誕生年月日…………… 94
10. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 94
11. 薬価基準収載年月日…………… 95
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…………… 95
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容…………… 96
14. 再審査期間…………… 96
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報…………… 96
16. 各種コード…………… 96
17. 保険給付上の注意…………… 96

XI. 文献

1. 引用文献…………… 97
2. その他の参考文献…………… 99

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 100
2. 海外における臨床支援情報…………… 108

XIII. 備考

- その他の関連資料…………… 109

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ムコソルバン®は、ドイツ・ペーリンガーインゲルハイム社においてブロムヘキシン塩酸塩の代謝研究の過程で発見された去痰剤であり、気管・気管支領域においてサーファクタント(肺表面活性物質)分泌促進作用、気道液分泌促進作用及び線毛運動亢進作用により気道壁を潤滑にして喀痰喀出を促進することが確認されている。また、副鼻腔領域においては、組織学的あるいは粘液・線毛輸送系が重要な役割を演じている点で気管・気管支領域と共通していることから、慢性副鼻腔炎の排膿にも有効であることが確認されている。

本邦においては、1973年より開発を開始し、1983年5月に錠剤「ムコソルバン®錠」、1987年8月に液剤「ムコソルバン®液」、1989年6月にシロップ剤「ムコソルバン®シロップ」が承認を得て発売に至った。さらに、服薬コンプライアンスの向上のために1日1回経口投与の徐放性カプセル剤「ムコソルバン®Lカプセル」(以下、Lカプセル)が1996年7月に承認された。また、1999年9月には小児用ドライシロップ(DS)剤「ムコソルバン®ドライシロップ」、2004年2月にはDS剤「ムコソルバン®DS3%」が承認を得て発売に至った。そして、2015年2月には、Lカプセルの剤形追加医薬品として小型の徐放性錠剤「ムコソルバン®L錠45mg」(以下、L錠)の承認を取得した。Lカプセルは、夕食後1回の投与により夜間から早朝にかけて高い血中濃度が得られることから、慢性呼吸器疾患患者の早朝覚醒時の喀痰喀出困難に対して有用性が確認されている。なお、L錠はLカプセルと生物学的な同等性が認められている。

錠剤・液剤については錠剤25,361例、液剤192例の使用成績調査を実施し、1991年3月医薬品医療機器法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。シロップ剤については1,425例の使用成績調査を実施し、1994年9月医薬品医療機器法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。Lカプセルについては4,157例の使用成績調査を実施し、2004年9月医薬品医療機器法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

ムコソルバン®Lカプセルは、2017年3月31日、ムコソルバン®DS3%は、2021年3月31日をもって薬価基準から削除となっている。

(注)「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて(平成12年9月19日付医薬発第935号)」に従って、販売名変更のための代替新規申請を行い、下記のとおり販売名を変更した。

変更前	変更後	変更日(代替新規申請承認日)
ムコソルバン®ドライシロップ	小児用ムコソルバン®DS1.5%	2003年6月10日
ムコソルバン®錠	ムコソルバン®錠15mg	2009年5月28日
ムコソルバン®Lカプセル	ムコソルバン®Lカプセル45mg	2009年6月26日
ムコソルバン®液	ムコソルバン®内用液0.75%	2009年6月29日
ムコソルバン®シロップ	小児用ムコソルバン®シロップ0.3%	2009年6月29日

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

〈気管・気管支領域〉

下記薬理作用が総合的に作用し、気道壁を潤滑にして痰の喀出を促す薬剤であり、従来の去痰剤である気道粘液溶解剤等と作用機序が大きく異なる^{1~3)}。

- (1) サーファクタント(肺表面活性物質)及び気道液の分泌を促進し、痰の気道粘膜に対する粘着性を減少させ、痰の喀出を容易にする。

(「Ⅵ.-2.- (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

I. 概要に関する項目

- (2) サーフアクタントの分泌促進により、線毛の無い肺胞・細気管支のクリアランスを亢進する。
(「VI.-2.- (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) 線毛運動を亢進する。
(「VI.-2.- (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (4) 夕食後投与により、慢性呼吸器疾患の早朝覚醒時における喀痰喀出困難を改善する^{4),68)}。(L錠)
(「V.-3.- (2) 臨床効果」, 「V.-3.- (5) 検証的試験」の項参照)
- (5) 小児に好まれるヨーグルト風味のドライシロップ製剤である。(小児用DS1.5%)
(「IV.-1. 剤形」の項参照)
- (6) 1日1回経口投与が可能な徐放性製剤である。(L錠)
(「V.-3.- (5) 検証的試験」の項参照)

〈副鼻腔領域〉

下記薬理作用が総合的に作用し、副鼻腔のクリーニング効果を発揮する^{5),6)}。

(錠・内用液のみ)

- (1) 病的副鼻腔分泌を正常化する。
- (2) 線毛運動を亢進する。

(「VI.-2.- (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

〈副作用発現率〉

錠、内用液、シロップ及びLカプセルを併せた総症例33,196例中副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が報告されたのは221例(0.7%)であり、主な副作用は、胃不快感34件(0.10%)、嘔気27件(0.08%)等の消化器症状で、副作用全体の約60%であった(全剤形共に、承認時及び再審査期間終了時までの集計)。重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)があらわれることがある。

(「VIII.-8. 副作用」の項参照)

※本インタビューフォームにおいて、各製剤の販売名(和名)を略した場合の表記は以下のとおりである。

販売名(和名)	略名
ムコソルバン®錠15mg	錠
ムコソルバン®内用液0.75%	内用液又は液
ムコソルバン®DS3%*	DS3%
小児用ムコソルバン®シロップ0.3%	小児用シロップ又はシロップ
小児用ムコソルバン®DS1.5%	小児用DS1.5%
ムコソルバン®Lカプセル45mg*	Lカプセル
ムコソルバン®L錠45mg	L錠

*: ムコソルバン®Lカプセルは、2017年3月31日、ムコソルバン®DS3%は、2021年3月31日をもって薬価基準から削除となっている。

Ⅱ. 名称に関する項目

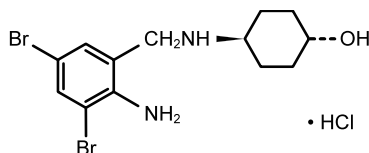
1. 販売名

- (1) 和名：ムコソルバン®錠15mg、ムコソルバン®内用液0.75%、
小児用ムコソルバン®シロップ0.3%、小児用ムコソルバン®DS1.5%、
ムコソルバン®L錠45mg
- (2) 洋名：Mucosolvan® Tablet 15mg, Mucosolvan® Solution 0.75%,
Mucosolvan® Syrup 0.3% for Pediatric, Mucosolvan® DS 1.5% for Pediatric,
Mucosolvan® L Tablet 45mg
- (3) 名称の由来：不明

2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：アンブロキソール塩酸塩(JAN)
- (2) 洋名(命名法)：Ambroxol Hydrochloride(JAN), Ambroxol(INN)
- (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：C₁₃H₁₈Br₂N₂O · HCl

分子量：414.56

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

販売名	治験番号
ムコソルバン®錠15mg	NA872錠
ムコソルバン®内用液0.75%	NA872液
小児用ムコソルバン®シロップ0.3%	NA872シロップ
小児用ムコソルバン®DS1.5%	該当資料なし
ムコソルバン®L錠45mg	NA872ET

7. CAS登録番号

18683-91-5

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

1) 各種溶媒における溶解度

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性
メタノール	11.2~12.1	やや溶けやすい
水	36.9~48.8	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	78.1~87.0	やや溶けにくい
酢酸(100)	279~340	溶けにくい
ジエチルエーテル	$29.9 \times 10^3 \sim 571 \times 10^3$	ほとんど溶けない

2) 各種pH溶媒に対する溶解度

pH	室温における溶解度 (mg/mL)
1.2	12.82
4.0	30.64
6.5	27.61

3) 遊離酸又は塩基の溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

相対湿度81%でほとんど吸湿性はない。

(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

pKa: 8.03(滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

溶媒	吸収極大波長 (nm)	比吸光度 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)
水	245	238.0
	308	72.0
0.1mol/L塩酸	245	237.9
	308	71.4

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目: 性状、pH、融点、確認試験、紫外可視吸光度測定法、溶液の透明性、色、純度、薄層クロマトグラフィー、水分、強熱残分、含量

試験	保存条件					試験結果	
	温度	湿度	光	包装形態	保存期間		
長期保存試験	室温	—	室内散光	褐色 ガラス瓶 密栓	36ヵ月	36ヵ月間安定	
苛酷試験	加温試験	45℃	—	遮光	褐色 ガラス瓶 密栓	12ヵ月	12ヵ月間安定
	加温・加湿試験	27℃	50%RH	遮光	褐色 ガラス瓶 開栓	12ヵ月	12ヵ月間安定
		27℃	80%RH				
		45℃	50%RH				
		45℃	80%RH				
曝光試験	室温	—	室内散光	無色 ガラス瓶 密栓	12ヵ月	6ヵ月以後、部分的な着色が認められ、溶液は3ヵ月以後、透過率の減少が認められたが、他の試験項目は12ヵ月間変化なく、分解物も検出されない。	
	30℃	—	サンシャイン カーボンアーク 灯光		6日	3日以後、部分的な着色が認められ、溶液は1日以後、透過率の減少が認められたが、他の試験項目は6日間変化なく、分解生成物も検出されない。	

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方外医薬品規格「塩酸アンブロキソール」による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方外医薬品規格「塩酸アンブロキソール」による。

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

《錠》

規格	色	におい	外形	剤形
15mg/錠	白色	なし	<p>表面 裏面 側面</p> <p>質量 約120mg</p>	錠剤 (素錠)

《内用液》

規格	色	におい	味	剤形
7.5mg/mL	無色～微黄色澄明	なし	苦い	液剤

《小児用シロップ》

規格	色	におい	味	剤形
3mg/mL	無色～微黄色澄明	果実様の香気	甘い	シロップ剤

《小児用DS1.5%》

規格	色	におい	味	形状	剤形
15mg/g	白色～微黄色	ヨーグルト様のにおい	甘い	粒状又は粉末	ドライシロップ剤

《L錠》

規格	色	形状	外形	剤形
45mg/錠	白色～微黄色	円形の フィルム コーティング錠	<p>表面 裏面 側面</p> <p>質量 約283mg</p>	徐放性 錠剤

IV. 製剤に関する項目

(2) 製剤の物性

《錠》

日局一般試験法崩壊試験法の(1)錠剤の規定により試験するとき、これに適合する(崩壊時間:5分以内)。

《L錠》

日局一般試験法崩壊試験法にて崩壊時間を測定するとき、崩壊時間の平均値は15.9~18.2分であった。

錠剤破壊強度測定器を用いて硬度を測定するとき、硬度の平均値は10.1~12.0kgfであった。

(3) 識別コード

《錠》 : TJN 683

《内用液・小児用シロップ・小児用DS1.5%》 : なし

《L錠》 : TJN MUT

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

pH: 《内用液》 : 5.0~6.0

《小児用シロップ》 : 2.3~3.3

《小児用DS1.5%》 : 本剤約2gに水10mLを加えて振り混ぜ、十分に分散した液のpHは3.8~4.8である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

《錠》	: 1錠中アンブロキシソール塩酸塩15.0mgを含有する。
《内用液》	: 1mL中アンブロキシソール塩酸塩7.5mgを含有する。
《小児用シロップ》	: 1mL中アンブロキシソール塩酸塩3.0mgを含有する。
《小児用DS1.5%》	: 1g中アンブロキシソール塩酸塩15mgを含有する。
《L錠》	: 1錠中アンブロキシソール塩酸塩45mgを含有する。

(2) 添加物

《錠》	: 乳糖、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
《内用液》	: クエン酸、リン酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、 パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル
《小児用シロップ》	: 酒石酸、ヒドロキシエチルセルロース、D-ソルビトール、グリセリン、 ピロ亜硫酸ナトリウム、エタノール、安息香酸、香料(ラズベリーフレーバー)
《小児用DS1.5%》	: エリスリトール、ヒドロキシプロピルセルロース、 アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、グリチルリチン酸一アンモニウム、 フマル酸一ナトリウム、安息香酸ナトリウム、 含水二酸化ケイ素、香料(ヨーグルトフレーバー)
《L錠》	: セルロース、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、 ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ、その他4成分

(3) その他

《小児用シロップ》	: 該当資料なし
-----------	----------

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

《錠》

試験項目：性状、硬度、摩損度、確認試験、重量偏差試験、崩壊試験、薄層クロマトグラフィー、乾燥減量、含量

安定性試験結果の要約

試験	保存条件					試験結果	
	温度	湿度	光	包装形態	保存期間		
長期保存試験	室温	—	室内散光	褐色ガラス瓶 密栓	36ヵ月	36ヵ月間安定	
	室温	—	室内散光	PTP包装 紙箱入り	36ヵ月	36ヵ月間安定	
苛酷試験	加温試験	40℃	—	遮光	褐色ガラス瓶 密栓	12ヵ月	12ヵ月間安定
	加温・加湿試験	27℃	50%RH	遮光	褐色ガラス瓶 開栓	12ヵ月	12ヵ月間安定
		27℃	80%RH				乾燥減量のわずかな増加が1ヵ月以後に認められたが、他の試験項目は12ヵ月間変化なし。
		45℃	50%RH				12ヵ月間安定
		45℃	80%RH				乾燥減量のわずかな増加が1ヵ月以後に認められたが、他の試験項目は12ヵ月間変化なし。
	曝光試験	室温	—	室内散光	PTP包装	12ヵ月	錠剤表面の着色が、3ヵ月以後に認められたが、他の試験項目は12ヵ月間変化なく、分解物も検出されない。
		30℃	—	サンシャイン カーボンアーク 灯光		6日	錠剤表面の着色が、1日以後に認められたが、他の試験項目は6日間変化なく、分解物も検出されない。

IV. 製剤に関する項目

《内用液》

試験項目：性状、確認試験、pH、透過率、薄層クロマトグラフィー、含量、菌数試験

安定性試験結果の要約

試験		保存条件				試験結果
		温度	光	包装形態	保存期間	
長期保存試験		室温	室内散光	褐色ガラス瓶 密栓 紙箱入り	48ヵ月	48ヵ月間安定
		25℃	—		24ヵ月	24ヵ月間安定
苛酷試験	加温試験	40℃	—	褐色ガラス瓶 密栓 紙箱入り	6ヵ月	6ヵ月間安定
	曝光試験	室温	室内散光	褐色ガラス瓶 密栓	6ヵ月	6ヵ月間安定
		30℃	サンシャイン カーボンアーク 灯光		6日	6日間安定

《小児用シロップ》

試験項目：性状、確認試験、pH、透過率、薄層クロマトグラフィー、含量、菌数試験

安定性試験結果の要約

試験		保存条件				試験結果
		温度	光	包装形態	保存期間	
長期保存試験		室温	室内散光	褐色ガラス瓶 密栓 紙箱入り	36ヵ月	36ヵ月間安定
		25℃	—		24ヵ月	18ヵ月以後に、分解生成物がわずかに(約0.3%)検出された以外には24ヵ月間ほとんど変化は認められず、すべての試験項目において規格に適合。
苛酷試験	加温試験	40℃	—	褐色ガラス瓶 密栓 紙箱入り	6ヵ月	6ヵ月目に、分解生成物がわずかに(約0.5%)検出された以外には6ヵ月間ほとんど変化は認められず、すべての試験項目において規格に適合。
	曝光試験	室温	室内散光	褐色ガラス瓶 密栓	6ヵ月	6ヵ月間安定
		30℃	サンシャイン カーボンアーク 灯光		6日	6日間安定

IV. 製剤に関する項目

《小児用DS1.5%》

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、定量

安定性試験結果の要約

試験	保存条件					結果	測定項目
	温度	湿度	光	包装形態	保存期間		
加速試験	40℃	75%RH	暗所	アルミピロー (乾燥剤入り)	6ヵ月	6ヵ月間安定	1.性状 2.確認試験 3.pH 4.純度試験 5.定量
予備試験1	60℃	—	暗所	無色ガラス瓶 褐色ガラス瓶 ポリエチレン瓶	14日	14日間安定	1.性状 2.含量
予備試験2	60℃	—	暗所	無色ガラス瓶 (開栓状態)	6日	6日間安定	1.性状 2.確認試験 3.pH 4.純度試験 5.定量
予備試験3	60℃	—	暗所	褐色ガラス瓶 ポリエチレン瓶 缶 アルミピロー (すべて乾燥剤入り)	6日	6日間安定	1.性状 2.純度試験

IV. 製剤に関する項目

《L錠》

試験項目：性状、確認試験、溶出性、含量、純度試験、崩壊性、水分、硬度、微生物限度

安定性試験結果の要約

試験		保存条件					試験結果
		温度	湿度	光	包装形態	保存期間	
長期保存試験 ⁷⁾		25℃	60%RH	—	PTP包装品 ^{注1} 瓶包装品 ^{注2}	36ヵ月	36ヵ月間安定
加速試験		40℃	75%RH	—	PTP包装品 ^{注1} 瓶包装品 ^{注2}	6ヵ月	6ヵ月間安定
苛酷試験	熱	50℃	—	—	シャーレ (開放)	3ヵ月	3ヵ月間安定
	湿度	25℃	80%RH	—	褐色ガラス瓶 (開栓)	3ヵ月	3ヵ月間安定
光安定性試験		25℃	—	D65 ランプ 4000lx	シャーレ (開放)	総照度:120万lx・h以上 総近紫外放射エネルギー: 200W・h/m ² 以上	安定

注1 PTP(ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔)のアルミニウム袋充てん品

注2 高密度ポリエチレン瓶+ポリプロピレンキャップ

IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性

《小児用DS1.5%》

本剤1gを水5mLに溶かしたものを室温(25℃)、冷所(4℃)、40℃の条件下で28日間保存した。

溶解後の安定性

観察項目	保存温度	保存期間	結果
含量	冷所(4℃)	7、14、21、28日	規格値内変化なし
	室温(25℃)		規格値内変化なし
	40℃		規格値内変化なし
pH	冷所(4℃)	7、14、21、28日	規格値内変化なし
	室温(25℃)		規格値内変化なし
	40℃		規格値内変化なし
性状	冷所(4℃)	7、14、21、28日	乳白色で変化なし
	室温(25℃)		乳白色で変化なし
	40℃		7日まで乳白色、 14日以降は液は不透明 乳白色のゲル状沈殿。

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

《内用液》

1. 試料:ムコソルバン液 帝人株式会社製造 Lot No. L-0003-D
2. 配合変化試験は、配合変化試験基準により実施した。
 - a: ムコソルバン液2.5mLを共栓試験管に取り、これに配合すべき液剤又はシロップ剤2.5mLを試験管内壁にそって注加し、更に精製水5.0mLを同様に加え、密栓して上下倒立し、良く混合した液を試料とした。
 - b: ドライシロップ剤はそれぞれ2.5gを量り、精製水に溶解又は懸濁して5mLとし、aと同様に混合する。なお、混合時、更に精製水は加えない。
3. 試験方法:
 - 保存条件は30℃、7日間
 - 観察時間は、配合直後、1、3、5、7日後とした。
 - 観察項目
 - ・ 外観 ・ 味、におい ・ pH
 - ・ 再分散性: 試料液を入れた試験管を5秒間倒立させ、次いで5秒間正立させる。この操作を1回として懸濁液が均質に分散するまでの回数をnとした。

〈配合可否の判定に関する参考基準〉

- (1) 外観 : シロップ状態の変化、例えば不溶物析出、混濁、懸濁液剤の透明化、色調変化などを認めた場合……配合不適
懸濁状態が変化した場合は再分散性試験により判定する。
 - (2) 再分散性 : 再分散性試験において、
n>10の場合……配合不適
n≤9の場合……配合可
 - (3) 味・におい : 配合直後と比較して変化を認めた場合……配合不適
 - (4) pH : 配合後の試料液のpHが、配合シロップ剤のいずれかの変化点pH又は最終pHを超過しているが、外観変化を伴わない場合……配合注意
上記条件で試料液のpHが配合シロップ剤の変化点pH又は最終pH以内の場合……配合可
- (1)及び(3)で配合不適とされた配合については、定量、TLC、UV測定などさらに高度の試験によって、主薬に変化がなく、有害な生成物の生成を認めず、また服用量の均一性が保証されることが確認された場合に限り配合可と判定する。ただし患者には変化の様相、服用法について十分な説明が必要である。

調剤指針注解1997(薬事日報社)

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	時間	外観	再分散性 ¹⁾ (n)	味・におい	pH
鎮咳剤	アスベリンシロップ0.5%	配合直後	白色懸濁	2	甘味・芳香	5.03
		1日	変化なし	5	変化なし	5.02
		3日	変化なし	6	変化なし	5.02
		5日	変化なし	3	変化なし	5.02
		7日	変化なし	8	変化なし	5.04
	メジコン配合シロップ	配合直後	淡黄褐色澄明	—	甘味・芳香	4.56
		1日	変化なし	—	変化なし	4.55
		3日	変化なし	—	変化なし	4.56
		5日	変化なし	—	変化なし	4.59
		7日	変化なし	—	変化なし	4.59
	アストミンシロップ0.25%	配合直後	だいたい色澄明	—	甘味・芳香	4.52
		1日	変化なし	—	変化なし	4.51
		3日	変化なし	—	変化なし	4.52
		5日	変化なし	—	変化なし	4.52
		7日	変化なし	—	変化なし	4.54
	フスコデ配合シロップ	配合直後	淡褐色澄明	—	甘味・芳香	5.47
		1日	変化なし	—	変化なし	5.48
		3日	変化なし	—	変化なし	5.47
		5日	変化なし	—	変化なし	5.48
		7日	変化なし	—	変化なし	5.47
去痰剤	ムコダインシロップ5% ²⁾	配合直後	淡黄色澄明	—	甘味・芳香	5.77
		1日	変化なし	—	変化なし	5.80
		3日	変化なし	—	変化なし	5.79
		5日	変化なし	—	変化なし	5.79
		7日	変化なし	—	変化なし	5.79

1) 再分散性 —: 対象外

2) 本試験法以外の混合比率で沈殿を生じることがある。

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	時間	外観	再分散性 ¹⁾ (n)	味・におい	pH
気管支拡張剤	メプチンシロップ5 μ g/mL	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	4.37
		1日	変化なし	—	変化なし	4.37
		3日	変化なし	—	変化なし	4.37
		5日	変化なし	—	変化なし	4.36
		7日	変化なし	—	変化なし	4.37
	ベラチンドライシロップ小児用0.1%	配合直後	無色澄明	—	甘味・無臭	5.43
		1日	変化なし	—	変化なし	5.44
		3日	変化なし	—	変化なし	5.43
		5日	変化なし	—	変化なし	5.42
		7日	変化なし	—	変化なし	5.50
	イノリンシロップ0.1%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	4.57
		1日	変化なし	—	変化なし	4.53
		3日	変化なし	—	変化なし	4.51
		5日	変化なし	—	変化なし	4.50
		7日	変化なし	—	変化なし	4.54
	ベロテックシロップ0.05%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	5.16
		1日	変化なし	—	変化なし	5.15
		3日	変化なし	—	変化なし	5.14
		5日	変化なし	—	変化なし	5.14
		7日	変化なし	—	変化なし	5.21
	ベネトリンシロップ0.04%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	3.88
		1日	変化なし	—	変化なし	3.86
		3日	変化なし	—	変化なし	3.87
		5日	変化なし	—	変化なし	3.87
		7日	変化なし	—	変化なし	3.90
ブリカニールシロップ0.5mg/mL	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	4.46	
	1日	変化なし	—	変化なし	4.46	
	3日	変化なし	—	変化なし	4.43	
	5日	変化なし	—	変化なし	4.43	
	7日	変化なし	—	変化なし	4.46	
抗アレルギー剤	ザジテンシロップ0.02%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	5.32
		1日	変化なし	—	変化なし	5.32
		3日	変化なし	—	変化なし	5.29
		5日	変化なし	—	変化なし	5.29
		7日	変化なし	—	変化なし	5.36
	リザベンドライシロップ5%	配合直後	黄緑色懸濁	—	苦味・無臭	5.35
		1日	同上	2	変化なし	5.36
		3日	同上	2	変化なし	5.36
		5日	同上	2	変化なし	5.37
		7日	同上	2	変化なし	5.36

