

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（1998年9月）に準拠して作成

気道潤滑去痰剤

ムコサル[®]錠15mg Mucosal[®]Tablets 15mg

（アンブロキシロール塩酸塩製剤）

® = 登録商標

剤形	錠剤（素錠）
規格・含量	1錠中アンブロキシロール塩酸塩 15mg 含有
一般名	和名：アンブロキシロール塩酸塩 洋名：Ambroxol Hydrochloride
製造販売承認年月日	2008年9月5日
薬価基準収載年月日	2008年12月19日
発売年月日	1992年7月10日
開発・製造販売・ 発売・提携・販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の 連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本 IF は 2008 年 12 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。

そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名 (命名法)	2
(2) 洋名 (命名法)	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶解性	3
(3) 吸湿性	3
(4) 融点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別及び性状	6
(2) 製剤の物性	6
(3) 識別コード	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6
(2) 添加物	6
3. 製剤の各種条件下における安定性	7
4. 混入する可能性のある夾雑物	7
5. 溶出試験	7
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
7. 製剤中の有効成分の定量法	8
8. 容器の材質	8
9. その他	8

V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
(1) 臨床効果	9
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	9
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	9
(4) 検証的試験	9
(5) 治療的使用	10
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
(1) 作用部位・作用機序	11
(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移・測定法	13
(1) 治療上有効な血中濃度	13
(2) 最高血中濃度到達時間	13
(3) 通常用量での血中濃度	13
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	13
2. 薬物速度論的パラメータ	14
(1) 吸収速度定数	14
(2) バイオアベイラビリティ	14
(3) 消失速度定数	14
(4) クリアランス	14
(5) 分布容積	14
(6) 血漿蛋白結合率	14
3. 吸収	14
4. 分布	14
(1) 血液－脳関門通過性	14
(2) 胎児への移行性	14
(3) 乳汁中への移行性	14
(4) 髄液への移行性	15
(5) その他の組織への移行性	15
5. 代謝	15
(1) 代謝部位及び代謝経路	15
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	15
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15
6. 排泄	16
(1) 排泄部位	16
(2) 排泄率	16
(3) 排泄速度	16
7. 透析等による除去率	16
(1) 腹膜透析	16
(2) 血液透析	16
(3) 直接血液灌流	16

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
1. 警告内容とその理由	17
2. 禁忌内容とその理由	17
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	17
8. 副作用	18
(1) 副作用の概要	18
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	18
(3) 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	18
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	18
9. 高齢者への投与	18
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	19
11. 小児等への投与	19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
13. 過量投与	19
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	19
15. その他の注意	19
16. その他	19
IX. 非臨床試験に関する項目	20
1. 一般薬理	20
2. 毒性	20
(1) 単回投与毒性試験	20
(2) 反復投与毒性試験	20
(3) 生殖発生毒性試験	20
(4) その他の特殊毒性	20
X. 取扱い上の注意等に関する項目	21
1. 有効期間又は使用期限	21
2. 貯法・保存条件	21
3. 薬剤取扱い上の注意点	21
4. 承認条件	21
5. 包装	21
6. 同一成分・同効薬	21
7. 国際誕生年月日	21
8. 製造販売承認年月日及び製造販売承認番号	21
9. 薬価基準収載年月日	21
10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	21
11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	22
12. 再審査期間	22
13. 長期投与の可否	22
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	22
15. 保険給付上の注意	22
XI. 文献	23
1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	23

XII. 参考資料	24
主な外国での発売状況	24
XIII. 備考	25
その他の関連資料	25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アンブロキシールは、1965年ベーリンガーインゲルハイム社のグループであるドイツのDr. カール・トーマ社において、ブロムヘキシンの代謝研究の結果発見された薬物であり、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去痰剤である。

ドイツでは、Dr. カール・トーマ社が1969年から開発を行い、ムコソルバン(Mucosolvan)の名称で1978年に承認・発売された。

日本ベーリンガーインゲルハイム(株)においても本剤を「ムコサル錠」の販売名で導入することを決定し、1991年11月に承認を得て、1992年7月に発売に至った。

また、「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」(平成16年6月2日付薬食発第0602009号)による事故防止対策の観点から名称変更品(ムコサル錠15mg)が新たに承認され、2008年12月に薬価基準に収載された。

2. 製品の特徴及び有用性

ムコサル錠15mgは、以下の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異なる。

- ① 肺表面活性物質(サーファクタント)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。
- ② 肺表面活性物質の分泌促進により、線毛の無い肺胞・細気管支のクリアランスを亢進する。
- ③ 線毛運動を亢進する。

II. 名称に関する項目

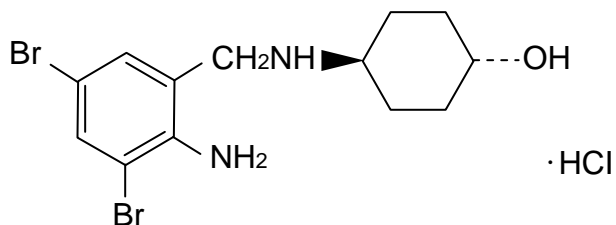
1. 販売名

- (1) 和 名 ムコサル®錠 15mg
(2) 洋 名 Mucosal® Tablets 15mg
(3) 名称の由来 特になし

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. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl : 414.56$

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : アンブロキソール, 塩酸アンブロキソール

略号 : MS

7. CAS 登録番号

18683-91-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはなく、わずかに特異な味がある。

(2) 溶解性

溶 媒 名	本品 1g を溶かすのに要する 溶媒量 (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

(3) 吸湿性

相対湿度 81% でほとんど吸湿性はない。

(4) 融点

融点 : 約 235°C (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

(7) その他の主な示性値

溶 媒	吸収極大波長 (nm)	吸光係数 ($E_{1cm}^{1\%}$)
水	245	238.0
	308	72.0
0.1mol/L 塩酸	245	237.9
	308	71.4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件					試験結果
		温度	相対湿度	光	容器	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 ヶ月	安定
苛酷試験	加温試験	45℃	—	遮光	褐色 ガラス瓶 密栓	12 ヶ月	安定
	加温・加湿試験	27℃	50%	遮光	褐色 ガラス瓶 開栓	12 ヶ月	安定
		27℃	80%	遮光	褐色 ガラス瓶 開栓	12 ヶ月	安定
		45℃	50%	遮光	褐色 ガラス瓶 開栓	12 ヶ月	安定
		45℃	80%	遮光	褐色 ガラス瓶 開栓	12 ヶ月	安定
	曝光試験	室温	—	室内散光	無色 ガラス瓶 密栓	12 ヶ月	6 ヶ月以後、部分的な着色が認められ、溶液は3 ヶ月以後、透過率の減少が認められたが、他の試験項目は12 ヶ月間変化なく、分解物も検出されていない。
		30℃	—	サンシャインカーボンアーク灯	無色 ガラス瓶 密栓	1, 3, 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 日間変化無く、分解物も検出されていない。

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品の水溶液（1→100）5mL に p-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液 1mL を加えるとき、液は黄色を呈する。
- (2) 本品の 0.01mol/L 塩酸試液溶液（1→40000）につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 243～247nm 及び 306～310nm に吸収の極大を示す。
- (3) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により吸収スペクトルを測定するとき、波数 1632cm^{-1} 、 1459cm^{-1} 、 1285cm^{-1} 、 1065cm