1) 再分散性 —: 対象外

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	時間	外観	再分散性 ¹⁾ (n)	味・におい	pH
抗ヒスタミン剤	アリメジンシロップ0.05%	配合直後	赤色澄明	—	甘味・芳香	4.00
		1日	変化なし	—	変化なし	4.02
		3日	変化なし	—	変化なし	4.02
		5日	変化なし	—	変化なし	4.02
		7日	変化なし	—	変化なし	4.02
	テルギンGドライシロップ0.1%	配合直後	無色澄明	—	甘味・無臭	5.29
		1日	変化なし	—	変化なし	5.28
		3日	変化なし	—	変化なし	5.29
		5日	変化なし	—	変化なし	5.30
		7日	変化なし	—	変化なし	5.29
	ポララミンシロップ0.04%	配合直後	だいたい色澄明	—	甘味・芳香	5.69
		1日	変化なし	—	変化なし	5.70
		3日	変化なし	—	変化なし	5.70
		5日	変化なし	—	変化なし	5.69
		7日	脱色・赤色結晶析出	—	変化なし	5.69
	タベジールシロップ0.01%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	5.98
		1日	変化なし	—	変化なし	5.99
		3日	変化なし	—	変化なし	5.96
		5日	変化なし	—	変化なし	5.97
		7日	変化なし	—	変化なし	5.98
ペリアクチンシロップ0.04%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	5.00	
	1日	変化なし	—	変化なし	5.04	
	3日	変化なし	—	変化なし	4.98	
	5日	変化なし	—	変化なし	5.01	
	7日	変化なし	—	変化なし	5.02	
副腎皮質ホルモン剤	リンデロンシロップ0.01%	配合直後	橙色澄明	—	甘味・無臭	4.03
		1日	変化なし	—	変化なし	4.02
		3日	変化なし	—	変化なし	4.00
		5日	変化なし	—	変化なし	4.00
		7日	退色赤色沈殿	—	変化なし	4.02
	セレスタミン配合シロップ	配合直後	だいたい色澄明	—	甘味・無臭	4.01
		1日	変化なし	—	変化なし	3.99
		3日	変化なし	—	変化なし	4.01
		5日	変化なし	—	変化なし	3.98
		7日	脱色・赤色結晶析出	—	変化なし	4.02
消化器官用薬剤	プリンペランシロップ0.1%	配合直後	無色澄明	—	甘味・苦味・芳香	3.84
		1日	変化なし	—	変化なし	3.86
		3日	変化なし	—	変化なし	3.85
		5日	変化なし	—	変化なし	3.86
		7日	変化なし	—	変化なし	3.85

1) 再分散性 —: 対象外

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	時間	外観	再分散性 ¹⁾ (n)	味・におい	pH
鎮痛剤	ポンタールシロップ3.25%	配合直後	白色混濁	—	甘味・塩味・芳香	4.71
		1日	同上	27	変化なし	4.74
		3日	同上	27	変化なし	4.77
		5日	同上	24	変化なし	4.75
		7日	同上	30	変化なし	4.78
精神神経系用 薬剤	デパケンシロップ5%	配合直後	淡紅色澄明	—	甘味・芳香	6.32
		1日	変化なし	—	変化なし	6.26
		3日	変化なし	—	変化なし	6.29
		5日	変化なし	—	変化なし	6.27
		7日	結晶析出	—	変化なし	6.30
ビタミン剤	フラビタンシロップ0.3%	配合直後	黄色澄明	—	甘味・芳香	5.31
		1日	変化なし	—	変化なし	5.40
		3日	変化なし	—	変化なし	5.41
		5日	変化なし	—	変化なし	5.39
		7日	変化なし	—	変化なし	5.44
抗生物質	オラスポア小児用ドライシロップ10%	配合直後	だいたい色懸濁 赤色結晶析出	7	甘味・芳香	4.37
		1日	脱色・赤色結晶析出	6	変化なし	4.44
		3日	同上	4	変化なし	4.44
		5日	同上	5	変化なし	4.42
		7日	同上	20	変化なし	4.36
	ケフレックスシロップ用細粒100	配合直後	だいたい色懸濁 赤色結晶析出	9	甘味・芳香	5.28
		1日	脱色・赤色結晶析出	13	変化なし	5.16
		3日	同上	11	変化なし	4.94
		5日	同上	12	変化なし	4.76
		7日	同上	20	変化なし	4.55
	エリスロシンドライシロップ10%	配合直後	白色混濁二層分離	2	甘味・無臭	6.18
		1日	変化なし	3	変化なし	6.17
		3日	変化なし	2	変化なし	6.16
		5日	変化なし	3	変化なし	6.18
		7日	変化なし	4	変化なし	6.18
	ジョサマイドドライシロップ10%	配合直後	淡紅色混濁	3	甘味・芳香	5.82
		1日	変化なし	7	変化なし	5.76
		3日	変化なし	6	変化なし	5.75
		5日	変化なし	5	変化なし	5.73
		7日	変化なし	6	変化なし	5.73

1) 再分散性 —: 対象外

(薬剤の販売名は2021年10月時点での各社の添付文書を参考とした。)

IV. 製剤に関する項目

《小児用シロップ》

1. 試料：ムコソルバンシロップ 帝人株式会社製造 Lot No. S-0001-D
2. 配合変化試験は、配合変化試験基準により実施した。
 - a: ムコソルバンシロップ2.5mLを共栓試験管に取り、これに配合すべき液剤又はシロップ剤2.5mLを試験管内壁にそって注加し、更に精製水5.0mLを同様に加え、密栓して上下倒立し、良く混合した液を試料とした。
 - b: ドライシロップ剤はそれぞれ2.5gを量り、精製水に溶解又は懸濁して5mLとし、aと同様に混合する。なお、混合時、更に精製水は加えない。
3. 試験方法：
 - 保存条件は3 0℃、7日間
 - 観察時間は、配合直後、1、3、5、7日後とした。
 - 観察項目
 - ・ 外観 ・ 味、におい ・ pH
 - ・ 再分散性： 試料液を入れた試験管を5秒間倒立させ、次いで5秒間正立させる。この操作を1回として懸濁液が均質に分散するまでの回数をnとした。

〈配合可否の判定に関する参考基準〉

- (1) 外観 : シロップ状態の変化、例えば不溶物析出、混濁、懸濁液剤の透明化、色調変化などを認めた場合……配合不適
懸濁状態が変化した場合は再分散性試験により判定する。
- (2) 再分散性 : 再分散性試験において、
n>10の場合……配合不適
n≤9の場合……配合可
- (3) 味・におい : 配合直後と比較して変化を認めた場合……配合不適
- (4) pH : 配合後の試料液のpHが、配合シロップ剤のいずれかの変化点pH又は最終pHを超過しているが、外観変化を伴わない場合……配合注意
上記条件で試料液のpHが配合シロップ剤の変化点pH又は最終pH以内の場合……配合可

(1)及び(3)で配合不適とされた配合については、定量、TLC、UV測定などさらに高度の試験によって、主薬に変化がなく、有害な生成物の生成を認めず、また服用量の均一性が保証されることが確認された場合に限り配合可と判定する。ただし患者には変化の様相、服用法について十分な説明が必要である。

調剤指針注解1997(薬事日報社)

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	時間	外観	再分散性 ¹⁾ (n)	味・におい	pH
鎮咳剤	アストミンシロップ0.25%	配合直後	だいたい色澄明	—	甘味・芳香	3.46
		1日	変化なし	—	変化なし	3.44
		3日	変化なし	—	変化なし	3.46
		5日	変化なし	—	変化なし	3.46
		7日	変化なし	—	変化なし	3.46
	アスベリンシロップ0.5%	配合直後	白色懸濁	3	甘味・芳香	4.00
		1日	変化なし	6	変化なし	4.00
		3日	変化なし	2	変化なし	4.01
		5日	変化なし	2	変化なし	4.01
		7日	変化なし	5	変化なし	3.99
	セキコデ配合シロップ	配合直後	褐色澄明	—	甘味・芳香	3.24
		1日	変化なし	—	変化なし	3.23
		3日	変化なし	—	変化なし	3.26
		5日	変化なし	—	変化なし	3.24
		7日	変化なし	—	変化なし	3.24
	フスコデ配合シロップ	配合直後	黄色澄明	—	甘味・芳香	3.23
		1日	変化なし	—	変化なし	3.22
		3日	変化なし	—	変化なし	3.23
		5日	変化なし	—	変化なし	3.26
		7日	変化なし	—	変化なし	3.26
	メジコン配合シロップ	配合直後	淡黄褐色澄明	—	甘味・芳香	3.11
		1日	変化なし	—	変化なし	3.11
		3日	変化なし	—	変化なし	3.13
		5日	変化なし	—	変化なし	3.13
		7日	変化なし	—	変化なし	3.13
	ライトゲン配合シロップ	配合直後	暗紫色半澄明	—	甘味・芳香	3.19
		1日	変化なし	—	変化なし	3.25
		3日	赤褐色	—	変化なし	3.24
5日		—	—	—	—	
7日		赤褐色	—	やや苦み	3.29	

1) 再分散性 —: 対象外

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	時間	外観	再分散性 ¹⁾ (n)	味・におい	pH
去痰剤	キョウニン水 ²⁾	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	2.96
		1日	変化なし	—	変化なし	2.91
		3日	変化なし	—	変化なし	2.91
		5日	変化なし	—	変化なし	2.92
		7日	変化なし	—	変化なし	2.94
	ムコダインシロップ5% ³⁾	配合直後	黄色澄明	—	甘味・芳香	4.56
		1日	変化なし	—	変化なし	4.53
		3日	変化なし	—	変化なし	4.53
		5日	変化なし	—	変化なし	4.54
		7日	変化なし	—	変化なし	4.54
気管支拡張剤	イノリンシロップ0.1%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	3.77
		1日	変化なし	—	変化なし	3.74
		3日	変化なし	—	変化なし	3.78
		5日	変化なし	—	変化なし	3.79
		7日	変化なし	—	変化なし	3.77
	プリカニールシロップ0.5mg/mL	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	3.44
		1日	変化なし	—	変化なし	3.42
		3日	変化なし	—	変化なし	3.44
		5日	変化なし	—	変化なし	3.41
		7日	変化なし	—	変化なし	3.44
	ベネトリンシロップ0.04%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	3.49
		1日	変化なし	—	変化なし	3.47
		3日	変化なし	—	変化なし	3.50
		5日	変化なし	—	変化なし	3.49
		7日	変化なし	—	変化なし	3.49
	ベラチンドライシロップ小児用0.1%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	2.71
		1日	変化なし	—	変化なし	2.68
		3日	変化なし	—	変化なし	2.71
		5日	変化なし	—	変化なし	2.74
		7日	変化なし	—	変化なし	2.69
	ベロテックシロップ0.05%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	2.95
		1日	変化なし	—	変化なし	2.94
		3日	変化なし	—	変化なし	2.95
		5日	変化なし	—	変化なし	2.95
		7日	変化なし	—	変化なし	2.95

1) 再分散性 —: 対象外

2) 本試験法以外の混合比率で沈殿にともないアンブロキシール塩酸塩の含量低下がみられることがある。

3) 本試験法以外の混合比率で沈殿を生じることがある。

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	時間	外観	再分散性 ¹⁾ (n)	味・におい	pH
気管支拡張剤	ホクナリンドライシロップ0.1%小児用	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	2.94
		1日	変化なし	—	変化なし	2.93
		3日	変化なし	—	変化なし	2.96
		5日	変化なし	—	変化なし	2.99
		7日	変化なし	—	変化なし	3.01
	メプチンシロップ5μg/mL	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	3.39
		1日	変化なし	—	変化なし	3.38
		3日	変化なし	—	変化なし	3.40
		5日	変化なし	—	変化なし	3.46
		7日	変化なし	—	変化なし	3.39
抗アレルギー剤	ザジテンシロップ0.02%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	3.80
		1日	変化なし	—	変化なし	3.77
		3日	変化なし	—	変化なし	3.80
		5日	変化なし	—	変化なし	3.86
		7日	変化なし	—	変化なし	3.80
	ザジテンドライシロップ0.1%	配合直後	白色懸濁	—	甘味・芳香	3.25
		1日	同上・ 白色沈殿	2	変化なし	3.25
		3日	同上	3	変化なし	3.31
		5日	同上	3	変化なし	3.32
		7日	同上	3	変化なし	3.31
	リザバンドライシロップ5%	配合直後	淡黄褐色懸濁	—	甘味・芳香	3.42
		1日	同上・ 淡黄緑色沈殿	2	変化なし	3.40
		3日	同上	2	変化なし	3.45
		5日	同上	2	変化なし	3.46
		7日	同上	2	変化なし	3.46
抗ヒスタミン剤	アリメジンシロップ0.05%	配合直後	赤色澄明	—	甘味・芳香	2.82
		1日	変化なし	—	変化なし	2.80
		3日	変化なし	—	変化なし	2.82
		5日	変化なし	—	変化なし	2.82
		7日	変化なし	—	変化なし	2.82
	タベジールシロップ0.01%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	3.43
		1日	変化なし	—	変化なし	3.41
		3日	変化なし	—	変化なし	3.43
		5日	変化なし	—	変化なし	3.47
		7日	変化なし	—	変化なし	3.41

1) 再分散性 —: 対象外

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	時間	外観	再分散性 ¹⁾ (n)	味・におい	pH
抗ヒスタミン剤	テルギンGドライシロップ0.1%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	2.78
		1日	変化なし	—	変化なし	2.79
		3日	変化なし	—	変化なし	2.79
		5日	変化なし	—	変化なし	2.79
		7日	変化なし	—	変化なし	2.79
	ペリアクチンシロップ0.04%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	2.84
		1日	変化なし	—	変化なし	2.81
		3日	変化なし	—	変化なし	2.87
		5日	変化なし	—	変化なし	2.87
		7日	変化なし	—	変化なし	2.87
	ポララミンシロップ0.04% ²⁾	配合直後	だいたい色澄明	—	甘味・芳香	3.80
		1日	変化なし	—	変化なし	3.77
		3日	変化なし	—	変化なし	3.81
		5日	変化なし	—	変化なし	3.81
		7日	変化なし	—	変化なし	3.79
副腎皮質ホルモン剤	セレスタミン配合シロップ	配合直後	だいたい色澄明	—	甘味・芳香	3.00
		1日	変化なし	—	変化なし	3.00
		3日	変化なし	—	変化なし	3.00
		5日	変化なし	—	変化なし	2.99
		7日	変化なし	—	変化なし	3.00
	デカドロンエリキシル0.01%	配合直後	ピンク澄明	—	甘味・芳香	3.03
		1日	変化なし	—	変化なし	3.01
		3日	変化なし	—	変化なし	3.05
		5日	変化なし	—	変化なし	3.05
		7日	変化なし	—	変化なし	3.08
	リンデロンシロップ0.01%	配合直後	オレンジ澄明	—	甘味・芳香	2.86
		1日	変化なし	—	変化なし	2.85
		3日	変化なし	—	変化なし	2.84
		5日	変化なし	—	変化なし	2.88
		7日	変化なし	—	変化なし	2.88

1) 再分散性 —: 対象外

2) 本試験法以外の混合比率で沈殿を生じる報告がある。

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	時間	外観	再分散性 ¹⁾ (n)	味・におい	pH
消化器官用薬剤	プリンペランシロップ0.1%	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	2.55
		1日	変化なし	—	変化なし	2.55
		3日	変化なし	—	変化なし	2.59
		5日	変化なし	—	変化なし	2.59
		7日	変化なし	—	変化なし	2.60
解熱鎮痛剤	ポントールシロップ3.25%	配合直後	白濁	—	甘味・芳香	3.82
		1日	白濁白沈	8	変化なし	3.80
		3日	同上	8	変化なし	3.83
		5日	同上	9	変化なし	3.83
		7日	同上	9	変化なし	3.81
精神神経系用薬剤	アタラックス-Pシロップ0.5%	配合直後	黄濁	—	甘味・芳香	3.04
		1日	黄濁・黄色沈殿	3	変化なし	3.24
		3日	同上	4	変化なし	3.33
		5日	同上	4	変化なし	3.35
		7日	同上	4	変化なし	3.34
	トリクロロールシロップ10%	配合直後	橙色澄明	—	甘味・芳香	6.20
		1日	変化なし	—	変化なし	6.18
		3日	変化なし	—	変化なし	6.23
		5日	変化なし	—	変化なし	6.22
		7日	変化なし	—	変化なし	6.23
	フェノバルエリキシル0.4%	配合直後	ピンク澄明	—	甘味・芳香	2.94
		1日	変化なし	—	変化なし	2.86
		3日	変化なし	—	変化なし	2.93
		5日	変化なし	—	変化なし	2.91
7日		変化なし	—	変化なし	2.92	
ビタミン剤	フラビタンシロップ0.3%	配合直後	鮮黄色澄明	—	甘味・芳香	3.72
		1日	変化なし	—	変化なし	3.67
		3日	変化なし	—	変化なし	3.69
		5日	変化なし	—	変化なし	3.72
		7日	変化なし	—	変化なし	3.71
抗ブラスミン剤	トランサミンシロップ5%	配合直後	ピンク澄明	—	甘味・芳香	5.57
		1日	変化なし	—	変化なし	5.55
		3日	変化なし	—	変化なし	5.55
		5日	変化なし	—	変化なし	5.57
		7日	変化なし	—	変化なし	5.58

1) 再分散性 —: 対象外

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	時間	外観	再分散性 ¹⁾ (n)	味・におい	pH
抗生物質	オラスポア小児用ドライシロップ10%	配合直後	だいたい色混濁	4	甘味・芳香	3.90
		1日	変化なし	5	変化なし	3.90
		3日	変化なし	4	変化なし	3.94
		5日	変化なし	5	変化なし	3.97
		7日	変化なし	5	変化なし	3.96
	エリスロシンドライシロップ10%	配合直後	白色混濁	3	甘味・芳香	5.77
		1日	変化なし	3	変化なし	5.79
		3日	変化なし	3	変化なし	5.79
		5日	変化なし	6	変化なし	5.78
		7日	変化なし	8	変化なし	5.78
	ジョサマイドドライシロップ10%	配合直後	淡紅色懸濁	3	甘味・芳香	4.77
		1日	変化なし	4	変化なし	5.18
		3日	変化なし	7	変化なし	5.13
		5日	変化なし	4	変化なし	5.03
		7日	変化なし	7	変化なし	5.03
その他	単シロップ	配合直後	無色澄明	—	甘味・芳香	2.77
		1日	変化なし	—	変化なし	2.77
		3日	変化なし	—	変化なし	2.78
		5日	変化なし	—	変化なし	2.79
		7日	変化なし	—	変化なし	2.84
	ネオフィリン原末	配合直後	白色懸濁	—	苦み・芳香	9.45
		1日	二層分離	8	変化なし	9.43
		3日	同上	>30	変化なし	9.46
		5日	—	—	—	—
		7日	二層分離	>30	変化なし	9.47

1) 再分散性 —: 対象外

(薬剤の販売名は2021年10月時点での各社の添付文書を参考とした。)

《小児用DS1.5%》

1. 試料：小児用ムコソルバンDS1.5%
2. 配合変化試験は、以下の基準により実施した(2歳児(体重13kg)換算で配合)。
小児用ムコソルバンDS1.5% 0.78g(1日標準小児量)を精製水で溶解して5mLとした。これに、配合薬剤の1日標準小児量に精製水を加えて5mL(1日標準小児量が5g又は5mLを超える場合は15mL)とした液を加えた。
3. 試験方法：
 - 保存条件は5℃、25℃(無色ガラス瓶で密栓)
 - 観察時間は、配合直後、1、3、7、14日後とした。
 - 観察項目
 - ・ 外観 配合直後との比較
 - －：変化なし ＋：変化あり
 - ・ アンプロキソール塩酸塩含量
 - －：規格値内 ＋：規格値外

〈参考〉ドライシロップ剤

ドライシロップ剤は、日局製剤総則シロップ剤の「用時溶解又は懸濁して用いる製剤」に該当する。

本剤は用時水を加えて懸濁液剤とするように、主薬に白糖、分散剤などを加えて粉末状または粒状に製したものである。分包されたドライシロップは通常全量を1回に使用するので、内容量については有効性・安全性の面から規定量の有効成分が入っている必要があり、含量均一性試験法または重量偏差試験法に適合しなければならない。なお、ドライシロップ剤は、粉末状または粒状のまま分包し投与して服用のつど1回分を適量の水を加えて内服する場合もある。4日分までの処方では懸濁剤として交付し、5日分以上の処方では、用時溶解または懸濁して用いる製剤として散剤付水剤にするとよい。

ドライシロップ剤は一般に吸湿性で、固形のまま保存しても力価の低下するおそれがあるため、分包して投与する場合には気密性に注意し、薬剤を低温、低湿度の場所に保存するよう患者に指示をすることが必要である。

調剤指針注解1997(薬事日報社)より抜粋

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	配合前の外観	配合直後	温度	外観変化 ¹⁾				アンブロキシソール塩酸塩含量 ²⁾				備考
					1日後	3日後	7日後	14日後	配合直後	3日後	7日後	14日後	
単品	小児用ムコソルパン DS1.5% ※溶解時の安全性	うすい白色懸濁	—	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				—	
抗生物質	エリスロシン ドラシロップ10%	白色懸濁	白色懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				+	
	クラリスドライシロップ 10%小児用	白色懸濁	白色懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				—	
	ケフラル細粒 小児用100mg	黄色懸濁	黄色懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	+				—	色調が増した。
	サワシリン細粒 10%	だいたい色懸濁	だいたい色懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				—	
	ジスロマック細粒 小児用10%	うすいだいたい色懸濁	うすいだいたい色懸濁	5℃	—	—	—	+				—	うすいだいたい色浮遊物あり再分散性低下(配合直後3、3日後17、14日後19)
				25℃	—	—	—	+				—	うすいだいたい色浮遊物あり再分散性低下(配合直後3、3日後14、14日後30以上)
	ジョサマイ ドライシロップ10%	淡紅色懸濁	淡紅色懸濁	5℃	—	—	+	+				+	ゼリー状の浮遊物(淡紅色)が生じた。
				25℃	—	—	—	—				+	
	セフspan細粒 50mg	だいたい色懸濁	だいたい色懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				—	
	セフゾン細粒 小児用10%	淡赤白色懸濁	淡赤白色懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	+	+				—	沈殿(赤白色)の量が減った。
バナナ ドライシロップ5%	だいたい色懸濁	だいたい色懸濁	5℃	—	—	—	—				—		
			25℃	—	—	—	+				—	沈殿(だいたい色)がゼリー状になった。	

1) 外観変化: 配合直後との比較 —: 変化なし +: 変化あり

2) アンブロキシソール塩酸塩含量 —: 規格値内 +: 規格値外

帝人株式会社社内資料(試験実施: ベーリンガーインゲルハイム製薬(株)品質管理部)

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	配合前の外観	配合直後	温度	外観変化 ¹⁾				アンブロキシソール塩酸塩含量 ²⁾				備考	
					1日後	3日後	7日後	14日後	配合直後	3日後	7日後	14日後		
気管支拡張剤	イノリンシロップ 0.1%	無色 澄明	うすい白色 懸濁	5℃	—	—	—	—						
				25℃	—	—	—	+						濁りが薄くなった。
	テオドールシロップ 2%	白色 懸濁	白色 懸濁	5℃	—	—	+	+						白色の粘性の高い懸濁液がゼリー状になった。
				25℃	—	—	+	+						白色の粘性の高い懸濁液がゼリー状になった。
	テオドール ドライシロップ20%	白色 懸濁	白色 懸濁	5℃	—	—	—	—						
				25℃	—	—	—	—						
	プリカニールシロップ 0.5mg/mL	無色 澄明	うすい白色 懸濁	5℃	—	—	—	—						
				25℃	—	—	—	—						
	ベネトリンシロップ 0.04%	無色 澄明	うすい白色 懸濁	5℃	—	—	—	—						
				25℃	—	—	—	—						
	ベロテックシロップ 0.05%	無色 澄明	うすい白色 懸濁	5℃	—	—	—	—						
				25℃	—	—	—	—						
	ホクナリドライシロップ 0.1%小児用	無色 澄明	うすい白色 懸濁	5℃	—	—	—	—						
				25℃	—	—	—	—						
	メプチンシロップ 5μg/mL	無色 澄明	うすい白色 懸濁	5℃	—	—	—	—						
				25℃	—	—	—	—						
	メプチン顆粒 0.01%	白色 懸濁	白色 懸濁	5℃	—	—	—	—						
				25℃	—	—	—	—						
抗アレルギー剤	ザジテンシロップ 0.02%	無色 澄明	うすい白色 懸濁	5℃	—	—	—	+						濁りが薄くなった。
				25℃	—	—	—	+						濁りが薄くなった。
	リザベン ドライシロップ5%	淡黄色 懸濁	淡黄色 懸濁	5℃	—	—	—	—						
				25℃	—	—	—	—						

1) 外観変化: 配合直後との比較 ー: 変化なし +: 変化あり

2) アンブロキシソール塩酸塩含量 ー: 規格値内 +: 規格値外

帝人株式会社社内資料(試験実施: ベーリンガーインゲルハイム製薬(株)品質管理部)

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験の結果

分類	配合薬剤	配合前の 外観	配合直後	温度	外観変化 ¹⁾				アンプロキシール 塩酸塩含量 ²⁾				備考
					1 日後	3 日後	7 日後	14 日後	配合直 後	3 日後	7 日後	14 日後	
抗ヒスタミン剤	アリメジンシロップ 0.05%	赤色 澄明	赤色 澄明	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				—	
	ゼスラン小児用 シロップ0.03%	無色～ 微黄色澄明		5℃	—	—	—		—	—	—		
				25℃	+	+	+			—	—		濁りが薄くなった。
	ペリアクチン シロップ0.04%	無色 澄明	白色 懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				—	
鎮咳去痰剤	アストミンシロップ 0.25%	だいたい色 澄明	だいたい色 懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	+	+	+	+				—	色調が薄くなった。
	アスベリン ドライシロップ2%	だいたい色 懸濁	だいたい色 懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				—	
	アスベリンシロップ 0.5%	白色 懸濁	白色 懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				—	
	フスコデ配合 シロップ	淡褐色 澄明	淡黄褐色 懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				—	
	メジコン配合 シロップ	淡褐色 澄明	淡褐色 澄明	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				—	
その他	セレスタミン配合 シロップ	だいたい色 澄明		5℃	—	—	—		—	—	—		
				25℃	—	—	—			—	—		
	トランサミン シロップ5%	淡赤色 澄明		5℃	—	—	—		—	—	—		
				25℃	—	—	—			—	—		
	ナウゼリン ドライシロップ1%	白色 懸濁	白色 懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				—	
	ポンタールシロップ 3.25%	白色 懸濁	白色 懸濁	5℃	—	—	—	—				—	
				25℃	—	—	—	—				—	

1) 外観変化：配合直後との比較 ー：変化なし 十：変化あり

2) アンプロキシール塩酸塩含量 ー：規格値内 十：規格値外

帝人株式会社社内資料(試験実施：ペーリンガーインゲルハイム製薬(株)品質管理部)
(薬剤の販売名は2021年10月時点での各社の添付文書を参考とした。)

7. 溶出性

《錠》

<方法> 日局溶出試験法第2法により試験を行う。

条件:回転数 50rpm

試験液 水900mL

<結果>

表示量	規定時間	溶出率
15mg	20分	80%以上

《小児用DS1.5%》

<方法> 日局溶出試験法第2法により試験を行う。

条件:回転数 50rpm

試験液 水900mL

<結果>

表示量	規定時間	溶出率
15mg/g	15分	85%以上

《L錠》

<方法> 日局溶出試験法パドル法により試験を行う。

条件:回転数 50rpm

試験液 水900mL

<結果>

表示量	規定時間	溶出率
45mg	90分	15~45%
	150分	40~70%
	360分	70%以上

IV. 製剤に関する項目

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

《錠》

1. 呈色反応：p-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液により黄色を呈する。
2. 日局「一般試験法 塩化物の定性反応(2)」を呈する。
3. 日局「一般試験法 臭化物の定性反応(1)」を呈する。
4. 紫外可視吸光度測定法：波長243～247nm及び306～310nmに吸収の極大を示す。

《内用液》

1. 呈色反応：p-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液により黄色を呈する。
2. 薄層クロマトグラフィー

《小児用シロップ》

1. 呈色反応：p-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液により黄色を呈する。
2. 薄層クロマトグラフィー

《小児用DS1.5%》

1. 呈色反応：p-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液により黄色を呈する。
2. 塩化物の定性反応
3. 薄層クロマトグラフィー

《L錠》

1. 液体クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。
2. 紫外可視吸光度測定法：波長243～247nm及び308～312nmに吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

《錠》

吸光度測定法により定量する。

《内用液》

液体クロマトグラフィーにより定量する。

《小児用シロップ》

液体クロマトグラフィーにより定量する。

《小児用DS1.5%》

液体クロマトグラフィーにより定量する。

《L錠》

液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

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

《錠・内用液》

1. 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. 慢性副鼻腔炎の排膿

《小児用シロップ・小児用DS1.5%》

下記疾患の去痰

急性気管支炎、気管支喘息

《L錠》

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

《錠》

通常、成人には1回1錠(アムプロキシール塩酸塩として15.0mg)を1日3回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

《内用液》

通常、成人には1回2mL(アムプロキシール塩酸塩として15.0mg)を1日3回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

《小児用シロップ》

通常、幼・小児に1日0.3mL/kg(アムプロキシール塩酸塩として0.9mg/kg)を3回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

《小児用DS1.5%》

通常、幼・小児に1日0.06g/kg(アムプロキシール塩酸塩として0.9mg/kg)を3回に分け、用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

《L錠》

通常、成人には1回1錠(アムプロキシール塩酸塩として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

《錠・内用液・DS3%・小児用シロップ・小児用DS1.5%・Lカプセル》

該当しない

《L錠》

試験の種類	試験デザイン	対象
生物学的同等性試験	非盲検、無作為割付け、 2剤2期クロスオーバー法	健康成人男性40名

(2) 臨床効果

《錠・内用液》

国内延べ276施設で実施された二重盲検試験を含む臨床試験の効果判定症例953例における有効率は下記のとおりであった(錠及び液)^{13)、14)、22)}。

疾患名	有効率(%)	有効以上
急性気管支炎	75.3%	(55/73)
気管支喘息	51.5%	(51/99)
慢性気管支炎	54.2%	(147/271)
気管支拡張症	43.7%	(38/87)
肺結核	43.2%	(32/74)
塵肺症	54.1%	(59/109)
手術後の喀痰咯出困難	41.4%	(46/111)
慢性副鼻腔炎の排膿	45.7%	(59/129)

(長野 準ほか: 臨牀と研究 1982; 59(2): 583-599.)

(長野 準ほか: 臨牀と研究 1982; 59(1): 262-276.)

(大山 勝ほか: 耳鼻臨床 1989; 82(11): 1649-1665.)

《小児用シロップ》

国内延べ14施設で実施された比較試験を含む臨床試験の効果判定症例211例における有効率は下記のとおりであった²³⁾。

疾患名	有効率(%)	有効以上
急性気管支炎	64.3%	(45/70)
気管支喘息	58.2%	(82/141)

(三河春樹ほか: 薬理と治療 1987; 15(6): 2691-2700.)

V. 治療に関する項目

《L錠》

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁸⁾。

<参考>

《Lカプセル》

- 1) 国内延べ139施設で実施された二重盲検試験を含む臨床試験の効果判定症例421例における有効率は下記のとおりであった^{4), 25)}。

疾患名	有効率(%)	有効以上
急性気管支炎	78.0%	(39/50)
気管支喘息	64.6%	(42/65)
慢性気管支炎	66.7%	(84/126)
気管支拡張症	64.5%	(20/31)
肺結核	66.7%	(40/60)
塵肺症	51.1%	(24/47)
手術後の喀痰喀出困難	61.9%	(26/42)

- 2) 早朝覚醒時に喀痰喀出困難を訴える患者を対象に行った二重盲検試験で、本剤の夕食後1回投与の有効性が認められた⁴⁾。

(長岡 滋ほか: Therapeutic Research 1993; 14(2): 617-646.)

(原澤道美ほか: Therapeutic Research 1993; 14(1): 311-335.)

- (3) 臨床薬理試験: 忍容性試験、薬力学的試験、QT/QTc評価試験

《錠》

1) 第I相試験

健康成人男性を対象に、5mg (n=1)、10mg (n=2)、20mg (n=2)、30mg (n=2)を単回経口投与、15mg/回×3回/日(45mg/日)×3日間 (n=3)連続経口投与し安全性と忍容性の検討を行った。その結果、単回投与例では消化器系に対する一過性の運動亢進作用が時に認められたものの、他は本薬剤投与による異常所見が認められなかった。また連続投与においても薬剤による異常所見が認められなかった⁸⁾。

(関 隆ほか: 臨床薬理 1977; 8(1): 25-31.)

注) ムコソルバン錠の承認された用法・用量は、「通常、1回1錠(アンブロキシソール塩酸塩として15.0mg)を1日3回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

《錠》

1) 用量設定試験

① pilot study

慢性呼吸器疾患患者で喀痰喀出困難な28例を対象に、15mg/日(n=7)、30mg/日(n=8)、45mg/日(n=5)、60mg/日(n=8)を各群とも3回/日、4週間経口投与し、臨床用量設定試験の予備検討を行った。その結果、総合判定による有効率は、やや有効以上で、15mg/日、30mg/日、45mg/日、60mg/日、それぞれ、2例/7例、7例/8例、5例/5例及び6例/8例であった。なお、15mg/日と30mg/日及び15mg/日と45mg/日の用量間において、 $p < 0.05$ (χ^2 検定)で有意差が認められ、30mg/日と45mg/日、30mg/日と60mg/日及び45mg/日と60mg/日の用量間では、有意差(χ^2 検定)は認められなかった。

副作用は、15mg/日群で7例中1例(14.3%)に下痢が認められ、臨床検査値異常は認められなかった。以上の結果より、本剤は30mg/日以上で効果が発揮することが認められ、用量設定として、30mg/日又は45mg/日が適切であると考えられた⁹⁾。

(長野 準ほか：薬理と治療 1980; 8(12): 4831-4846.)

② open trial

慢性呼吸器疾患患者33例を対象に、30mg/日(n=19)、45mg/日(n=14)を各群とも3回/日、2週間経口投与し、臨床用量設定試験を行った。その結果、総合判定による有効率は「有効」以上で30mg/日投与群36.8%、45mg/日投与群50.0%であった。副作用は、30mg/日投与群、45mg/日投与群で各々1例の胃部膨満感が、45mg/日投与群で1例の腹部膨満感が認められた。以上の結果より、1日用量は45mg/日(1回15mg、1日3回)が適当であると考えられた⁹⁾。

(長野 準ほか：薬理と治療 1980; 8(12): 4831-4846.)

注)ムコソルバン錠の承認された用法・用量は、「通常、成人には1回1錠(アンブロキシール塩酸塩として15.0mg)を1日3回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

《内用液》

1) 用量設定試験

成人の慢性呼吸器疾患患者52例を対象に、1日22.5mg(n=14)、45mg(n=20)、90mg(n=18)の用量で2週間経口投与し、用量設定試験を実施した。その結果、全般改善度は、中等度改善以上で低投与群(22.5mg)で、3例/14例(21.4%)、中投与群(45mg)で9例/20例(45.0%)、高投与群(90mg)で、7例/18例(41.2%)であった。副作用は中投与群で20例中1例(5.0%)に口角炎が、高投与群で18例中3例(16.7%)に腹痛・嘔吐が2例、かゆみ感が1例発現したが、臨床検査値異常はいずれの群にも認められなかった。以上の結果より、臨床的用量としては、1日45mgの投与が適当であると考えられる¹⁰⁾。

(長岡 滋ほか：薬理と治療 1987; 15(1): 381-394.)

注)ムコソルバン内用液の承認された用法・用量は、「通常、成人には1回2mL(アンブロキシール塩酸塩として15.0mg)を1日3回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

V. 治療に関する項目

《小児用シロップ》

1) 用量設定試験

小児の急性気管支炎、気管支喘息患者158例を対象に、1日用量0.2～2.5mg/kg、1日3回、1～2週間経口投与し、用量設定試験を実施した。各投与群の症例数は、投与量0.5mg/kg/日以下(I群)23例、0.5～0.7mg/kg/日(II群)27例、0.7～1.0mg/kg/日(III群)29例、1.0～1.2mg/kg/日(IV群)22例、1.2～1.6mg/kg/日(V群)29例、1.6mg/kg/日以上(VI群)28例であった。その結果、全般改善度は中等度改善以上でI群36.4%(8例/23例)、II群44.4%(12例/27例)、III群67.9%(19例/29例)、IV群63.6%(14例/22例)、V群57.1%(16例/29例)、VI群55.6%(15例/28例)であった。副作用は、III群で29例中1例(3.4%)に嘔吐が、VI群で28例中2例(7.1%)に下痢、腹痛・下痢が各1例に認められたが、臨床検査値異常は認められなかった。以上の結果より、小児の臨床的用量はアムプロキシール塩酸塩として0.9mg/kg/日(ムコソルバンシロップとして0.3mL/kg/日)の投与が適当であると考えられた¹¹⁾。

(三河春樹ほか：薬理と治療 1987; 15(6): 2679-2689)

注)小児用ムコソルバンシロップの承認された用法・用量は、「通常、幼・小児に1日0.3mL/kg(アムプロキシール塩酸塩として0.9mg/kg)を3回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

《L錠》

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁸⁾。

注)ムコソルバンL錠の承認された用法・用量は、「通常、成人には1回1錠(アムプロキシール塩酸塩として45mg)を1日1回経口投与する。」である。

<参考>

《Lカプセル》

1) 用量設定試験

慢性気管支炎を主とする呼吸器疾患患者69例を対象に、22.5mg/日投与群(n=23)、45mg/日投与群(n=22)又は90mg/日投与群(n=23)を1日1回、2週間経口投与し、用量設定試験を実施した。その結果、全般改善度は、中等度改善以上で、22.5mg/日投与群において、22例中8例(36.4%)、45mg/日投与群で、22例中14例(63.6%)、90mg/日投与群で、23例中16例(69.6%)であった。副作用は、90mg/日投与群で23例中1例(4.3%)に腹部不快感が認められた。臨床検査値異常は認められなかった。以上より、本剤の至適用量は1日1回45mg投与が適当であると考えられた¹²⁾。

(三浦一樹ほか：基礎と臨床 1992; 26(6): 2589-2602.)

注)ムコソルバンLカプセルの承認された用法・用量は、「通常、成人には1回1カプセル(アムプロキシール塩酸塩として45mg)を1日1回経口投与する。」である。

(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

《錠》

① 喀痰喀出困難に対するブロムヘキシン塩酸塩錠及びプラセボを対照薬とした二重盲検試験

慢性呼吸器疾患の喀痰喀出困難を訴える患者277例を対象に、本剤45mg/日(N群、n=87)、ブロムヘキシン塩酸塩錠24mg/日(B群、n=97)、プラセボ錠(P群、n=91)を1日3回2週間経口投与し、二重盲検群間比較法(ダブルダミー法)による有効性及び安全性の比較検討を行った。その結果、全般改善度解析例223例における中等度改善以上の有効率は、N群で43.4%(33例/76例)、B群で29.3%(22例/75例)、P群で19.4%(14例/72例)であった。なお、N群はP群に対し有意な改善($Z=3.23, p=0.001$)を認め、B群に対し改善傾向($Z=1.77, p=0.077$)が認められた(Mann-WhitneyのU検定)。副作用は、N群1.1%(1例/88例)、B群2.1%(2例/94例)、P群4.4%(4例/91例)で認められ、内訳は、N群で胃部不快感、B群で上下肢のしびれ、食欲不振が各1例、P群で嘔気、下痢、食欲不振、のどのかわきが各1例であった¹³⁾。

(長野 準ほか：臨牀と研究 1982; 59(2): 583-599.)

② 喀痰喀出困難に対するL-メチルシステイン塩酸塩錠との二重盲検試験

慢性呼吸器疾患で喀痰喀出困難を訴える患者176例を対象に、本剤45mg/日(N群、n=90)又はL-メチルシステイン塩酸塩錠300mg/日(M群、n=86)を1日3回、2週間経口投与し、二重盲検群間比較法(ダブルダミー法)による有効性及び安全性の比較検討を行った。その結果、全般改善度は、中等度改善以上でN群63.5%(47例/74例)、M群51.4%(37例/72例)であった。なお、5段階評価分布の両群比較(2×5のU検定)において、N群はM群に比較して改善することが認められた($Z_0=2.04, p<0.05$)。副作用はN群4.4%(4例/90例)、M群3.5%(3例/86例)で認められ、内訳はN群で胃部不快感2例、発疹、胃痛が各1例、M群で胃部不快感、陰部そう痒感、食欲不振が各1例であった。以上の結果より、本剤の喀痰喀出困難に対する臨床効果が認められた¹⁴⁾。

(長野 準ほか：臨牀と研究 1982; 59(1): 262-276.)

③ 喀痰喀出困難に対する一般臨床比較試験

③-1 L-メチルシステイン塩酸塩との比較

慢性呼吸器疾患の喀痰喀出困難を訴える患者に対し、本剤(15mg錠、1日3回)投与群55例、L-メチルシステイン塩酸塩(100mg錠、1日3回)投与群22例、プラセボ(1錠、1日3回)投与群13例の3群比較試験を2週間にわたって実施した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で、本剤投与群38.2%(21例/55例)、L-メチルシステイン塩酸塩投与群18.2%(4例/22例)、プラセボ投与群15.4%(2例/13例)であった。なお、各群間を比較した結果、本剤投与群は、L-メチルシステイン塩酸塩投与群及びプラセボ投与群に対し有意に優れていた*。なお、副作用は、本剤投与群で60例中2例(3.3%)に認められ、内訳は胃痛、軟便が各1例であった。以上の結果より、本剤の喀痰喀出困難に対する有用性が認められた¹⁵⁾。

(長野 準ほか：薬理と治療 1980; 8(12): 4859-4875.)

*：Wilcoxonの順位和検定

本剤群とメチルシステイン群： $Z_S=2.0102 > Z_{0.05}=1.960, p<0.05$

本剤群とプラセボ群： $Z_S=2.5875 > Z_{0.01}=2.576, p<0.01$

③-2 L-エチルシステイン塩酸塩との比較

喀痰喀出困難を訴える慢性呼吸器疾患患者を対象に、本剤投与群38例と、L-エチルシステイン塩酸塩投与群17例の比較試験を実施した。投与方法は本剤(15mg錠)又はL-エチルシステイン塩酸塩(100mg錠)を1回1錠、1日3回、2週間経口投与した。その結果、全般改善度における中等度改善以上の改善率は、本剤投与群40.5%(15例/37例)、L-エチルシステイン塩酸塩投与群17.6%(3例/17例)であった。副作用は本剤投与群で38例中2例(5.3%)、L-エチルシステイン塩酸塩投与群で17例中1例(5.9%)に認められ、内訳は本剤投与群で下痢、上肢のしびれ感が各1例、L-エチルシステイン塩酸塩投与群で胃部不快感であった¹⁶⁾。

(滝島 任ほか:薬理と治療 1981; 9(1): 211-223.)

③-3 ブロムヘキシシ塩酸塩との比較

喀痰喀出困難を訴える慢性呼吸器疾患患者45例を対象に、本剤(n=27)を45mg/日(1回1錠、1日3回)、又はブロムヘキシシ塩酸塩(n=18)を12mg/日(1回1錠、1日3回)を2週間経口投与し、比較試験を実施した。その結果、全般改善度は、中等度改善以上で本剤投与群66.7%(18例/27例)、ブロムヘキシシ塩酸塩投与群50.0%(9例/18例)であり、有意差は認められなかった(χ^2 検定、Wilcoxon順位和、Mann-Whitney U検定)。なお、副作用は、両剤ともに認められなかった¹⁷⁾。

(長岡 滋ほか:薬理と治療 1981; 9(1): 225-246.)

③-4 ブロムヘキシシ塩酸塩との比較

喀痰喀出困難を訴える慢性呼吸器疾患患者63例を対象に、本剤(n=32)を45mg/日(1回1錠、1日3回)、又はブロムヘキシシ塩酸塩(n=31)を24mg/日(1回2錠、1日3回)を2週間経口投与し、比較試験を実施した。その結果、全般改善度における中等度改善以上の改善率は、本剤投与群では74.2%(23例/31例)、ブロムヘキシシ塩酸塩投与群では、70.0%(21例/30例)であり、両群間には有意差は認められなかった(χ^2 検定、Wilcoxon順位和、Mann-Whitney U検定)。副作用は、本剤投与群で、32例中1例(3.1%)に胃部不快感が認められ、ブロムヘキシシ塩酸塩投与群において副作用は認められなかった¹⁸⁾。

(塩田憲三ほか:薬理と治療 1981; 9(1): 247-263.)

③-5 ブロムヘキシシ塩酸塩との比較

喀痰喀出困難を訴える慢性呼吸器疾患患者55例を対象に、本剤(n=24)を90mg/日(1回2錠、1日3回)、又はブロムヘキシシ塩酸塩(n=27)を24mg/日(1回2錠、1日3回)を2週間経口投与し、比較試験を実施した。その結果、全般改善度は、中等度改善以上で本剤投与群29.2%(7例/24例)、ブロムヘキシシ塩酸塩投与群11.1%(3例/27例)であり、両群間に有意差は認められなかった(χ^2 検定、Wilcoxon順位和、Mann-Whitney U検定)。副作用は、本剤投与群において認められなかった。ブロムヘキシシ塩酸塩投与群では、27例中1例(3.7%)に胃腸障害が認められた¹⁹⁾。

(西本幸男ほか:薬理と治療 1981; 9(1): 265-276.)

③-6 セラチオペプチダーゼとの比較

痰の喀出困難を訴える慢性呼吸器疾患患者70例を対象に、本剤(1回1錠、1日3回、45mg/日)及び対照薬としてセラチオペプチダーゼ(1回2錠、1日3回、30mg/日)を用いて有効性と安全性を検討した。投与期間は、4週間とし、本剤とセラチオペプチダーゼを2週毎にcross over法により前半2週間を第1投与、後半2週間を第2投与とした。投与群は、第1投与本剤、第2投与セラチオペプチダーゼの群(n=37例)、第1投与セラチオペプチダーゼ、第2投与本剤群(n=33例)とした。

全般改善度は、第1投与でみると、中等度改善以上は、本剤投与群で57.1%(20例/35例)、セラチオペプチダーゼ投与群で42.4%(14例/33例)で、本剤はセラチオペプチダーゼに比較して有効率が高い傾向であった(Wilcoxonのsigned rank test 1標本、 $p<0.01$)。一方、第2投与では、両群で有意な差が認められなかった(Wilcoxonのsigned rank test 1標本)。なお、副作用及び臨床検査値異常は両剤とも認められなかった²⁰⁾。

(伊藤和彦ほか:薬理と治療 1981; 9(1): 277-290.)

④ 慢性副鼻腔炎の排膿に対するL-メチルシステイン塩酸塩との比較試験

慢性副鼻腔炎79例を対象に、本剤45mg/日(n=25)、90mg/日(n=28)、又はL-メチルシステイン塩酸塩300mg/日(n=26)を1日3回、4週間経口投与し、比較試験を実施した。その結果、全般改善度は、中等度改善以上で、本剤45mg/日投与群47.6%(10例/21例)、90mg/日投与群48.0%(12例/25例)、L-メチルシステイン塩酸塩投与群43.5%(10例/23例)であった。副作用は、本剤90mg/日投与群で26例中1例(3.8%)に、L-メチルシステイン塩酸塩投与群で24例中1例(4.2%)に発疹が認められた。なお、いずれの群においても臨床検査値異常は認められなかった²¹⁾。

(大山 勝ほか:薬理と治療 1989; 17(8): 3977-3994.)

⑤ 慢性副鼻腔炎の排膿に対するL-メチルシステイン塩酸塩との二重盲検比較試験

慢性副鼻腔炎で排膿困難を訴える患者219例を対象に、L-メチルシステイン塩酸塩を対照に、ダブルダミー法による二重盲検比較試験を実施した。各群は、本剤投与群(45mg/日、1日3回、n=109)及びL-メチルシステイン塩酸塩投与群(300mg/日、1日3回、n=110)で、投与期間は、4週間とした。全般改善度は、中等度改善以上で本剤投与群44.6%(37例/83例)、L-メチルシステイン塩酸塩投与群35.1%(33例/94例)で、両群間に有意差は認められなかった(χ^2 検定、 $Z=0.738$ 、 $p=0.46$)。副作用は、本剤投与群で95例中6例(6.3%)、L-メチルシステイン塩酸塩投与群で101例中3例(3.0%)に発現し、臨床検査値異常は認められなかった。内訳は、本剤投与群で顔面浮腫、耳鳴、胃痛、胃のもたれ、胃部不快感、腹痛が各1件、L-メチルシステイン塩酸塩投与群で胃部不快感、便秘、腹痛が各1件であった²²⁾。

(大山 勝ほか:耳鼻臨床 1989; 82(11): 1649-1665.)

注)ムコソルバン錠の承認された用法・用量は、「通常、1回1錠(アンブロキシソール塩酸塩として15.0mg)を1日3回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

《小児用シロップ》

1) L-カルボシステインシロップとの比較

急性気管支炎を主とする小児呼吸器疾患患者60例を対象に、本剤(0.9mg/kg/日、n=30)又はL-カルボシステインシロップ(30mg/kg/日、n=30)をそれぞれ、分3、1~2週間経口投与し、比較試験を実施した。その結果、「痰の切れ」を主体とし、その他の自覚症状を参考に担当医師が評価した全般改善度において、中等度改善以上は、本剤投与群で83.3%(25例/30例)、L-カルボシステインシロップ投与群で60.0%(18例/30例)であり、両群間に有意差は認められなかった(Mann-WhitneyのU検定)。なお、副作用及び臨床検査値異常は、両群ともに認められなかった²³⁾。

(三河春樹ほか：薬理と治療 1987; 15(6): 2691-2700.)

《L錠》

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁹⁾。

<参考>

《Lカプセル》

1) 早朝覚醒時の喀痰喀出困難に対する予備試験

早朝覚醒時に喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者27例を対象とした、本剤投与群(R群、1日1回夕食後投与、n=14)及びアムロキシソール塩酸塩錠投与群(T群、1日3回毎食後投与、n=13)における、投与期間2週間の比較試験を実施した。

その結果、全般改善度において、中等度改善以上はR群で57.1%(8例/14例)、T群で40.0%(4例/10例)で、両群間において有意差は認められなかった(Wilcoxon 2標本検定、 $p=0.3655$ 、 $z=0.905$ 、N.S.、Fischerの直接確率法、 $p=0.680$)。有用度において、有用以上はR群で57.1%(8例/14例)、T群で40.0%(4例/10例)で両群間において有意差は認められなかった(Wilcoxon 2標本検定、 $p=0.2650$ 、 $z=1.115$ 、N.S.、Fischerの直接確率法、 $p=0.6802$)。なお、副作用は両群で認められなかった²⁴⁾。

(長岡 滋ほか：薬理と治療 1993; 21(2): 473-491.)

2) 喀痰喀出困難に対するアムロキシソール塩酸塩錠を対照薬とした二重盲検比較試験

喀痰喀出困難を表明する成人慢性呼吸器疾患患者269例を対象に、本剤1日1回2週間投与群(R群、n=135)とアムロキシソール塩酸塩錠1日3回投与群(T群、n=121)との二重盲検群間比較試験を実施した。

その結果、全般改善度において、中等度改善以上は、R群で65.8%(73例/111例)、T群で63.3%(62例/98例)で、両群間に有意差は認められなかった(Wilcoxon 2標本検定、 $p=0.7835$ 、 $z=0.275$ 、Fischerの直接確率法、 $p=0.772$)。副作用は、R群で135例中3例(2.2%)、T群で121例中6例(5.0%)に認められた。内訳は、R群で、口内しびれ感、GOT・GPT上昇、GPT上昇が各1件、T群で、嘔気2件、胃のもたれ、胸やけ、悪寒、めまい、口周囲に浮腫、口周囲に発疹が各1件であった²⁵⁾。

(原澤道美ほか：Therapeutic Research 1993; 14(1): 311-335.)

- 3) 早朝覚醒時の喀痰喀出困難に対するアムブロキシール塩酸塩錠を対照薬とした二重盲検比較試験
早朝覚醒時に喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者218例を対象に、本剤夕食後1
日1回2週間投与群(R群、n=110)とアムブロキシール塩酸塩錠1日3回投与群(T群、n=108)と
の二重盲検群間比較試験を実施した。その結果、全般改善度において、中等度改善以上は、
R群で72.0%(67例/93例)、T群で54.8%(46例/84例)で、R群はT群に比べ有意に高かった
(Wilcoxon 2標本検定、 $p=0.0021$ 、 $z=3.069$ 、Fischerの直接確率法)。副作用は、R群で107
例中4例(3.7%)、T群で105例中4例(3.8%)に認められた。内訳はR群で肝障害、貧血、GOT・
GPT上昇、ALP異常が各1例、T群でGOT・GPT上昇2例、眩暈及びそれに伴う嘔気、GOT上
昇が各1例であった⁴⁾。

(長岡 滋ほか: Therapeutic Research 1993; 14(2): 617-646.)

3) 安全性試験

《錠》

1) 長期投与試験

喀痰喀出困難を訴える慢性呼吸器疾患患者45例を対象に、本剤を1日45~90mg、最短9週、最長46
週、平均 20.9 ± 1.9 週間投与し、長期使用時の有効性及び安全性を検討した。その結果、投与終了時
における全般改善度は、中等度改善以上で46.7%(21例/45例)、軽度改善以上で、71.1%(32例/45
例)であった。副作用及び臨床検査値異常は認められなかった³⁾。

(長浜文雄ほか: 薬理と治療 1981; 9(5): 2091-2104.)

注)ムコソルバン錠の承認された用法・用量は、「通常、成人には1回1錠(アムブロキシール塩酸塩として
15.0mg)を1日3回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

4) 患者・病態別試験

《錠》

- 1) 慢性気管支炎症状を訴える慢性呼吸器疾患で喀痰喀出困難を訴える患者22例を対象に、本剤を1
回1錠、1日3回、4週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で68.2%(15例/22
例)であった。なお、副作用は認められなかった²⁶⁾。

(長浜文雄ほか: 薬理と治療 1981; 9(1): 189-199.)

- 2) 慢性呼吸器疾患患者25例を対象に、本剤を1回1錠、1日3回、2週間経口投与した。その結果、全般改
善度は中等度改善以上で64.0%(16例/25例)であった。なお、副作用は認められなかった²⁷⁾。

(長岡 滋ほか: 薬理と治療 1981; 9(1): 201-209.)

- 3) 塵肺症で喀痰喀出困難を訴える患者29例を対象に、本剤を1回2錠、1日3回、8週間経口投与した。そ
の結果、全般改善度は中等度改善以上で51.7%(15例/29例)であった。なお、副作用及び臨床検査
値異常は認められなかった²⁸⁾。

(斉藤健一ほか: 薬理と治療 1981; 9(5): 2055-2065.)

- 4) 塵肺症(珪肺症)で喀痰喀出困難を訴える患者34例を対象に、本剤を1回2錠、1日3回、4~49週間毎
食後経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で70.6%(24例/34例)であった。なお、
副作用及び臨床検査値異常は認められなかった²⁾。

(長門 宏ほか: 薬理と治療 1981; 9(5): 2067-2073.)

V. 治療に関する項目

5) 胸部外科領域の術後患者で喀痰喀出困難を訴える患者を対象に、術後翌日より本剤を1回1錠、1日3回、術後第3週目まで投与した。解析対象症例数は、本剤投与群54例、比較対照とした本剤未投与群19例であった。その結果、総合評価では、本剤投与群における主治医がみた有効性は、有効以上9.8~13.3%、やや有効以上45.8~54.9%であった。なお、副作用は認められなかった²⁹⁾。

(佐川弥之助ほか：薬理と治療 1981; 9(5): 2075-2090.)

6) 喀痰喀出困難を訴える気管支喘息、急性気管支炎などの19例を対象に、本剤を1回1錠、1日3回、2週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で94.7%であり、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった。以上の結果より、本剤は気管支喘息などの喀痰喀出に有用な薬剤と考えられた³⁰⁾。

(中神和清ほか：薬理と治療 1984; 12(9): 4225-4233.)

7) 喀痰喀出困難を訴える上気道炎、気管支喘息、急性気管支炎などの31例を対象に、本剤を1回2錠、1日3回、1~2週間経口投与した。その結果、解析対象22例における全般改善度は中等度改善以上で54.5%(12例/22例)であった。なお、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった³¹⁾。

(宮地直丸ほか：薬理と治療 1984; 12(9): 4235-4247.)

8) 喀痰喀出困難を訴える慢性呼吸器疾患で上気道炎を合併した7例及び慢性型気管支喘息患者17例を対象に、本剤を1回1錠、1日3回、2週間経口投与した。その結果、全般改善度は、中等度改善以上で37.5%(9例/24例)、軽度改善以上で75.0%(18例/24例)であった。なお、副作用は1例に軽度の胃部不快感が認められ、臨床検査値異常は認められなかった³²⁾。

(三井健司：薬理と治療 1984; 12(9): 4249-4258.)

9) 喀痰喀出困難な気管支喘息、慢性気管支炎、急性気管支炎、上気道炎などの呼吸器疾患患者37例を対象に、本剤を1回1~2錠、1日3回、1~4週間経口投与した。その結果、全般改善度は、中等度改善以上で54.1%(20例/37例)であった。なお、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった³³⁾。

(佐藤篤彦ほか：薬理と治療 1984; 12(9): 4259-4272.)

10) 喀痰喀出困難を訴える急性上気道炎及び急性気管支炎28例を対象に、本剤を1回1錠、1日3回、1~2週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で67.9%(19例/28例)であった。なお、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった³⁴⁾。

(三浦一樹ほか：薬理と治療 1984; 12(10): 4735-4747.)

11) 喀痰喀出困難を訴える気管支喘息、気管支炎、上気道炎30例を対象に、本剤を1回1~2錠、1日3回、1~2週間経口投与した。その結果、全般改善度は、中等度改善以上で65.2%(15例/23例)であった。なお、副作用は1例に全身のかゆみが発現したが本剤との関連性は不明であり、臨床検査値異常は認められなかった³⁵⁾。

(大原守弘ほか：薬理と治療 1984; 12(10): 4749-4760.)

12) 喀痰喀出困難を訴える中等症以下の気管支喘息患者12例を対象に、本剤を1回1錠、1日3回、2週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で27.3%(3例/11例)であった。なお、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった³⁶⁾。

(中島宏昭ほか：薬理と治療 1984; 12(10): 4761-4771.)

13) 喀痰を有する上気道炎、急性気管支炎などの呼吸器疾患患者52例を対象に本剤を1回1錠、1日3回、4～14日間経口投与した。その結果、総合判定における改善率は中等度改善以上で63.5%(33例/52例)であった。なお、副作用は1例に胃部不快感がみられたが、臨床検査値異常は認められなかった³⁷⁾。

(森下哲也ほか：薬理と治療 1984; 12(10): 4773-4783.)

注) ムコソルバン錠の承認された用法・用量は、「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15.0mg)を1日3回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

《内用液》

1) 胸部外科領域及び循環器外科領域の術後患者で喀痰喀出困難を訴える患者63例を対象に、本剤を1回2mL、1日3回、術後2週(症状により3～4週)まで経口投与した。その結果、解析対象51例における総合評価の有効以上の改善率は、主治医がみた有効性は、32.0%(16例/51例)、患者がみた有効性は、34.0%(17例/51例)であった。なお、副作用は63例中2例(3.2%)に認められ、内訳は腹痛・嘔気、下痢が各1例であった。臨床検査値異常は認められなかった³⁸⁾。

(佐川弥之助ほか：薬理と治療 1987; 15(1): 395-405.)

2) 喀痰喀出困難を訴える中等症以下の急性気管支炎19例及び慢性気管支炎1例計20例を対象に、本剤を1回2mL、1日3回、1～2週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で65.0%(13例/20例)であった。なお、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった³⁹⁾。

(下方 薫ほか：薬理と治療 1987; 15(2): 897-907.)

3) 喀痰喀出困難な肺結核、肺炎、気管支拡張症などの呼吸器疾患患者20例を対象に、本剤を1回2mL、1日3回、3日～2週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で45.0%(9例/20例)であった。なお、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった⁴⁰⁾。

(佐藤篤彦ほか：薬理と治療 1987; 15(2): 909-921.)

4) 喀痰喀出困難を訴える気管支喘息、慢性気管支炎等の呼吸器疾患患者14例を対象に、本剤を1回2mL、1日3回、2週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で28.6%(5例/14例)であった。なお、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった⁴¹⁾。

(中川正清ほか：薬理と治療 1987; 15(2): 923-932.)

V. 治療に関する項目

《小児用シロップ》

- 1) 急性気管支炎、気管支喘息の小児患者20例を対象に、本剤を0.9mg/kg/日、分3、1～2週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で60.0% (12例/20例)であった。なお、副作用は認められなかった⁴²⁾。

(正木拓朗ほか：薬理と治療 1987; 15(6): 2701-2710.)

- 2) 急性気管支炎、気管支喘息等の小児患者21例を対象に、本剤を0.9mg/kg/日、分3、1～2週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で52.4% (11例/21例)であった。なお、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった⁴³⁾。

(渡辺豊彦ほか：薬理と治療 1987; 15(6): 2711-2721.)

《L錠》

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁹⁾。

<参考>

《Lカプセル》

- 1) 痰の切れにくさを訴える急性気管支炎患者29例を対象に、本剤を1日1回1カプセル、5日間～2週間食後に経口投与した。その結果、解析対象26例における全般改善度は中等度改善以上で73.1% (19例/26例)であった。なお、副作用は認められなかった。また、臨床検査値異常は3例に認められ、内訳は赤血球数減少、赤血球数・ヘマトクリット値低下、ALP上昇が各1例であった⁴⁴⁾。

(田村昌士ほか：薬理と治療 1992; 20(9): 3705-3714.)

- 2) 喀痰喀出困難を訴える急性気管支炎患者34例を対象に、本剤を1日1回1カプセル、朝食後に1週間経口投与した。その結果、全般改善度採用症例24例における中等度改善以上の有効率は83.3% (20例/24例)であった。なお、副作用は34例中2例 (5.9%)に認められ、内訳は眠気、悪心が各1例であった。また、臨床検査値異常は認められなかった⁴⁵⁾。

(坂牧純夫ほか：薬理と治療 1993; 21(1): 213-228.)

- 3) 喀痰喀出困難を訴える気管支喘息患者21例を対象に、本剤を1日1回1カプセル、朝食後に2週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で66.7% (14例/21例)であった。なお、副作用は認められなかった。また、臨床検査値異常は1例にGOT、GPT上昇が認められた⁴⁶⁾。

(足立 満ほか：薬理と治療 1993; 21(1): 229-239.)

- 4) 喀痰喀出困難を訴える気管支喘息患者15例を対象に、本剤を1日1回1カプセル、朝食後に2週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で50.0% (7例/14例)であった。なお、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった⁴⁷⁾。

(保澤総一郎ほか：Therapeutic Research 1993; 14(2): 647-655.)

- 5) 喀痰喀出困難を訴える肺結核患者20例を対象に、本剤を1日1回1カプセル、食後に2週間経口投与した。その結果、全般改善度は、中等度改善以上で、60.0% (12例/20例)であった。なお、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった⁴⁸⁾。

(桜井 宏ほか：基礎と臨床 1992; 26(14): 5515-5523.)

- 6) 喀痰喀出困難を訴える肺結核患者24例を対象に、本剤を1日1回1カプセル、朝食後に2週～26週間経口投与した。その結果、全般改善度採用例22例における投与後2週の中等度改善以上の有効率は、72.7% (16例/22例)であった。なお、副作用は24例中1例 (4.2%)に認められ、内訳は発熱・食思不振であった。また、臨床検査値異常は認められなかった⁴⁹⁾。

(石岡伸一ほか：Therapeutic Research 1993; 14(2): 657-667.)

- 7) 喀痰喀出困難を訴える塵肺症(珪肺症)患者24例を対象に、本剤を1日1回1カプセル、食後に2週間経口投与した。その結果、全般改善度採用例22例における中等度改善以上の有効率は50.0% (11例/22例)であった。なお、副作用は23例中2例 (8.7%)に認められ、内訳は発疹、嘔気が各1例であった。また、臨床検査値異常は1例に尿糖が認められた⁵⁰⁾。

(三品陸人ほか：基礎と臨床 1992; 26(14): 5505-5514.)

- 8) 喀痰喀出困難を訴える塵肺症(珪肺症)患者22例を対象に、本剤を1日1回1カプセル、朝食後に2週間経口投与した。その結果、全般改善度採用例18例における中等度改善以上の有効率は、38.9% (7例/18例)、軽度改善以上で、61.1% (11例/18例)であった。なお、副作用は22例中2例 (9.1%)に認められ、内訳は胃痛、胃腸症状(胃部不快感)が各1例であった。また、臨床検査値異常は認められなかった⁵¹⁾。

(中嶋俊一ほか：薬理と治療 1993; 21(2): 493-504.)

- 9) 各種心臓血管外科手術を施行した症例のうち、喀痰喀出困難を訴える患者24例を対象に、本剤を1日1回1カプセル、食後に2週間経口投与した。その結果、全般改善度採用例22例における中等度改善以上の有効率は、63.6% (14例/22例)であった。なお、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった⁵²⁾。

(寺田 康ほか：基礎と臨床 1992; 26(14): 5525-5538.)

- 10) 呼吸器外科手術後の入院患者のうち、喀痰喀出困難を訴える患者20例を対象に、本剤を1日1回1カプセル、食後に2週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で60.0% (12例/20例)であった。なお、副作用及び臨床検査値異常は認められなかった⁵³⁾。

(垣内成泰ほか：基礎と臨床 1992; 26(14): 5539-5551.)

V. 治療に関する項目

(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)

《L錠》

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁸⁾。

<参考>

《Lカプセル》

使用成績調査

平成8年7月10日から平成12年7月9日迄の再審査期間中に使用成績調査を実施し、調査票を4,397例収集した。このうちの4,157例を安全性評価対象とした。

安全性評価対象症例の4,157例において副作用は44例52件発現し、副作用発現症例率は1.06%で、承認時までの調査での副作用発現症例率2.88%(16例/556例)よりも低率であった。副作用の重篤度別の集計では、86.5%(45件/52件)が軽微な副作用であり、重篤な副作用はなかった。また、発現した副作用のうち、未知の副作用は26.9%(14件/52件)であったが、すべて軽微な副作用であった。

2) 承認事項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

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

<気管・気管支領域>

作用部位：気道・気管支粘膜細胞、肺胞Ⅱ型細胞

作用機序：1)サーファクタント(肺表面活性物質)分泌促進作用

2)気道液の分泌促進作用

3)線毛運動亢進作用

これらが総合的に作用して喀痰喀出効果を示すものと考えられる。この際、表面活性物質の役割としては線毛の存在し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。

<副鼻腔領域>

作用部位：副鼻腔粘膜細胞

作用機序：1)病的副鼻腔粘液分泌の正常化作用

2)線毛運動亢進作用

これらが総合的に作用して慢性副鼻腔炎の排膿を促進するものと考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<気管・気管支領域>

1) 気道液分泌促進作用

ウサギを亜硫酸ガスに曝露し気管支炎を発症させ、高粘性痰喀出と気道分泌液量の減少をきたした病態ウサギに対し、アンプロキソール塩酸塩を投与したところ、気道液量の増加とこれに伴う気道粘液の粘度低下が認められた^{54),55)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) サーフアクトant(肺表面活性物質)の分泌促進作用

正常ラットにアンブロキシソール塩酸塩を投与したところ肺洗浄液中のサーファクトantが増加し、かつその主構成成分であるホスファチジルコリンへのパルミチン酸の取り込み量の増加がみられることから、アンブロキシソール塩酸塩はサーファクトantの生合成と、その分泌を促進する働きがあるものと考えられる^{56),57)}。

また、アンブロキシソール塩酸塩のサーファクトantの生成分泌促進作用は特異的であり、レセルピン処理により惹起した病態ラットでみられる異常な不飽和ホスファチジルコリンの生成を抑制し、正常な飽和ホスファチジルコリンの生成を促進した⁵⁸⁾。

アンブロキシソール塩酸塩のサーファクトant生成分泌促進作用は、気管支炎を発症した病態マウスの摘出肺の容積-圧力ダイアグラムの変化と組織学的変化を正常に復元させた⁵⁹⁾。

健常成人に対しアンブロキシソール塩酸塩を投与したところ、気管支肺胞洗浄液中の総リン脂質の増加が認められた⁶⁰⁾。

3) 線毛運動亢進作用

アンブロキシソール塩酸塩を投与した正常ハトの切開気管に微細コルク片を置き観察したところ、コルク片の移動速度増大がみられた。このことからアンブロキシソール塩酸塩は線毛運動を亢進させることが判った⁵⁴⁾。

亜硫酸ガスに曝露した病態ウサギの摘出した気道粘膜組織は、線毛運動がほとんどみられず、粘液が固着しているが、その組織培養系にアンブロキシソール塩酸塩を添加することにより、線毛運動と分泌の機能回復がみられ、固着した粘液の消失が観察された⁵⁵⁾。

<副鼻腔領域>

1) 病的副鼻腔分泌の正常化作用

アルサス反応完成後、インフルエンザ由来のエントキシンにより作成した副鼻腔炎病態ウサギに対し、アンブロキシソール塩酸塩を投与したところ、分泌腺における中性ムコ多糖の産生促進、杯細胞数の増加抑制がみられ、粘液分泌物の正常化が認められた⁵⁾。

2) 線毛運動亢進作用

二酸化窒素曝露したモルモットにはヒト慢性副鼻腔炎類似の病態が形成され、この病態モルモットにアンブロキシソール塩酸塩を投与したところ、その上顎洞粘膜の線毛運動機能の回復、促進が認められた⁶⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

《錠・内用液》

投与後1～4時間^{61～63)}

《小児用シロップ》

投与後2～4時間^{63),64)}

《小児用DS1.5%》

投与後1～2時間⁶⁵⁾

《L錠》

投与後4～10時間⁶⁸⁾

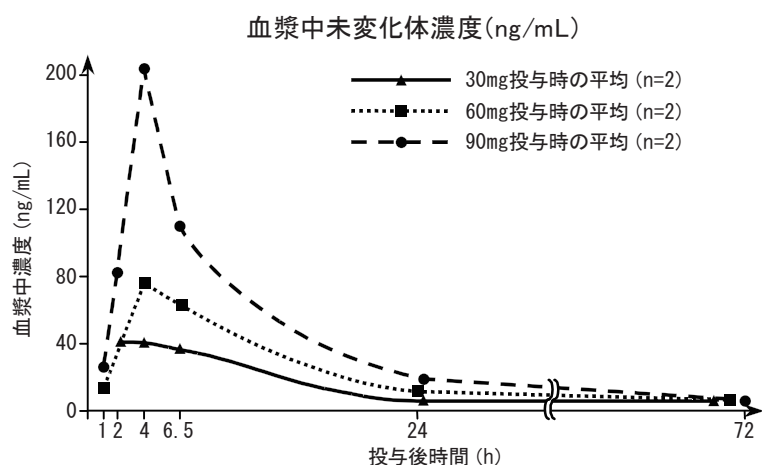
VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

※ 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。

《錠》単回投与

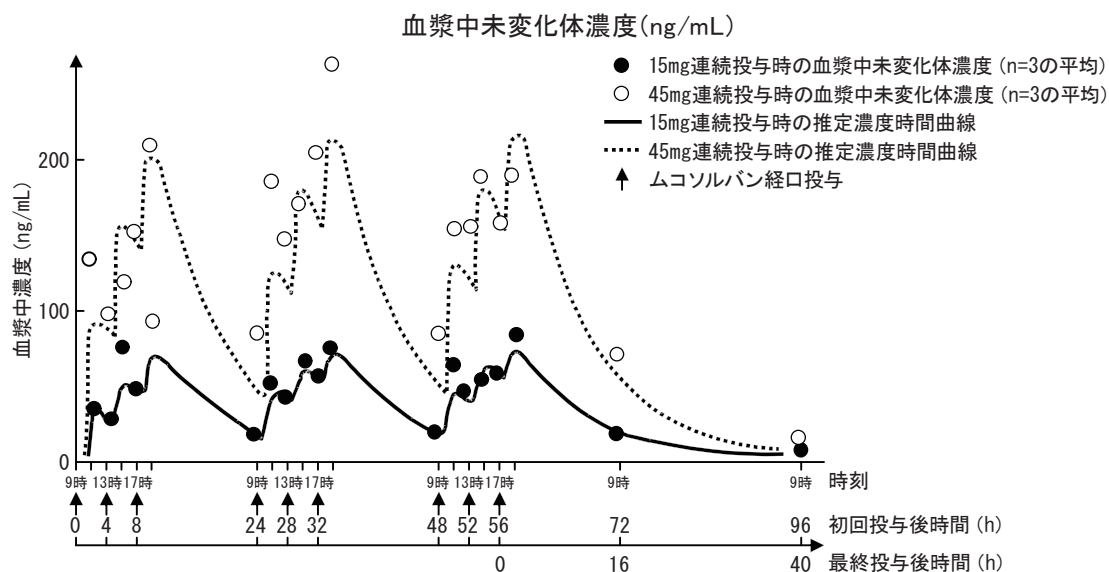
健康成人にムコソルバン錠をアンブロキシール塩酸塩として30mg、60mg及び90mg単回経口投与後の血漿中未変化体濃度は、投与後2～4時間でピークに到達し半減期は約5時間であり、その後比較的速やかに減少する⁶¹⁾。



(注) 本剤の承認されている用法・用量は15mg1日3回である。

《錠》連続投与

健康成人にムコソルバン錠をアンブロキシール塩酸塩として1回15mg(通常用量)又は45mgを1日3回3日間連続投与後の血漿中未変化体濃度は、単回投与の場合の推定曲線にほぼ一致し、代謝系の変化、体内蓄積性が予想される結果は認められなかった⁶¹⁾。



測定法: ガスクロマトグラフによる分析

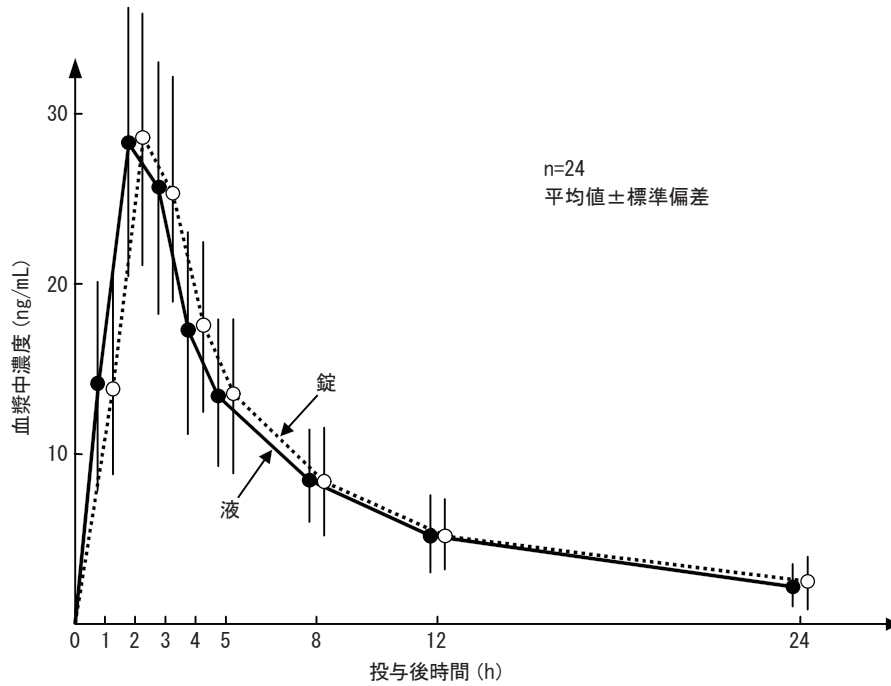
(注) 本剤の承認されている用法・用量は15mg1日3回である。

VII. 薬物動態に関する項目

《内用液》単回投与(錠との生物学的同等性試験)

健康成人にムコソルバン液及びムコソルバン錠をアンブロキシール塩酸塩として15mg単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移の結果から、両薬剤間に有意差は認められず、生物学的に同等であると考えられた⁶²⁾。

血漿中未変化体濃度 (ng/mL)



血漿中未変化体濃度の平均値(ng/mL)及び薬物動態パラメータ

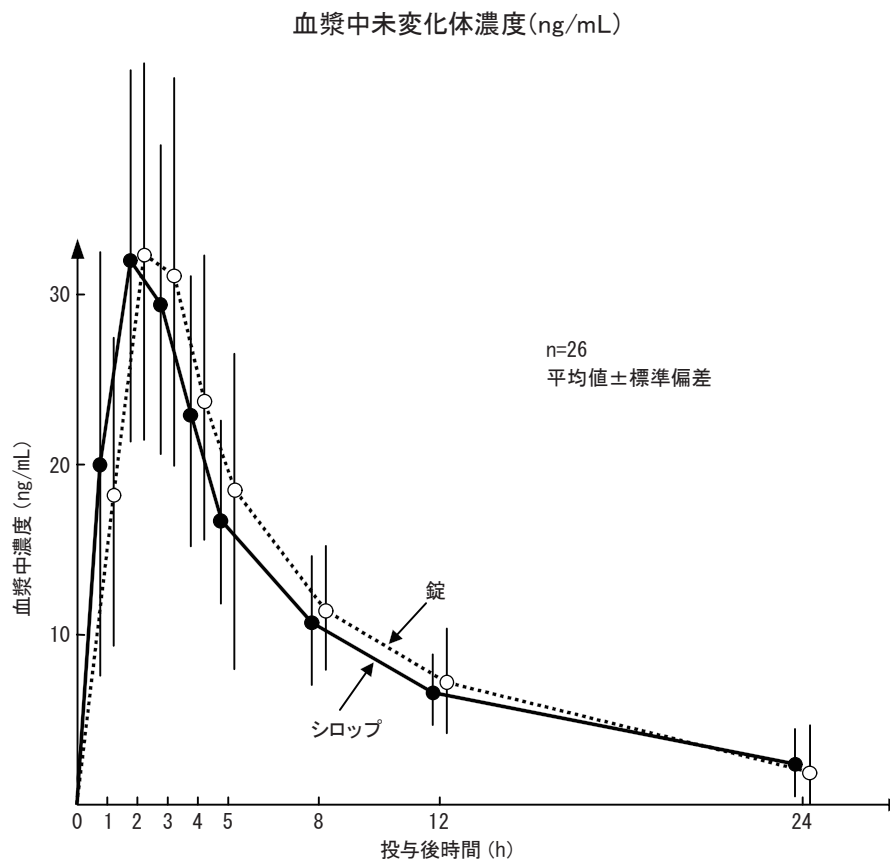
薬剤	投与後時間 (h)									AUC _{0-24h} * (ng·h/mL)	C _{max} * (ng/mL)	t _{max} * (h)
	0	1	2	3	4	5	8	12	24			
ムコソルバン液	0	14.2	28.7	26.1	18.2	13.6	8.7	5.1	2.4	200.0±40.9	30.5±7.7	2.3±0.5
ムコソルバン錠	0	14.0	28.5	25.4	17.4	13.4	8.6	5.3	2.5	198.8±43.0	30.7±6.1	2.3±0.5

*: 平均値±標準偏差

VII. 薬物動態に関する項目

《小児用シロップ》単回投与(錠との生物学的同等性試験、成人)

健康成人にムコソルバンシロップ及びムコソルバン錠をアンプロキシール塩酸塩として15mg単回経口投与後の血漿中未変化体濃度及びAUC、 C_{max} 、 T_{max} の薬物動態パラメータの結果から、クロスオーバー法による分散分析を行った。いずれのパラメータにおいても、薬剤、時期差について統計的有意差は認められなかった。この結果から、両剤は、生物学的に同等であると考えられた⁶³⁾。



血漿中未変化体濃度の平均値(ng/mL)及び薬物動態パラメータ

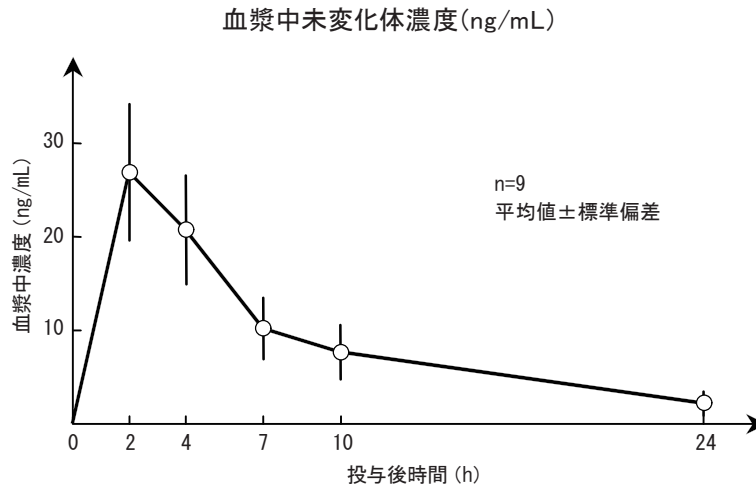
投与後時間 (h)	0	1	2	3	4	5	8	12	24	AUC _{0-24h} [*] (ng·h/mL)	C_{max} [*] (ng/mL)	t_{max} [*] (h)
ムコソルバン シロップ	0	20.0	32.0	29.4	22.9	16.7	10.7	6.6	2.4	242.1±70.1	33.9±10.6	2.4±0.5
ムコソルバン錠	0	18.2	32.3	31.1	23.7	18.5	11.4	7.2	1.9	251.4±82.3	36.5±11.5	2.4±0.5

*:平均値±標準偏差

VII. 薬物動態に関する項目

《小児用シロップ》単回投与(小児)

小児患者にムコソルバンシロップを、小児の臨床1回用量である0.3mL/kg単回経口投与後の血漿中未変化体濃度は、投与後2～4時間でピークに達し半減期は約3時間であり、その後比較的速やかに減少した⁶⁴⁾。



血漿中未変化体濃度 (ng/mL)

投与後時間 (h)	0	2	4	7	10	24
血漿中濃度 (平均±標準偏差)	0	28.0±7.8	21.0±6.3	10.3±3.5	7.8±3.0	2.1±1.4

ムコソルバンシロップ投与後の薬物動態パラメータ

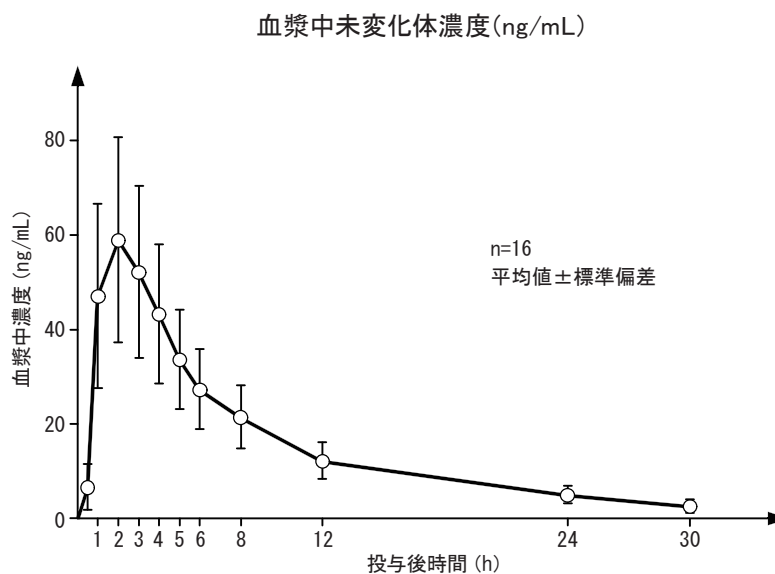
薬物動態パラメータ	AUC _{0-30h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
平均±標準偏差	226.4±59.7	28.3±7.8	2.4±0.8	3.2±0.7

VII. 薬物動態に関する項目

《小児用DS1.5%》単回投与

健康成人に小児用ムコソルバンDS1.5%を2g(アンプロキシール塩酸塩として30mg)単回経口投与後の血漿中未変化体濃度は、投与後1~2時間でピークに達し、その後比較的速やかに減少した⁶⁵⁾。

※ 小児用ムコソルバンDS1.5%の小児用量は、アンプロキシール塩酸塩として0.9mg/kg/日を3分割投与である。



血漿中未変化体濃度(ng/mL)

投与後時間(h)	0.5	1	2	3	4	5	6	8	12	24	30
血漿中濃度 (平均±標準偏差)	6.6± 4.8	47.0± 19.5	58.9± 21.7	52.1± 18.2	43.2± 14.7	33.6± 10.5	27.3± 8.5	21.4± 6.7	12.2± 3.9	5.0± 1.8	2.6± 1.3

小児用ムコソルバンDS1.5%投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	AUC _{0-30h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
平均±標準偏差	482.1±157.9	60.3±22.1	1.9±0.3	8.7±1.3

VII. 薬物動態に関する項目

《L錠》

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁸⁾。

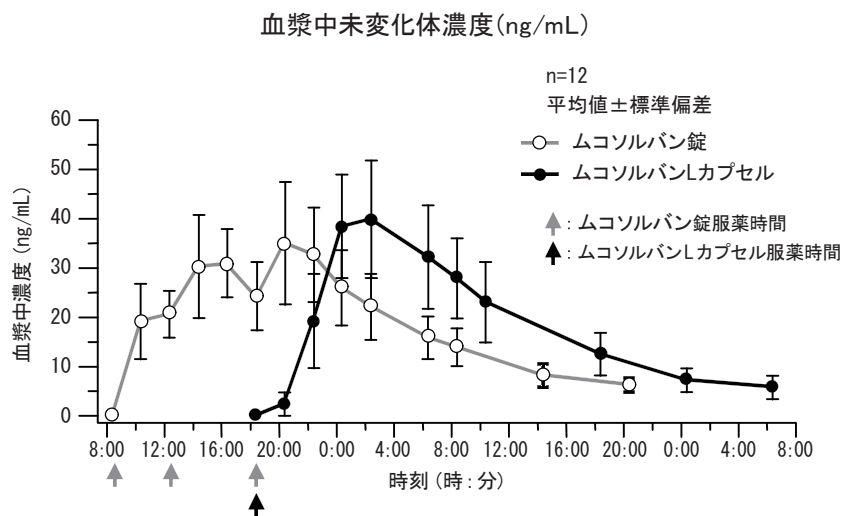
<参考>

《Lカプセル》単回投与

健康成人にムコソルバンLカプセルをアンブロキシール塩酸塩として45mg単回経口投与後の血漿中未変化体濃度は、投与後6～8時間でピークに到達し半減期が10～11時間であり、その後比較的速やかに減少する⁶⁶⁾。

《Lカプセル》単回投与（錠との比較）

健康成人にムコソルバンLカプセルをアンブロキシール塩酸塩として45mg単回経口投与し、クロスオーバー法によりムコソルバン錠1回1錠、1日3回（アンブロキシール塩酸塩として45mg/日）と比較した。その結果、ムコソルバンLカプセルの単回投与は血漿中未変化体濃度に持続性が認められ、ムコソルバン錠1日3回投与とほぼ同等の血中薬物動態を示した⁶⁶⁾。また、ムコソルバンLカプセルを1日1回夕食後服用時では、翌朝の血漿中未変化体濃度はムコソルバン錠に比較し高いことが示された⁶⁷⁾。



血漿中未変化体濃度の平均値 (ng/mL) 及び薬物動態パラメータ

投与後時間 (h)	時間 (h)														AUC _{0-36h} [*] (ng·h/mL)	C _{max} [*] (ng/mL)
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	22	24	30	36		
ムコソルバン Lカプセル	0	2.55	18.93	38.31	39.81	—	31.93	27.45	23.05	—	—	11.27	7.08	5.19	647.7±178.1	41.7±11.6
ムコソルバン錠	0	19.09	20.65	29.82	30.19	23.79	34.56	32.29	25.70	22.02	15.63	13.77	8.08	5.75	666.0±174.4	39.9±11.0

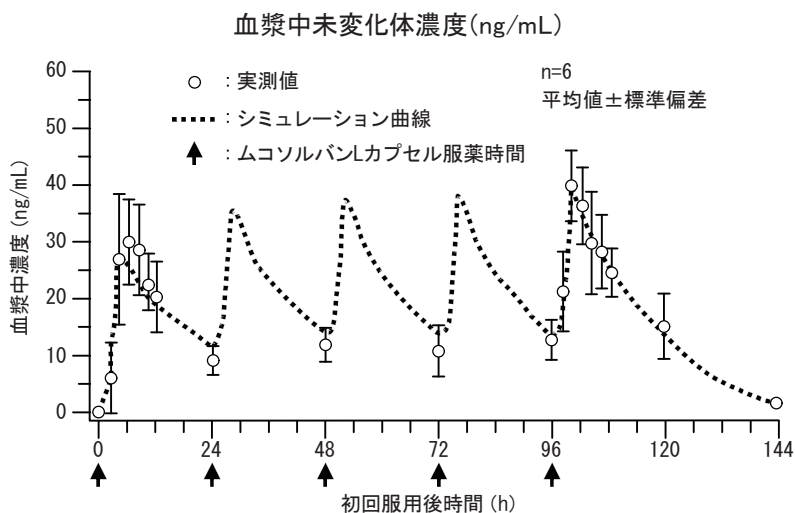
*: 平均値±標準偏差

—: 採血せず

VII. 薬物動態に関する項目

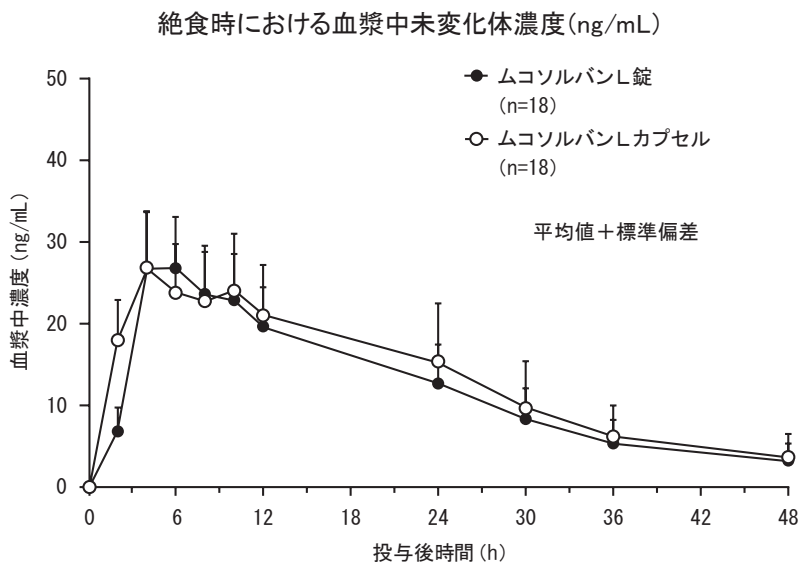
《Lカプセル》連続投与

健康成人にムコソルバンLカプセルを1回1カプセル、1日1回(アンブロキシール塩酸塩として45mg/日)、5日間連続投与後の血漿中未変化体濃度は下図の如く単回投与の場合の推定曲線にほぼ一致し、代謝系の変化、体内蓄積性を予想される結果は認められなかった⁶⁹⁾。



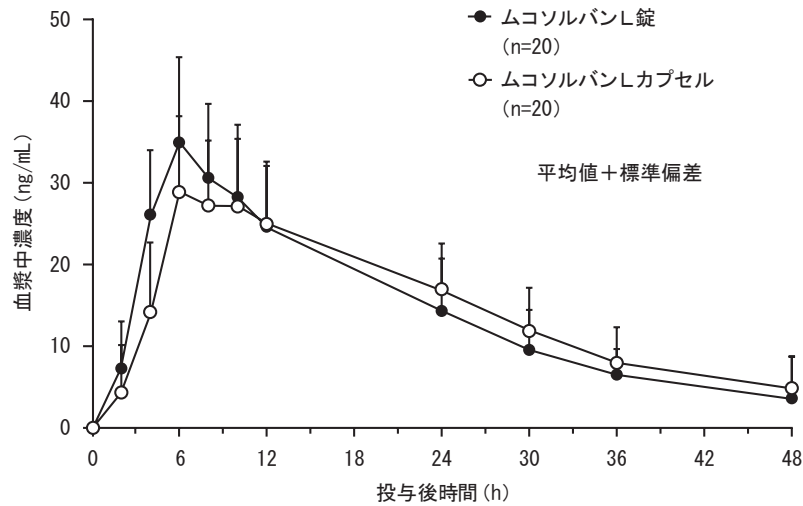
《L錠》単回投与(Lカプセルとの生物学的同等性試験)

健康成人男性にアンブロキシール塩酸塩として45mgを含有する本剤(ムコソルバンL錠45mg)1錠とムコソルバンLカプセル45mg1カプセルを、無作為割付け、2剤2期クロスオーバー法により絶食(n=18)又は食後(n=20)単回経口投与した。血漿中アンブロキシール未変化体濃度を測定し、薬物動態パラメータ(AUC_t及びC_{max})について統計解析を行った結果、対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれの摂食条件でもすべて生物学的同等性の判定基準log(0.80)~log(1.25)の範囲内であることから両剤の生物学的同等性が確認された⁶⁸⁾。



VII. 薬物動態に関する項目

食後における血漿中未変化体濃度 (ng/mL)



血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

		AUC _t [#] (ng·h/mL)	C _{max} [#] (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} [#] (h)
絶食	ムコソルバンL錠 (n=18)	579.462±166.839	28.985±7.027	6.0	12.149±3.368
	ムコソルバンLカプセル (n=18)	645.866±234.574	27.641±6.854	4.0	11.531±3.051
食後	ムコソルバンL錠 (n=20)	689.543±237.718	35.256±10.069	6.0	12.178±2.835
	ムコソルバンLカプセル (n=20)	697.838±219.157	30.955±9.140	6.0	13.384±5.355

#: 平均値±標準偏差、*: 中央値

(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

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血清アルブミンに対する蛋白結合率は、平衡透析法により測定した結果では70.9～78.3%であった⁵⁶⁾。

3. 吸収

吸収部位：消化管

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

〈参考：ラット〉

胎児への移行性

妊娠末期の雌ラットに¹⁴C-アンブロキシール塩酸塩を5mg/kg経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより胎盤通過性を検討したところ、胎児への分布はわずかであり、その放射能レベルは母ラットの骨格筋のレベルよりも低く、極めて低レベルであった。また、胎盤への分布は母ラットの血中放射能レベルと同程度であった。母ラットの血中放射能レベルが上昇しているときでも胎児への分布が極めて少ないことから胎盤を通過し難いと考えられた⁷⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

〈参考：ラット〉

授乳中の母ラットに投与(1mg/kg p.o.)した場合には、少量ながら、乳汁を介して乳児への移行が認められた⁷⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

(参考:ラット)

ラットに経口投与したときの臓器組織への分布は、肝、腎、血漿及び肺のレベルが比較的高かったが、他の臓器組織では低レベルであった⁷⁰⁾。

雄ラットへの¹⁴C-アンプロキシール塩酸塩(1mg/kg)経口投与後の放射能分布

臓器組織	投与後時間(h)						
	0.5	3	6	12	24	48	96
顎下腺	0.03±0.00	0.04±0.00	0.03±0.00	0.03±0.01	0.02±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
心臓	0.04±0.01	0.06±0.01	0.05±0.01	0.05±0.01	0.03±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
精巣	0.03±0.01	0.10±0.01	0.12±0.01	0.13±0.02	0.08±0.00	0.03±0.00	0.01±0.00
精巣上体	0.02±0.00	0.03±0.00	0.03±0.00	0.03±0.00	0.03±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
胸腺	0.02±0.00	0.03±0.00	0.02±0.00	0.02±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
顎下リンパ節	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
腸間膜リンパ節	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
眼球	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
甲状腺	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
脳下垂体	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
脳	0.04±0.01	0.05±0.00	0.04±0.00	0.03±0.01	0.02±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
肺	0.12±0.02	0.15±0.01	0.10±0.01	0.09±0.02	0.06±0.00	0.02±0.00	0.01±0.00
肝臓	6.79±1.60	5.75±0.70	3.73±0.53	3.14±0.44	1.73±0.07	0.96±0.03	0.40±0.01
腎臓	0.46±0.13	0.42±0.08	0.26±0.03	0.26±0.03	0.18±0.02	0.08±0.01	0.05±0.01
脾臓	0.03±0.01	0.04±0.00	0.03±0.00	0.03±0.00	0.02±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
膵臓	0.05±0.01	0.06±0.00	0.03±0.01	0.03±0.00	0.02±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
副腎	0.00±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
胃	33.73±16.6	17.68±7.92	6.17±3.42	0.15±0.02	0.27±0.18	0.04±0.01	0.04±0.01
小腸	46.55±10.9	54.17±5.99	22.56±2.02	8.15±1.82	2.52±0.52	0.32±0.02	0.09±0.00
大腸	0.14±0.17	3.69±2.23	36.40±9.63	8.87±0.91	1.65±0.23	0.41±0.09	0.13±0.01

放射能分布は%/投与量(平均±標準偏差、n=3)で表示。

(%/dose)

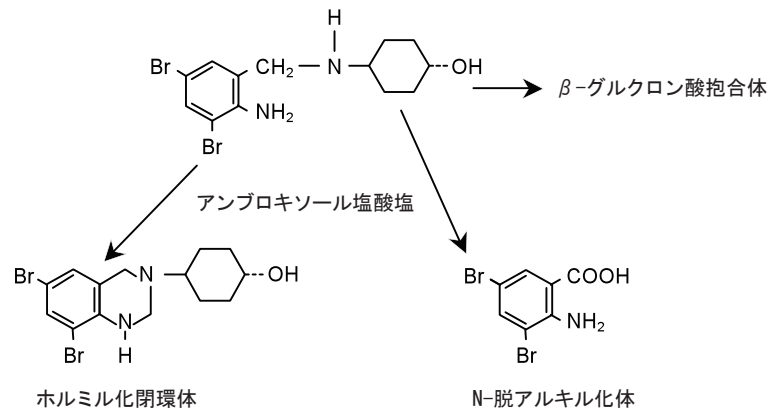
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：健康成人の血漿中では、未変化体、未変化体のβ-グルクロン酸抱合体及び酸化的N-脱アルキル化体が認められ、尿中では主として未変化体のβ-グルクロン酸抱合体が認められた。また、血漿中及び尿中共にホルミル化閉環体が微量検出された^{8)、61)}。なお、小児においても尿中排泄物は成人と同じであった⁷¹⁾。

アンブロキシール塩酸塩の推定代謝経路



(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

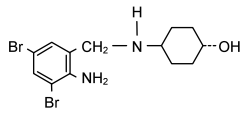
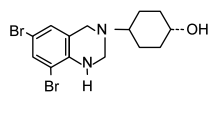
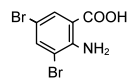
VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

〈参考：ウサギ〉

代謝物の活性の有無：アンブロキシール塩酸塩の主代謝産物について、薬理作用の代表的パラメータと考えられる気道液分泌促進効果を検討した結果は以下のとおりであった。

アンブロキシール塩酸塩及びその主代謝物の気道液分泌促進効果⁷²⁾

薬剤及び構造式	アンブロキシール塩酸塩 	ホルミル化閉環体 	N-脱アルキル化体 
動物 (n数)	ウサギ (6)	ウサギ (6)	ウサギ (6)
投与量(mg/kg) (投与方法)	20 (p.o.)	20 (p.o.)	20 (p.o.)
気道液分泌量 増加率 (観察時間)	+84% (0~2)	+38% (0~2)	-4% (0~2)
	+315% (0~9)	+144% (0~9)	+36% (0~9)

(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

排泄部位：腎臓

(2) 排泄率

《錠》

健康成人11例においてムコソルバン錠投与後72時間までに、尿中へ未変化体及びその抱合体が50~70%、脱アルキル化体が5%排泄された^{8)、61)}。

《小児用シロップ》

小児4例にムコソルバンシロップ0.3mL/kgを投与した際、投与後24時間までに、尿中へ未変化体及びその抱合体は19.1%排泄された⁷¹⁾。

《L錠》

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁸⁾。

<参考>

《Lカプセル》

健康成人においてムコソルバンLカプセル投与後36時間までに、尿中へ未変化体が5.34%排泄された^{66),67)}。

(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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

(解説)

本剤に含まれる成分に対し過敏症の既往歴のある患者について、副作用の再発を防止するため、【禁忌】の項を設定し、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を記載。(厚生労働省医薬局安全対策課「事務連絡」/平成13年2月14日)

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

《錠》

効能・効果が各種疾患の去痰では、承認時及びその後の使用成績調査での安全性評価対象26,340例中138例(0.5%)に160件の副作用が認められた。

主な症状は胃不快感24件(0.09%)、発疹20件(0.08%)、嘔気11件(0.04%)等であり、副作用とされた臨床検査値の変動はなかったが、測定値の変動が見られたものは血圧上昇1件(0.01%)であった。

効能・効果が慢性副鼻腔炎の排膿では、承認時の安全性評価対象142例中7例(4.9%)に7件の副作用が認められた。主な症状は胃不快感1件(0.7%)、胃痛1件(0.7%)、腹痛1件(0.7%)等であり、副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。

《内用液》

承認時及びその後の使用成績調査での安全性評価対象347例中8例(2.3%)に11件の副作用が認められた。

主な症状は嘔気3件(0.9%)、嘔吐2件(0.6%)、腹痛2件(0.6%)等であり、副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。

なお、錠、液、シロップ及びLカプセルを併せた総症例33,196例中副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が報告されたのは221例(0.7%)であり、主な副作用は、胃不快感34件(0.10%)、嘔気27件(0.08%)等の消化器症状で、副作用全体の約60%であった(全剤形共に、承認時及び再審査終了時までの集計)。

《小児用シロップ》

承認時及びその後の使用成績調査での安全性評価対象1,654例中8例(0.5%)に10件の副作用が認められた。

主な症状は下痢2件(0.12%)、嘔吐1件(0.06%)、腹痛1件(0.06%)等であり、副作用とされた臨床検査値の変動はAST(GOT)上昇1件(0.06%)、ALT(GPT)上昇1件(0.06%)等であった。

なお、錠、液、シロップ及びLカプセルを併せた総症例33,196例中副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が報告されたのは221例(0.7%)であり、主な副作用は、胃不快感34件(0.10%)、嘔気27件(0.08%)等の消化器症状で、副作用全体の約60%であった(全剤形共に、承認時及び再審査終了時までの集計)。

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《L錠》

本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁸⁾。

<参考>

《Lカプセル》

承認時及びその後の使用成績調査での安全性評価対象4,713例中60例(1.3%)に69件の副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められた。

主な副作用は、胃不快感9件(0.2%)、嘔気7件(0.2%)等であった。

なお、錠、液、シロップ及びLカプセルを併せた総症例33,196例中副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が報告されたのは221例(0.7%)であり、主な副作用は、胃不快感34件(0.10%)、嘔気27件(0.08%)等の消化器症状で、副作用全体の約60%であった(全剤形共に、承認時及び再審査終了時までの集計)。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明): 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)(頻度不明): 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。

(解説)

1) ショック、アナフィラキシー様症状

国内市販後において、「アナフィラキシーショック」「血圧低下」「顔面腫脹」「呼吸困難」などの症例が集積されたことから記載した。

一般に、アナフィラキシーは初期症状として皮膚のかゆみ、蕁麻疹などの皮膚症状や腹痛、吐き気などの消化器症状などがみられ、呼吸困難などの呼吸器症状や血圧低下などのショック症状が出現してくることもある。異常が認められた場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)

国内市販後において、本剤を含む塩酸アンブプロキソール製剤で皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)の報告があることから記載した。

一般に、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)は初期症状として発熱、食欲不振、全身倦怠感、中央に浮腫を伴った紅斑(赤い発疹)、眼球結膜の充血、口腔粘膜などの痛みを伴った粘膜疹などを認めることがある。皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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	0.1~5%未満	0.1%未満
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

《錠》

副作用発現頻度一覧表

対象 \ 時期	承認時迄の調査	使用成績調査	計
調査施設数	251	2,906	3,157
調査症例数	1,121	25,361	26,482
副作用発現症例数	26	119	145
副作用発現件数	26	141	167
副作用等の発現症例率(%)	2.32	0.47	0.55
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
1. 皮膚・付属器官障害	4 (0.36)	26 (0.10)	30 (0.11)
紅斑	1 (0.09)	1 (0.01)	2 (0.01)
蕁麻疹	0	2 (0.01)	2 (0.01)
そう痒感	1 (0.09)	3 (0.01)	4 (0.02)
蕁麻疹様発疹	0	1 (0.01)	1 (0.01)
発疹	2 (0.18)	19 (0.07)	21 (0.08)
2. 中枢・末梢神経障害	1 (0.09)	10 (0.04)	11 (0.04)
手指振戦	0	3 (0.01)	3 (0.01)
口内しびれ感	0	5 (0.02)	5 (0.02)
上肢しびれ感	1 (0.09)	0	1 (0.01)
手指しびれ	0	3 (0.01)	3 (0.01)
3. 自律神経系障害	0	4 (0.02)	4 (0.02)
血圧上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)
心悸亢進	0	1 (0.01)	1 (0.01)
発赤	0	1 (0.01)	1 (0.01)
眼瞼発赤	0	1 (0.01)	1 (0.01)
4. 聴覚前庭障害	1 (0.09)	1 (0.01)	2 (0.01)
耳閉感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
耳鳴	1 (0.09)	0	1 (0.01)

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

対象	時期	承認時迄の調査	使用成績調査	計
5. 精神障害		0	2 (0.01)	2 (0.01)
	眠気	0	2 (0.01)	2 (0.01)
6. 消化管障害		19 (1.69)	70 (0.28)	89 (0.34)
	嘔気	0	11 (0.04)	11 (0.04)
	悪心	0	6 (0.02)	6 (0.02)
	嘔吐	0	3 (0.01)	3 (0.01)
	下痢	2 (0.18)	8 (0.03)	10 (0.04)
	軟便	1 (0.09)	1 (0.01)	2 (0.01)
	口内炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	口渇	0	2 (0.01)	2 (0.01)
	胸やけ	1 (0.09)	2 (0.01)	3 (0.01)
	食欲不振	0	10 (0.04)	10 (0.04)
	腹痛	1 (0.09)	3 (0.01)	4 (0.02)
	腹部不快感	0	4 (0.02)	4 (0.02)
	胃痛	3 (0.27)	5 (0.02)	8 (0.03)
	胃不快感	8 (0.71)	17 (0.07)	25 (0.09)
	心窩部不快感	0	2 (0.01)	2 (0.01)
	便秘	0	5 (0.02)	5 (0.02)
	腹部膨満感	1 (0.09)	3 (0.01)	4 (0.02)
	胃部膨満感	2 (0.18)	0	2 (0.01)
	胃腸障害	0	3 (0.01)	3 (0.01)
7. 呼吸器系障害		0	3 (0.01)	3 (0.01)
	咽頭異和感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	呼吸困難	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	去痰困難	0	1 (0.01)	1 (0.01)
8. 泌尿器系障害		0	1 (0.01)	1 (0.01)
	排尿障害	0	1 (0.01)	1 (0.01)
9. 一般的全身障害		1 (0.09)	6 (0.02)	7 (0.03)
	顔面浮腫	1 (0.09)	2 (0.01)	3 (0.01)
	胸痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	胸部不快感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	気分不良	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	全身倦怠感	0	2 (0.01)	2 (0.01)

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《内用液》

副作用発生頻度一覧表

対象	時期	承認時迄の調査	使用成績調査	計
調査施設数		25	53	78
調査症例数		155	192	347
副作用発現症例数		6	2	8
副作用発現件数		9	2	11
副作用発現症例率(%)		3.87	1.04	2.31
副作用の種類		副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
1. 皮膚・付属器官障害		1 (0.65)	1 (0.52)	2 (0.58)
	蕁麻疹	0	1 (0.52)	1 (0.29)
	そう痒感	1 (0.65)	0	1 (0.29)
2. 消化管障害		5 (3.22)	1 (0.52)	6 (1.73)
	嘔気	2 (1.29)	1 (0.52)	3 (0.86)
	嘔吐	2 (1.29)	0	2 (0.58)
	腹痛	2 (1.29)	0	2 (0.58)
	下痢	1 (0.65)	0	1 (0.29)
	口角炎	1 (0.65)	0	1 (0.29)

《小児用シロップ》

副作用発生頻度一覧表

対象	時期	承認時迄の調査	使用成績調査	計
調査施設数		14	345	359
調査症例数		229	1,425	1,654
副作用発現症例数		3	5	8
副作用発現件数		4	6	10
副作用発現症例率(%)		1.31	0.35	0.48
副作用の種類		副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
1. 消化管障害		3 (1.31)	2 (0.14)	5 (0.30)
	嘔吐	1 (0.44)	0	1 (0.06)
	下痢	2 (0.87)	0	2 (0.12)
	軟便	0	1 (0.07)	1 (0.06)
	食欲不振	0	1 (0.07)	1 (0.06)
	腹痛	1 (0.44)	0	1 (0.06)
2. 肝臓・胆管系障害		0	1 (0.07)	1 (0.06)
	AST(GOT)上昇	0	1 (0.07)	1 (0.06)
	ALT(GPT)上昇	0	1 (0.07)	1 (0.06)
3. 白血球・網内系障害		0	1 (0.07)	1 (0.06)
	好酸球増多(症)	0	1 (0.07)	1 (0.06)
4. 泌尿器系障害		0	1 (0.07)	1 (0.06)
	蛋白尿	0	1 (0.07)	1 (0.06)

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《L錠》

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁸⁾。

<参考>

《Lカプセル》

副作用発生頻度一覧表^{*}

対象	時期	承認時迄の調査	使用成績調査	計
調査施設数		145	790	931
調査症例数		556	4,157	4,713
副作用発現症例数		16	44	60
副作用発現件数		17	52	69
副作用等の発現症例率(%)		2.88	1.06	1.27
副作用の種類		副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
1. 皮膚・皮膚付属器障害		1 (0.18)	6 (0.14)	7 (0.15)
	発疹	1 (0.18)	3 (0.07)	4 (0.08)
	蕁麻疹様紅斑	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
	そう痒(症)	0 (0.00)	3 (0.07)	3 (0.06)
2. 中枢・末梢神経系障害		1 (0.18)	3 (0.07)	4 (0.08)
	口内しびれ感	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.04)
	上肢しびれ感	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
	手指振戦	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
3. 精神障害		1 (0.18)	2 (0.05)	3 (0.06)
	眠気	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.02)
	不眠症	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
	抑うつ状態	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
4. 消化管障害		6 (1.08)	26 (0.63)	32 (0.68)
	嘔気	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.02)
	悪心	1 (0.18)	5 (0.12)	6 (0.13)
	下痢	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.04)
	口渇	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
	胃膨満	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.04)
	胸やけ	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.04)
	食思不振	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.04)
	舌荒れ	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
	腹痛	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.04)
	胃腸症状	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.02)
	胃不快感	0 (0.00)	9 (0.22)	9 (0.19)
	胃痛	1 (0.18)	2 (0.05)	3 (0.06)
	腹部不快感	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.02)
	便秘	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.04)
	腹部膨満感	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.04)
5. 肝臓・胆管系障害		5 (0.90)	3 (0.07)	8 (0.17)
	肝機能障害	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
	肝機能異常	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
	肝障害	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.04)
	AST(GOT)上昇 ^{注)}	3 (0.54)	0 (0.00)	3 (0.06)
	ALT(GPT)上昇 ^{注)}	4 (0.72)	0 (0.00)	4 (0.08)
6. その他		3 (0.54)	6 (0.14)	9 (0.19)
	苦味	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
	AI-P異常	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.02)
	喀痰排出増加	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.04)
	貧血	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.04)
	白血球減少(症)	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
	発熱	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.02)
	全身倦怠(感)	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)

注)：承認時までの調査においては「AST(GOT)・ALT(GPT)上昇」3例「ALT(GPT)上昇」1例として報告された。

※ 開発及び使用成績調査を共同で実施した『ムコソールLカプセル』のデータを含む。

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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

《錠》

患者背景別副作用発現状況一覧

要因		対象	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率(%)
性別		男	14,301	52	58	0.36
		女	11,052	67	83	0.61
		未記載	8	0	0	0
患者年齢(歳)		～6	206	0	0	0
		7～15	684	1	1	0.15
		16～20	489	1	2	0.20
		21～30	1,698	5	6	0.29
		31～40	2,772	9	13	0.32
		41～50	3,275	19	21	0.58
		51～60	4,790	27	30	0.56
		61～70	5,724	29	34	0.51
		71～	5,697	28	34	0.49
		未記載	26	0	0	0
入院・外来別		入院	4,777	24	29	0.50
		外来	20,164	92	109	0.46
		入院⇔外来	163	1	1	0.61
		未記載	257	2	2	0.78
罹病期間		～7日	1,674	5	5	0.30
		8～14日	537	0	0	0
		15～30日	342	1	1	0.29
		1～3ヵ月未満	1,654	6	8	0.36
		3～6ヵ月未満	1,168	5	6	0.43
		6ヵ月～1年未満	1,298	6	7	0.46
		1～3年未満	3,196	18	23	0.56
		3年～	7,396	51	58	0.69
		不明、未記載	8,096	27	33	0.33

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《錠》

患者背景別副作用発現状況一覧

要因		対象	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率 (%)
使用理由 (その1)	慢性気管支炎(合併症なし)		5,637	23	29	0.41
	気管支拡張症(合併症なし)		1,051	3	5	0.29
	肺結核(合併症なし)		397	3	4	0.76
	塵肺症(合併症なし)		93	1	1	1.08
	手術後の喀痰咯出困難(合併症なし)		764	1	1	0.13
	急性気管支炎(合併症なし)		3,054	6	7	0.20
	気管支喘息(合併症なし)		793	3	3	0.38
使用理由 (その2)	慢性気管支炎	合併症なし	5,637	23	29	0.41
		合併症あり	7,035	43	51	0.61
	気管支拡張症	合併症なし	1,051	3	5	0.29
		合併症あり	1,851	8	12	0.43
	肺結核	合併症なし	397	3	4	0.76
		合併症あり	590	6	6	1.02
	塵肺症	合併症なし	93	1	1	1.08
		合併症あり	211	1	1	0.47
	手術後の喀痰咯出困難	合併症なし	764	1	1	0.13
		合併症あり	468	7	9	1.50
	急性気管支炎	合併症なし	3,054	6	7	0.20
		合併症あり	878	2	2	0.23
	気管支喘息	合併症なし	793	3	3	0.38
		合併症あり	391	0	0	0

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《錠》

患者背景別副作用発現状況一覧

要因		対象	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率 (%)
患者年齢別最大1日用量 (mg)	～15歳	～15	80	0	0	0
		16～30	191	0	0	0
		31～45	577	1	1	0.17
		46～60	21	0	0	0
		61～90	20	0	0	0
		91～	0	0	0	—
		不明	1	0	0	0
		小計	890	1	1	0.11
	16～60歳	～15	10	0	0	0
		16～30	70	2	2	2.86
		31～45	10,317	47	56	0.46
		46～60	347	1	1	0.29
		61～90	2,268	11	13	0.49
		91～	11	0	0	0
		不明	1	0	0	0
		小計	13,024	61	72	0.47
	61歳～	～15	12	0	0	0
		16～30	86	0	0	0
		31～45	9,170	41	51	0.45
		46～60	251	2	2	0.80
		61～90	1,884	14	15	0.74
		91～	18	0	0	0
		小計	11,421	57	68	0.50
	不明	～15	4	0	0	0
		16～30	0	0	0	—
		31～45	16	0	0	0
		46～60	0	0	0	—
		61～90	6	0	0	0
91～		0	0	0	—	
小計		26	0	0	0	
合計	～15	106	0	0	0	
	16～30	347	2	2	0.58	
	31～45	20,080	89	108	0.44	
	46～60	619	3	3	0.48	
	61～90	4,178	25	28	0.60	
	91～	29	0	0	0	
	不明	2	0	0	0	
	小計	25,361	119	141	0.47	

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《錠》

患者背景別副作用発現状況一覧

要因		対象	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率 (%)
患者年齢別総投与量 (mg)	～15歳	～315	889	1	1	0.11
		316～630	425	0	0	0
		631～1,260	216	0	0	0
		1,261～3,780	96	0	0	0
		3,781～	22	0	0	0
		不明	1	0	0	0
		小計	890	1	1	0.11
	16～60歳	～315	13,022	38	46	0.29
		316～630	10,024	13	14	0.13
		631～1,260	6,919	6	7	0.09
		1,261～3,780	4,158	2	2	0.05
		3,781～	1,180	2	3	0.17
		不明	2	0	0	0
		小計	13,024	61	72	0.47
	61歳～	～315	11,419	29	37	0.25
		316～630	10,416	9	9	0.09
		631～1,260	8,722	9	11	0.10
		1,261～3,780	6,279	5	6	0.08
		3,781～	2,148	5	5	0.23
		不明	2	0	0	0
		小計	11,421	57	68	0.50
	不明	～315	26	0	0	0
		316～630	21	0	0	0
		631～1,260	15	0	0	0
		1,261～3,780	10	0	0	0
3,781～		4	0	0	0	
不明		0	0	0	—	
小計		26	0	0	0	
合計	～315	25,356	68	84	0.27	
	316～630	20,886	22	23	0.11	
	631～1,260	15,872	15	18	0.09	
	1,261～3,780	10,543	7	8	0.07	
	3,781～	3,354	7	8	0.21	
	不明	5	0	0	0	
	小計	25,361	119	141	0.47	

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《錠》

患者背景別副作用発現状況一覧

要因		対象	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率 (%)
使用期間 (日)	1~7		25,358	71	86	0.28
	8~14		20,238	19	19	0.09
	15~28		14,931	15	18	0.10
	29~84		9,481	9	12	0.09
	85~168		2,872	5	6	0.17
	169~		989	0	0	0
	不明		3	0	0	0
併用薬剤 の有無	なし		2,311	10	13	0.43
	あり		23,043	109	128	0.47
	未記載		7	0	0	0
併用薬剤の 種類	抗ヒスタミン剤	あり	700	4	4	0.57
		なし	22,343	105	124	0.47
	鎮咳去痰剤	あり	14,085	66	75	0.47
		なし	8,957	43	53	0.48
	酵素製剤	あり	7,192	21	25	0.29
		なし	15,851	88	103	0.56
	抗生物質・化学療法剤	あり	9,481	40	45	0.42
		なし	13,562	69	83	0.51
合併症の 有無	なし		16,145	58	69	0.36
	あり		9,144	61	72	0.67
	不明		72	0	0	0
合併症の 種類	血液疾患	あり	130	2	5	1.54
		なし	9,088	59	67	0.65
	肝疾患	あり	446	7	7	1.57
		なし	8,772	54	65	0.62
	腎疾患	あり	279	0	0	0
		なし	8,939	61	72	0.68
	心・血管系疾患	あり	4,178	30	36	0.72
		なし	5,040	31	36	0.62
	呼吸器疾患	あり	1,966	10	11	0.51
		なし	7,252	51	61	0.70
重症度別	きわめて軽症		1,272	3	4	0.24
	軽症		9,771	45	55	0.46
	中等症		9,669	41	47	0.42
	重症		785	1	1	0.13
	未記載		3,864	29	34	0.75
総症例			25,361	119	141	0.47

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《内用液》

患者背景別副作用発現状況一覧

対象		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率(%)
要因					
性別	男	99	2	2	2.02
	女	93	0	0	0
患者年齢(歳)	～6	36	0	0	0
	7～15	6	0	0	0
	16～20	2	0	0	0
	21～30	12	0	0	0
	31～40	6	0	0	0
	41～50	9	0	0	0
	51～60	15	0	0	0
	61～70	43	1	1	2.33
	71～	63	1	1	1.59
入院・外来別	入院	58	0	0	0
	外来	121	2	2	1.65
	入院⇔外来	13	0	0	0
罹病期間	～7日	74	1	1	1.35
	8～14日	0	0	0	—
	15～30日	0	0	0	—
	1～3ヵ月未満	8	0	0	0
	3～6ヵ月未満	5	0	0	0
	6ヵ月～1年未満	11	0	0	0
	1～3年未満	23	1	1	4.35
	3年～	50	0	0	0
	不明、未記載	21	0	0	0

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《内用液》

患者背景別副作用発現状況一覧

要因		対象	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率 (%)
使用理由 (その1)	急性気管支炎(合併症なし)		51	0	0	0
	気管支喘息(合併症なし)		10	0	0	0
	慢性気管支炎(合併症なし)		8	0	0	0
	気管支拡張症(合併症なし)		5	0	0	0
	肺結核(合併症なし)		1	0	0	0
	塵肺症(合併症なし)		0	0	0	—
	手術後の喀痰喀出困難(合併症なし)		6	0	0	0
使用理由 (その2)	急性気管支炎	合併症なし	51	0	0	0
		合併症あり	30	1	1	3.33
	気管支喘息	合併症なし	10	0	0	0
		合併症あり	21	0	0	0
	慢性気管支炎	合併症なし	8	0	0	0
		合併症あり	51	1	1	1.96
	気管支拡張症	合併症なし	5	0	0	0
		合併症あり	12	0	0	0
	肺結核	合併症なし	1	0	0	0
		合併症あり	7	0	0	0
	塵肺症	合併症なし	0	0	0	—
		合併症あり	1	0	0	0
	手術後の喀痰喀出困難	合併症なし	6	0	0	0
		合併症あり	4	0	0	0

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《内用液》

患者背景別副作用発現状況一覧

要因		対象	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率 (%)
患者年齢別最大1日用量 (mg)	～15歳	～15	24	0	0	0
		16～30	14	0	0	0
		31～45	4	0	0	0
		46～60	0	0	0	—
		61～90	0	0	0	—
		91～	0	0	0	—
		小計	42	0	0	0
	16～60歳	～15	0	0	0	—
		16～30	2	0	0	0
		31～45	42	0	0	0
		46～60	0	0	0	—
		61～90	0	0	0	—
		91～	0	0	0	—
		小計	44	0	0	0
	61歳～	～15	1	0	0	0
		16～30	7	0	0	0
		31～45	94	2	2	2.13
		46～60	1	0	0	0
		61～90	3	0	0	0
		91～	0	0	0	—
		小計	106	2	2	1.89
	合計	～15	25	0	0	0
		16～30	23	0	0	0
		31～45	140	2	2	1.43
46～60		1	0	0	0	
61～90		3	0	0	0	
91～		0	0	0	—	
小計		192	2	2	1.04	

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《内用液》

患者背景別副作用発現状況一覧

要因		対象	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率 (%)
患者年齢別総投与量 (mg)	~15歳	~315	42	0	0	0
		316~630	3	0	0	0
		631~1,260	2	0	0	0
		1,261~3,780	2	0	0	0
		3,781~	1	0	0	0
		小計	42	0	0	0
	16~60歳	~315	44	0	0	0
		316~630	24	0	0	0
		631~1,260	17	0	0	0
		1,261~3,780	9	0	0	0
		3,781~	3	0	0	0
		小計	44	0	0	0
	61歳~	~315	106	2	2	1.89
		316~630	87	0	0	0
		631~1,260	73	0	0	0
		1,261~3,780	48	0	0	0
3,781~		17	0	0	0	
小計		106	2	2	1.89	
合計	~315	192	2	2	1.04	
	316~630	114	0	0	0	
	631~1,260	92	0	0	0	
	1,261~3,780	59	0	0	0	
	3,781~	21	0	0	0	
	小計	192	2	2	1.04	
使用期間 (日)	1~7		192	2	2	1.04
	8~14		141	0	0	0
	15~28		96	0	0	0
	29~84		61	0	0	0
	85~168		20	0	0	0
	169~		5	0	0	0
	小計		192	2	2	1.04

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《内用液》

患者背景別副作用発現状況一覧

要因		対象	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率 (%)
併用薬剤 の有無	なし		9	0	0	0
	あり		183	2	2	1.09
併用薬剤の 種類	抗ヒスタミン剤	あり	29	0	0	0
		なし	154	2	2	1.30
	鎮咳去痰剤	あり	146	2	2	1.37
		なし	37	0	0	0
	酵素製剤	あり	26	0	0	0
		なし	157	2	2	1.27
	抗生物質・化学療法剤	あり	77	0	0	0
		なし	106	2	2	1.89
合併症の 有無	なし		87	0	0	0
	あり		105	2	2	1.90
合併症の 種類	血液疾患	あり	5	0	0	0
		なし	100	2	2	2.00
	肝疾患	あり	5	0	0	0
		なし	100	2	2	2.00
	腎疾患	あり	6	0	0	0
		なし	99	2	2	2.02
	心・血管系疾患	あり	48	2	2	4.17
		なし	57	0	0	0
	呼吸器疾患	あり	23	0	0	0
		なし	82	2	2	2.44
重症度別	きわめて軽症		4	0	0	0
	軽症		65	1	1	1.54
	中等症		92	1	1	1.09
	重症		11	0	0	0
	未記載		20	0	0	0
総症例			192	2	2	1.04

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

《L錠》

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁸⁾。

＜参考＞

《Lカプセル》

患者背景別副作用発現状況一覧

要因		対象	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率(%)
性別	男		358	10	11	2.8
	女		198	6	6	3.0
患者年齢 (歳)	16～29		27	2	2	7.4
	30～39		33	0	0	—
	40～49		60	3	3	5.0
	50～59		112	3	3	2.7
	60～69		163	5	5	3.1
	70～79		127	3	4	2.4
	80～88		34	0	0	—
	65未満 65以上		311 245	10 6	10 7	3.2 2.4
入院・外来別	入院		184	3	3	1.6
	外来		367	13	14	3.5
	入院→外来		4	0	0	—
	外来→入院		1	0	0	—
罹病期間 (年)	5未満		224	6	6	2.7
	5～10未満		113	5	6	4.4
	10以上		146	5	5	3.4
	不明		73	0	0	—
使用理由	急性気管支炎		63	2	2	3.2
	気管支喘息		70	4	4	5.7
	慢性気管支炎		185	4	4	2.2
	気管支拡張症		41	0	0	—
	肺結核		65	1	2	1.5
	塵肺症		54	4	4	7.4
	手術後の喀痰咯出困難		44	0	0	—
	その他		34	1	1	2.9
喀痰咯出 困難の程度	軽症		186	6	6	3.2
	中等症		324	10	11	3.1
	重症		46	0	0	—
投与量(mg/日)	申請用量未満	22.5	23	0	0	—
	申請用量	45	510	15	16	2.9
	申請用量超	90	23	1	1	4.3
投与期間(週)	1未満		25	2	3	8.0
	1～2		516	14	14	2.7
	3～26		15	0	0	—
併用薬	なし		57	2	3	3.5
	あり		499	14	14	2.8
	抗菌薬		228	4	4	1.8
	輸液		67	1	1	1.5
	気管支拡張薬 鎮咳薬		265 56	10 2	10 2	3.8 3.6
合併症	なし		263	8	9	3.0
	あり		293	8	8	2.7
合計			556	16	17	2.9

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照。

9. 高齢者への投与

《錠・内用液》

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

《L錠》

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。

(解説)

一般に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下していることから設定した。また、徐放性製剤であるL錠は、1錠中に有効成分(アムプロキソール塩酸塩として)を45mg含有する剤形のため、減量が必要な場合には有効成分含量が1錠中15mgである錠、又は用量調整が可能な内用液を使用することとした。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

《錠・内用液・L錠》

- (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。]

《小児用シロップ・小児用DS1.5%》

本剤は小児用製剤である。

- (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。]

(解説)

- (1) 妊婦に対する臨床試験を実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性が確立していないため設定した。
- (2) 「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (3) 乳汁への移行性」の項参照。

11. 小児等への投与

《小児用シロップ・小児用DS1.5%》

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない。

(解説)

本剤は、低出生体重児及び新生児に対する臨床試験を実施しておらず、安全性が確立していないため設定した。

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

《錠》

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。]

(解説)

本剤にはPress Through Package(以下PTP)包装の仕様があるので、日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTPの誤飲対策について」に従い設定した。

《小児用シロップ》

調製時

抗生物質を含有するシロップ用細粒との混合により、外観(色、にごり)変化の起こることがあるので、これらの薬剤との併用を必要とする場合には別々に投与すること。

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

本剤と抗生物質を含有するシロップ用細粒との配合変化試験において、配合直後に色調変化及び濁りが認められたことから、併用を必要とする場合には別々に投与することとした。

《L錠》

- (1) 服用時：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。[割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、薬物動態が変わるおそれがある。]
- (2) 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。]

(解説)

- (1) 徐放錠の注意喚起として設定した。
- (2) 本剤にはPress Through Package(以下PTP)包装の仕様があるので、日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTPの誤飲対策について」に従い設定した。

15. その他の注意

《L錠》

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。

(解説)

ムコソルバンLカプセルを1日1回夕食後服用時では、翌朝の血漿中未変化体濃度は、1日3回ムコソルバン錠を投与した場合と比較し有意に高いことが示された⁶⁷⁾。また、早朝覚醒時の喀痰喀出困難な患者にはムコソルバンLカプセルの夕食後服用がムコソルバン錠1日3回服用より有意に有用性が高いことが確認された⁴⁾。慢性呼吸器疾患患者や気管支喘息患者のなかには睡眠中に粘液線毛クリアランスの低下により早朝覚醒時に痰の喀出困難に伴い苦痛を訴える患者が多く、これらの試験の結果から、ムコソルバンLカプセルを夕食後1回服用することが有用であることが認められた。ムコソルバンL錠は、ムコソルバンLカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得していることから、同様に設定した。

16. その他

該当しない

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

1) 中枢神経に及ぼす影響⁷³⁾

自発運動抑制作用が認められたが、メタンフェタミン誘発興奮、正常体温、運動協調性、ペントバルビタールによる睡眠延長に対して影響を及ぼさなかったことから、中枢抑制作用はないと考えられた(マウス 500mg/kg p.o.)。

電気刺激及びペンテトラゾール誘発の強直性痙攣を間代性痙攣のみに移行させたが、ストリキニーネ誘発痙攣を抑制しないこと、トレモリンによる振戦を消失させないこと、条件回避反応に影響しないこと、自発脳波及び脊髄反射に変化を与えないことから、中枢神経系に特異な作用は示さないと考えられた(マウス 500mg/kg p.o.)。

2) 呼吸循環器系に及ぼす影響⁷⁴⁾

呼吸、血圧、心拍数及び心電図に対し、著明な影響は認められなかった(イヌ 10mg/kg i.v.)。冠状動脈血流量を用量相関的に増加させたが、パパペリンの1/5程度であった(イヌ 0.08~10mg i.a.)。

摘出心房に対し、濃度相関的に律動性収縮及び収縮力の抑制作用が認められ、これは本剤の局所麻酔作用によるものと考えられた(モルモット 1~100 μ g/mL)。

以上の結果から、呼吸循環器系にはほとんど影響しないものと考えられた。

3) 消化器系に対する影響⁷⁴⁾

腸管の炭末輸送には影響が認められず、また、胃粘膜に対しても影響は認められなかった(ラット 500mg/kg p.o.)。

4) 自律神経系に対する影響^{73)、74)}

交感神経刺激による瞬膜収縮に影響せず(ネコ 10mg/kg i.v.)、各種血圧作動薬との相互作用も認められなかった(イヌ 10mg/kg i.v.)。

摘出回腸に対し、アセチルコリン、ヒスタミンによる収縮を濃度相関性に抑制したが、この作用はパパペリンの約1/3であった(モルモット 10⁻⁵g/mL)。

以上の結果から、自律神経系にはほとんど影響しないものと考えられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

5) 生殖器系に対する影響⁷³⁾

摘出子宮の自発運動及びオキシトシンによる収縮を抑制し(ラット 3×10^{-5} g/mL)、生体位子宮の自発運動を亢進したが(ウサギ 10mg/kg i.v.)、これらの作用は弱く、かつ高濃度用量で得られた反応であったことから、非特異的な作用であると考えられた。

6) 血液に及ぼす影響⁷³⁾

血液成分、溶血作用、血液凝固線溶系に対する影響は認められなかった(ウサギ 100mg/kg p.o.)。

7) その他^{73)、74)}

唾液腺分泌に対する影響は認められず(イヌ 10mg/kg i.v.)、胃液分泌に対しては胃液分泌量及び酸分泌の抑制が認められた(ラット 500mg/kg 十二指腸内投与)。

胆汁分泌に対し、用量相関的な亢進作用を示したが、胆汁成分に変化は認められなかった(ラット20～500mg/kg p.o.)。

Na⁺排出に伴う利尿作用が認められたが、K⁺排出に影響は認められなかった(ラット 500mg/kg p.o.)。

血糖値増加作用が認められたが、肝グリコーゲン値に対しては有意な影響をもたらさなかった(ラット 500mg/kg p.o.)。

局所麻酔作用(モルモット 10^{-3} g/mL以上)及び局所刺激作用(モルモット 3×10^{-4} g/mL)が認められた。

(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

急性毒性試験(LD₅₀値)⁷⁵⁾

(mg/kg)

投与経路	動物性	マウス(ICR系9週齢)		ラット(SD系8週齢)	
		♂	♀	♂	♀
経口		2,380	3,050	8,900	10,000
皮下		1,300	1,100	1,500	1,870
腹腔内		375	370	262	285

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラット(♂・♀)にアンブロキシソール塩酸塩10、50、250、1,250及び2,500mg/kgを3ヵ月間経口投与した試験では、250mg/kg以下の投与量で特に異常は認められなかった⁷⁶⁾。

2) 慢性毒性

ラット(♂・♀)にアンブロキシソール塩酸塩10、50及び250mg/kgを12ヵ月間経口投与した試験では、50mg/kg以下の投与量で特に異常は認められなかった⁷⁷⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前・妊娠初期⁷⁸⁾、胎仔器官形成期⁷⁹⁾に経口投与した試験では、500mg/kg以下の投与量で特に異常は認められなかった。周産期及び授乳期に経口投与した試験では、50mg/kg以下の投与量で特に異常は認められなかった⁸⁰⁾。またウサギを用いた胎仔器官形成期⁷⁹⁾に経口投与した試験では、40mg/kg以下の投与量で特に異常は認められず、催奇形性も認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットを用いてアンブロキシソール塩酸塩の抗原性試験を全身性アナフィラキシー試験、Schultz-Dale反応、PCA反応及び沈降反応について実施したが、すべて陰性であった。

これらのことからアンブロキシソール塩酸塩には抗原性はないものと結論された⁸¹⁾。

2) 局所刺激作用

非常に弱い局所麻酔作用及び局所刺激作用を有する⁷³⁾。

3) 突然変異原性試験

アンブロキシソール塩酸塩及び代謝物であるN-脱アルキル化体及びホルミル化体について微生物を用いてAmes試験及びRec-assayにより検討したが、突然変異原性は認められなかった⁸²⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ムコソルバン®錠15mg、ムコソルバン®内用液0.75%、
小児用ムコソルバン®シロップ0.3%、小児用ムコソルバン®DS1.5%、
ムコソルバン®L錠45mg : 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

《錠・小児用シロップ・小児用DS1.5%・L錠》：製造後3年(外箱に表示)

《内用液》：製造後3年6ヵ月(外箱に表示)

3. 貯法・保存条件

《錠・内用液・小児用シロップ》：遮光した気密容器にて室温保存

《小児用DS1.5%》：遮光した気密容器にて室温保存、開封後湿気に注意

《L錠》：気密容器にて室温保存

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

《小児用DS1.5%》

開封後湿気に注意

《小児用シロップ》

本剤は、低温下で添加物の結晶が析出することがあるので、保管に際しては注意すること。

《L錠》

安定性試験：最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、36ヵ月)、加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であった⁷⁾。

(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)

《錠・L錠》

「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

《内用液・小児用シロップ・小児用DS1.5%》

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

《小児用シロップ》

「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

《錠》

PTP : 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)、
2,100錠(21錠×100)、3,000錠(10錠×300)

瓶 : 1,000錠(褐色ガラス瓶入り)

《内用液》

40mL、250mL(褐色ガラス瓶入り)

《小児用シロップ》

500mL(褐色ガラス瓶入り)

《小児用DS1.5%》

100g、500g(プラスチック製瓶入り)

《L錠》

PTP : 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

瓶 : 300錠(プラスチック製瓶入り)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

《錠》

PTP包装

ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔

瓶包装(褐色ガラス瓶)

瓶 : ガラス

キャップ : 金属

《内用液》

瓶包装(褐色ガラス瓶)

瓶 : ガラス

キャップ : ポリプロピレン製

《小児用シロップ》

瓶包装(褐色ガラス瓶)

瓶 : ガラス

キャップ : ポリプロピレン製

《小児用DS1.5%》

プラスチック製瓶包装

瓶 : 高密度ポリエチレン

キャップ : 高密度ポリエチレン

《L錠》

PTP包装

ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔

瓶包装

瓶 : 高密度ポリエチレン

キャップ : ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

《錠》

ムコサル錠15mg、ムコブリン錠15mg、アムプロキシソール塩酸塩錠15mg (各社)

《内用液》

アムプロキシソール塩酸塩内用液0.75% (各社)

《L錠》

アムプロキシソール塩酸塩徐放OD錠45mg (各社)

《小児用シロップ》

アムプロキシソール塩酸塩シロップ小児用0.3% (各社)

《小児用DS1.5%》

ムコサルドライシロップ1.5%、アムプロキシソール塩酸塩DS小児用1.5% (各社)

<参考>

《Lカプセル》 ムコソレートLカプセル45、アムプロキシソール塩酸塩Lカプセル45mg (各社)

《DS》 アムプロキシソール塩酸塩DS3% (各社)

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

《錠》

1983年5月27日 15800AMY00046000 (ムコソルバン錠として)

2009年5月28日 22100AMX00834000 (ムコソルバン錠15mgとして)

《内用液》

1987年8月3日 16200AMZ01146000 (ムコソルバン液として)

2009年6月29日 22100AMX01491000 (ムコソルバン内用液0.75%として)

《小児用シロップ》

1989年6月30日 20100AMZ00339000 (ムコソルバンシロップとして)

2009年6月29日 22100AMX01490000 (小児用ムコソルバンシロップ0.3%として)

《小児用DS1.5%》

1999年9月7日 (ムコソルバンドライシロップとして)

2003年6月10日 21500AMZ00432000 (小児用ムコソルバンDS1.5%として)

X. 管理的事項に関する項目

《L錠》

2015年2月16日 22700AMX00348000 (ムコソルバンL錠45mgとして)

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁸⁾。

<参考>

《Lカプセル》

1996年7月10日 20800AMZ00763000(ムコソルバンLカプセルとして)

2009年6月26日 22100AMX01303000(ムコソルバンLカプセル45mgとして)

11. 薬価基準収載年月日

《錠》

1984年3月17日 (ムコソルバン錠として)

2009年9月25日 (ムコソルバン錠15mgとして)

《内用液》

1988年6月3日 (ムコソルバン液として)

2009年9月25日 (ムコソルバン内用液0.75%として)

《小児用シロップ》

1989年8月25日 (ムコソルバンシロップとして)

2009年9月25日 (小児用ムコソルバンシロップ0.3%として)

《小児用DS1.5%》

2000年7月7日 (ムコソルバンドライシロップとして)

2004年7月9日 (小児用ムコソルバンDS1.5%として)

《L錠》

2015年6月19日 (ムコソルバンL錠45mgとして)

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

《錠》

効能又は効果追加 : 1986年2月13日 急性気管支炎、気管支喘息の去痰

1993年3月3日 慢性副鼻腔炎の排膿

《内用液》

効能又は効果追加 : 2002年12月17日 慢性副鼻腔炎の排膿

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月

《錠》 : 1991年3月
 《内用液》 : 1991年3月
 《小児用シロップ》 : 1994年9月

＜参考＞

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁸⁾。

《Lカプセル》 : 2004年9月

内容 : 医薬品医療機器法(昭和35年法律第145号)第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

《錠・内用液》 : 6年間(1991年3月6日再審査結果通知)
 《小児用シロップ》 : 4年間(1994年9月8日再審査結果通知)

＜参考＞

ムコソルバンL錠は、Lカプセルとの生物学的同等性が認められ、剤形追加医薬品として承認を取得している⁶⁸⁾。

《Lカプセル》 : 4年間(2004年9月9日再審査結果通知)

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
ムコソルバン [®] 錠15mg	103895802	2239001F1696	620389501
ムコソルバン [®] 内用液0.75%	103912202	2239001S1112	620391201
小児用ムコソルバン [®] シロップ0.3%	103901602	2239001Q1166	620390101
小児用ムコソルバン [®] DS1.5%	112684601	2239001R1072	620002047
ムコソルバン [®] L錠45mg	124046701	2239001G2027	622404601

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 長岡 滋: 臨床喀痰学(ライフ・サイエンス出版), 1984: 27-40.
- 2) 長門 宏ほか: 薬理と治療 1981; 9(5): 2067-2073.
- 3) 長浜文雄ほか: 薬理と治療 1981; 9(5): 2091-2104.
- 4) 長岡 滋ほか: Therapeutic Research 1993; 14(2): 617-646.
- 5) 金 春順ほか: 薬理と治療 1991; 19(6): 2151-2158.
- 6) 大橋淑宏ほか: 薬理と治療 1991; 19(6): 2159-2167.
- 7) 社内報告: ムコソルバンL錠45mgの安定性試験 2016.
- 8) 関 隆ほか: 臨床薬理 1977; 8(1): 25-31.
- 9) 長野 準ほか: 薬理と治療 1980; 8(12): 4831-4846.
- 10) 長岡 滋ほか: 薬理と治療 1987; 15(1): 381-394.
- 11) 三河春樹ほか: 薬理と治療 1987; 15(6): 2679-2689.
- 12) 三浦一樹ほか: 基礎と臨床 1992; 26(6): 2589-2602.
- 13) 長野 準ほか: 臨牀と研究 1982; 59(2): 583-599.
- 14) 長野 準ほか: 臨牀と研究 1982; 59(1): 262-276.
- 15) 長野 準ほか: 薬理と治療 1980; 8(12): 4859-4875.
- 16) 滝島 任ほか: 薬理と治療 1981; 9(1): 211-223.
- 17) 長岡 滋ほか: 薬理と治療 1981; 9(1): 225-246.
- 18) 塩田憲三ほか: 薬理と治療 1981; 9(1): 247-263.
- 19) 西本幸男ほか: 薬理と治療 1981; 9(1): 265-276.
- 20) 伊藤和彦ほか: 薬理と治療 1981; 9(1): 277-290.
- 21) 大山 勝ほか: 薬理と治療 1989; 17(8): 3977-3994.
- 22) 大山 勝ほか: 耳鼻臨床 1989; 82(11): 1649-1665.
- 23) 三河春樹ほか: 薬理と治療 1987; 15(6): 2691-2700.
- 24) 長岡 滋ほか: 薬理と治療 1993; 21(2): 473-491.
- 25) 原澤道美ほか: Therapeutic Research 1993; 14(1): 311-335.
- 26) 長浜文雄ほか: 薬理と治療 1981; 9(1): 189-199.
- 27) 長岡 滋ほか: 薬理と治療 1981; 9(1): 201-209.
- 28) 斉藤健一ほか: 薬理と治療 1981; 9(5): 2055-2065.
- 29) 佐川弥之助ほか: 薬理と治療 1981; 9(5): 2075-2090.
- 30) 中神和清ほか: 薬理と治療 1984; 12(9): 4225-4233.
- 31) 宮地直丸ほか: 薬理と治療 1984; 12(9): 4235-4247.
- 32) 三井健司: 薬理と治療 1984; 12(9): 4249-4258.
- 33) 佐藤篤彦ほか: 薬理と治療 1984; 12(9): 4259-4272.
- 34) 三浦一樹ほか: 薬理と治療 1984; 12(10): 4735-4747.
- 35) 大原守弘ほか: 薬理と治療 1984; 12(10): 4749-4760.
- 36) 中島宏昭ほか: 薬理と治療 1984; 12(10): 4761-4771.

- 37) 森下哲也ほか:薬理と治療 1984; 12(10): 4773-4783.
- 38) 佐川弥之助ほか:薬理と治療 1987; 15(1): 395-405.
- 39) 下方 薫ほか:薬理と治療 1987; 15(2): 897-907.
- 40) 佐藤篤彦ほか:薬理と治療 1987; 15(2): 909-921.
- 41) 中川正清ほか:薬理と治療 1987; 15(2): 923-932.
- 42) 正木拓朗ほか:薬理と治療 1987; 15(6): 2701-2710.
- 43) 渡辺豊彦ほか:薬理と治療 1987; 15(6): 2711-2721.
- 44) 田村昌士ほか:薬理と治療 1992; 20(9): 3705-3714.
- 45) 坂牧純夫ほか:薬理と治療 1993; 21(1): 213-228.
- 46) 足立 満ほか:薬理と治療 1993; 21(1): 229-239.
- 47) 保澤総一郎ほか:Therapeutic Research 1993; 14(2): 647-655.
- 48) 桜井 宏ほか:基礎と臨床 1992; 26(14): 5515-5523.
- 49) 石岡伸一ほか:Therapeutic Research 1993; 14(2): 657-667.
- 50) 三品陸人ほか:基礎と臨床 1992; 26(14): 5505-5514.
- 51) 中嶋俊一ほか:薬理と治療 1993; 21(2): 493-504.
- 52) 寺田 康ほか:基礎と臨床 1992; 26(14): 5525-5538.
- 53) 垣内成泰ほか:基礎と臨床 1992; 26(14): 5539-5551.
- 54) 加瀬佳年ほか:熊本大学薬学部研究報告 1980.
- 55) 長岡 滋ほか:薬理と治療 1981; 9(5): 1845-1854.
- 56) 社内報告:肺表面活性物質の分泌促進作用(ラット) 1981.
- 57) 社内報告:肺表面活性物質の分泌促進作用(ラット、用量相関性) 1981.
- 58) 千田勝一ほか:薬理と治療 1981; 9(2): 483-486.
- 59) Curti PC: Pneumonologie 1972; 147(1): 62-74.
- 60) 佐藤篤彦ほか:Prog Med 1993; 13(6): 1231-1236.
- 61) 松村理一郎ほか:ベーリンガーインゲルハイム日本薬理学研究所報告 1981.
- 62) 宮崎三弘ほか:筑波大学他報告 1985.
- 63) 宮崎三弘ほか:筑波大学他報告 1985.
- 64) 馬場 実ほか:同愛記念病院他報告 1987.
- 65) 長倉明人ほか:日本ベーリンガーインゲルハイム(株)川西医薬研究所報告(未発表) 1996.
- 66) 社内報告:薬物動態(健康成人、朝食後単回投与) 1989.
- 67) 社内報告:薬物動態(健康成人、夕食後単回投与) 1990.
- 68) 慶松元興ほか:新薬と臨牀 2014; 63(12): 1964-1980.
- 69) 社内報告:薬物動態(健康成人、連続投与) 1990.
- 70) 久保順嗣ほか:医薬品研究 1981; 12(1): 237-245.
- 71) 松村理一郎ほか:日本ベーリンガーインゲルハイム(株)川西医薬研究所報告 1988.
- 72) 宮田 健ほか:熊本大学薬学部報告 1982.
- 73) 齊藤典之ほか:医薬品研究 1981; 12(1): 191-211.
- 74) 岡宮芳明ほか:医薬品研究 1981; 12(1): 212-230.

- 75) 恒成靖生ほか: 応用薬理 1981; 21(2): 281-302.
- 76) 和田 博ほか: 医薬品研究 1981; 12(1): 273-302.
- 77) 和田 博ほか: 医薬品研究 1981; 12(1): 337-357.
- 78) 松沢景子ほか: 医薬品研究 1981; 12(1): 358-370.
- 79) Iida Hほか: 応用薬理 1981; 21(2): 271-279.
- 80) 松沢景子ほか: 医薬品研究 1981; 12(1): 371-387.
- 81) 小森谷恵司ほか: 帝人(株)生物医学研究所報告 1981.
- 82) 鈴木洋二ほか: 帝人(株)生物医学研究所報告 1981.

2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

剤形	効能・効果	用法・用量
錠	1. 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. 慢性副鼻腔炎の排膿	通常、成人には1回1錠(アムプロキシソール塩酸塩として15.0mg)を1日3回経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。
内用液		通常、成人には1回2mL(アムプロキシソール塩酸塩として15.0mg)を1日3回経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。
小児用シロップ	下記疾患の去痰 急性気管支炎、気管支喘息	通常、幼・小児に1回0.3mL/kg(アムプロキシソール塩酸塩として0.9mg/kg)を3回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。
小児用DS1.5%		通常、幼・小児に1日0.06g/kg(アムプロキシソール塩酸塩として0.9mg/kg)を3回に分け、用時溶解して経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。
L錠	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	通常、成人には1回1錠(アムプロキシソール塩酸塩として45mg)を1日1回経口投与する。

XII. 参考資料

外国における承認状況(2011年9月時点)

国名	剤形/有効成分含量	既承認適応症
アルゼンチン	吸入用液剤15mg/2mL 液剤30mg/2mL シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 錠剤30mg 軟トローチ剤 (soft pastilles) 15mg 徐放性カプセル剤75mg	粘液分泌異常及び粘液輸送変化を伴う急性 気管支肺疾患、または慢性気管支肺疾患増 悪の分泌物溶解治療。
オーストリア	アンプル15mg/2mL	早産児及び新生児における新生児呼吸窮迫 症候群 (IRDS) に対する肺胞界面活性物質 (サーファクタント) 刺激のための追加療法。
	シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 錠剤30mg 液剤15mg/2mL 徐放性カプセル剤75mg	分泌産物の生成障害及び輸送異常を伴う急 性及び慢性呼吸器疾患におけるサポートと して。
ベルギー	フィルムコーティング錠60mg 顆粒剤60mg/3g シロップ剤30mg/5mL	慢性気管支炎を有する患者における分泌物 停滞の対症療法に対するアジュバント療法。
ベラルーシ	錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 経口または吸入使用液剤15mg/2mL	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性 及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解 療法。
ブラジル	シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 経口または吸入使用液剤15mg/2mL	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性 及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解 療法及び去痰療法。
ブルガリア	軟トローチ剤 (soft pastille) 15mg 錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 徐放性カプセル剤75mg	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性 及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解 療法。
カンボジア	錠剤30mg	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性 及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解 療法。
中国	アンプル15mg/2mL	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性 及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解 療法。 術後肺合併症予防のための集中治療患者の 予防的治療。 早産児及び新生児における新生児呼吸窮迫 症候群 (IRDS) の治療。
	錠剤30mg 液剤30mg/5mL 徐放性カプセル剤75mg	気管支分泌障害の治療。
コロンビア	経口または吸入使用液剤15mg/2mL 軟トローチ剤 (soft pastille) 15mg 錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL	粘液溶解薬
コスタリカ	アンプル15mg/2mL	粘液溶解薬
キューバ	アンプル15mg/2mL	粘液溶解薬

国名	剤形/有効成分含量	既承認適応症
キプロス	アンプル15mg/2mL	<p>アンブロキシール注射液は緊急治療に適応されるか、または気管気管支樹の粘液貯留を伴う状態の対症療法において、非経口投与が必要とされる場合は常に適応される。</p> <p>成人： -急性気管支炎において -急性気管支肺炎において -慢性肺疾患の急性増悪において</p>
	錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL	<p>急性及び慢性気管支肺炎（気管支炎、肺気腫、気管気管支炎、慢性喘息性気管支炎）の場合における呼吸器の粘液分泌物の流動化に対するアジュバントとして。</p> <p>また、胸部-上腹部の外科手術後及び長期寝たきり後の呼吸器合併症の予防にも適応される。</p> <p>気管支炎の急性増悪期間中は適切な抗生物質との併用療法として投与しなければならない。</p>
チェコ共和国	シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 錠剤30mg 経口または吸入使用液剤15mg/2mL 徐放性カプセル剤75mg	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺炎における分泌物溶解療法。
ドミニカ共和国	アンプル15mg/2mL	粘液溶解薬
エクアドル	アンプル15mg/2mL	(CCDS適応症)
	シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 錠剤30mg 経口または吸入使用液剤15mg/2mL 徐放性カプセル剤75mg	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性肺疾患における分泌物溶解療法。
エルサルバドル	アンプル15mg/2mL	粘液溶解薬
エストニア	シロップ剤15mg/5mL	粘液溶解治療
フランス	アンプル15mg/2mL及び30mg/4mL	<p>非経口経路を要する場合における分泌物の存在に関連した呼吸器うっ血状態の対症療法。</p> <p>以下が持続中の成人に対して： -急性気管支炎 -急性気管支肺炎（綿塵による喘息） -慢性気管支肺炎の急性発作</p> <p>以下が持続中の小児に対して： -腭線維症の急性発作の症状</p>
	顆粒剤60mg 錠剤30mg シロップ剤30mg/5mL	成人の気管支分泌障害、特に急性気管支炎、及び慢性気管支肺炎の急性症状の持続期間中における治療。

XII. 参考資料

国名	剤形/有効成分含量	既承認適応症
ドイツ	アンプル15mg/2mL	<p>経口用アンブロキシソールの投与が実現不能な場合において、粘液生成及び輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患（例えば、慢性気管支炎の急性増悪、気管支拡張症、喘息性気管支炎、気管支喘息など）に対する粘液溶解療法として。</p> <p>呼吸窮迫症候群を有する早産児及び新生児におけるサーファクタントの刺激に対するアジュバント療法として。</p> <p>慢性閉塞性気道疾患を有する集中治療患者における術後無気肺軽減のための予防として。</p>
	注入用濃縮液1000mg/50mL	<p><i>呼吸窮迫症候群の予防：</i></p> <p>以下のような妊娠期間中における胎児肺成熟の刺激及び呼吸窮迫症候群の予防：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 28～34週に自然早産が切迫している場合。 ・ Rh不適合、糖尿病、子癇前症など、胎児または母親の緊急事態の結果、28～34週に選択的早産が適応される場合。 <p>また、羊水穿刺により肺成熟が不十分と判明した場合、ムコソルバン®注入用濃縮液は妊娠36週まで使用可能である。</p> <p>注：</p> <p>臨床所見に基づき3日間（72時間）以上の遷延妊娠が可能と思われる場合、ムコソルバン®注入用濃縮液は早期破水にも適応される。</p> <p><i>無気肺の予防：</i></p> <p>慢性閉塞性気道疾患を有する集中治療患者における術後無気肺軽減のための予防的使用。</p>
	吸入使用液剤15mg/2mL	慢性気管支炎の急性発作、気管支拡張症など、粘液生成及び輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患の粘液溶解治療。
	シロップ剤15mg/5mL及び0mg/5mL 軟トローチ剤 (soft pastilles) 15mg 錠剤30mg 経口使用液剤30mg/2mL 徐放性カプセル剤75mg	粘液生成及び輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患の粘液溶解治療。

国名	剤形/有効成分含量	既承認適応症
ギリシャ	アンプル15mg/2mL	アンブロキシール注射用液は、気管気管支樹の粘液貯留を伴う状態の対症療法において緊急治療に適応されるか、または非経口投与が必要とされる場合は常に適応される。 成人： -急性気管支炎において -急性気管支肺疾患において -慢性肺疾患の急性増悪において
	シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 錠剤30mg	急性及び慢性気管支肺疾患（気管支炎、肺気腫、気管気管支炎、慢性喘息性気管支炎）の場合における呼吸器の粘液分泌物の流動化に対するアジュバントとして。また、胸部-上腹部の外科手術後及び長期寝たきり後の呼吸器合併症の予防にも適応される。気管支炎の急性増悪期間中は適切な抗生物質との併用療法として投与しなければならない。
グアテマラ	アンプル15mg/2mL	粘液溶解薬
ホンジュラス	アンプル15mg/2mL	粘液溶解薬
香港	シロップ剤30mg/5mL 錠剤30mg 徐放性カプセル剤75mg	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
インドネシア	シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 経口使用液剤30mg/2mL 錠剤30mg	急性及び慢性呼吸器疾患、特に慢性気管支炎増悪、気管支炎様喘息、及び気管支喘息における治療として。
	徐放性カプセル剤75mg	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
イタリア	注入用濃縮液1000mg/50mL	産科 新生児サーファクタント系の未熟性に関連する病的像の予防：切迫早産の可能性があるか、または産科的理由により早期分娩が予定される無月経187日目から237日目（上下限を含む）の妊婦において。 胸部及び腹部手術-麻酔及び蘇生。 胸部-腹部-婦人科手術及び麻酔に起因する術後気管支肺合併症の予防及び治療。
	吸入使用液剤15mg/2mL シロップ剤15mg/5mL 徐放性カプセル剤75mg フィルムコーティング錠60mg 発泡錠60mg 顆粒剤60mg 錠剤30mg 坐薬15mg、30mg、及び60mg	急性及び慢性気管支肺疾患における分泌障害の治療。

XII. 参考資料

国名	剤形/有効成分含量	既承認適応症
ケニア	錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL 経口または吸入使用液剤15mg/2mL	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
	徐放性カプセル剤75mg	慢性気管支炎の急性増悪、気管支拡張症、喘息様気管支炎、気管支喘息など、粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
韓国	アンプル15mg/2mL	1) 粘液分泌異常を伴う急性及び慢性呼吸器疾患、慢性気管支炎、喘息性気管支炎及び気管支喘息の急性発作 2) 早産児及び新生児の呼吸窮迫症候群 3) 術前及び術後肺合併症の予防及び治療
	注入用濃縮液1000mg/50mL	ムコソルバン®には、早産児及び新生児における新生児呼吸窮迫症候群の発現を低下させるため、胎児肺の成熟度を促進する作用がある。 - 妊娠28～38週において早産のリスクがある妊婦 - 妊娠28～34週において母親または胎児の緊急事態により早産を要する妊婦 - 羊膜を介した胎児肺成熟度の判定に基づき、最大妊娠36週まで上記管理を要する妊婦 ムコソルバン®は、羊水漏出時において3日間以上の妊娠維持が可能と予測される妊婦に適応される。
	錠剤30mg	粘液分泌異常を伴う急性及び慢性呼吸器疾患、急性及び慢性気管支炎、喘息性気管支炎、副鼻腔炎、及び乾燥性鼻炎
ラトビア	シロップ剤15mg/5mL	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
リトアニア	シロップ剤15mg/5mL 錠剤30mg 吸入用液剤15mg/2mL 徐放性カプセル剤75mg	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
マレーシア	錠剤30mg シロップ剤30mg/5mL	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
メキシコ	アンプル15mg/2mL 顆粒剤15mg/3g 軟トローチ剤 (soft pastilles) 15mg	粘液溶解薬
	シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 錠剤30mg 吸入用液剤15mg/2mL	粘液溶解薬及び気管支拡張薬

国名	剤形/有効成分含量	既承認適応症
モルドバ	アンプル15mg/2mL	早産児及び新生児における新生児呼吸窮迫症候群 (IRDS) の治療。
	錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
NEMEA NEMEA = 中近東アフリカ諸国 (サウジアラビア、アラブ首長国連邦、クウェート、バーレーン、オマーン、カタール、エジプト、レバノン、ヨルダン、イラク、スーダン、モーリシャス、リビア、シリア、イエメン、パレスチナ)	アンプル15mg/2mL	早産児及び新生児における新生児呼吸窮迫症候群 (IRDS) の治療。
	錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL 経口または吸入使用液剤15mg/2mL	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
ニカラグア	アンプル15mg/2mL	粘液溶解薬
パナマ	アンプル15mg/2mL	粘液溶解薬
パラグアイ	シロップ剤15mg/5mL	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
ペルー	錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
フィリピン	アンプル15mg/2mL	早産児及び新生児における新生児呼吸窮迫症候群 (IRDS) の治療。
	錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 経口または吸入使用液剤15mg/2mL及び6mg/1mL 徐放性カプセル剤75mg	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
ポーランド	アンプル15mg/2mL	外科的処置後の集中治療患者における肺合併症の予防。
	吸入使用液剤15mg/2mL	粘着性の粘液分泌物の停滞・貯留を伴う急性及び慢性気管支肺疾患。
	錠剤30mg	粘稠性気道粘液の喀出困難を伴う急性及び慢性気管支肺疾患。
ポルトガル	アンプル15mg/2mL	早産児及び新生児における新生児呼吸窮迫症候群 (IRDS) の治療。
	錠剤30mg 経口使用液剤6mg/1mL	気管支分泌過多の存在による呼吸器感染の抗菌治療に対する補助的な粘液溶解薬。

XII. 参考資料

国名	剤形/有効成分含量	既承認適応症
ルーマニア	シロップ剤30mg/5mL	ムコソルバン®は、粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性気管支疾患及び気管支肺炎の急性症状における分泌物溶解療法として適応される。
	錠剤30mg 軟トローチ剤 (soft pastilles) 15mg 徐放性カプセル剤75mg	徐放性ムコソルバン®は、以下における分泌物溶解療法として適応される： - 粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う慢性気管支肺疾患 - 急性気管支障害及び慢性気管支肺炎の急性症状 ムコソルバン®は、術前及び術後の治療にも適応される。
ロシア連邦	経口または吸入使用液剤15mg/2mL	粘稠性粘液の分泌を伴う急性及び慢性呼吸器疾患、急性及び慢性気管支炎、肺炎、慢性閉塞性肺疾患、粘液輸送障害を伴う気管支喘息、気管支拡張症
	錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL	粘稠性喀痰の咯出を伴う急性及び慢性呼吸器疾患、急性及び慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、喀痰咯出困難を伴う気管支喘息、多発性気管支拡張症
セルビア	錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
シンガポール	シロップ剤30mg/5mL 錠剤30mg	ムコソルバン®は、気道において高粘性分泌物または粘液が過剰に存在する状態に対して使用される。ムコソルバン®はアンブロキシソール塩酸塩を含有し、気道における粘液の粘性を低下させることで胸部からの咯出を助長する。
スロバキア	錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 徐放性カプセル剤75mg	粘稠性気管支炎性喀痰の生成障害、並びにその輸送及び咯出困難を伴う急性及び慢性気管支肺疾患の分泌物溶解（去痰の容易化）治療。
スペイン	アンプル15mg/2mL 錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL 顆粒剤60mg/3g 徐放性カプセル剤75mg	粘液溶解治療を要する急性及び慢性の気道の状態。
	吸入用液剤15mg/2mL	分泌物溶解治療を要する急性及び慢性の気道疾患
スイス	吸入用液剤15mg/2mL 錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 徐放性カプセル剤75mg	分泌物生成障害を伴う急性呼吸器疾患、特に急性増悪した慢性気管支炎症候群、気管支炎様喘息、気管支喘息、及び気管支拡張症において。
台湾	錠剤30mg シロップ剤15mg/5mL 徐放性カプセル剤75mg	去痰

国名	剤形/有効成分含量	既承認適応症
タイ	錠剤30mg シロップ剤30mg/5mL 徐放性カプセル剤75mg	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
ウクライナ	アンプル15mg/2mL	早産児及び新生児における新生児呼吸窮迫症候群 (IRDS) の治療。
	シロップ剤15mg/5mL及び30mg/5mL 錠剤30mg 徐放性カプセル剤75mg	気管支分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
ウルグアイ	シロップ剤15mg/5mL	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う急性及び慢性気管支肺疾患における分泌物溶解療法。
ベトナム	アンプル15mg/2mL	早産児及び新生児における新生児呼吸窮迫症候群 (IRDS) の治療。
	錠剤30mg	粘液分泌異常及び粘液輸送障害を伴う気管支肺疾患。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 ☎0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ

提携

SANOFI 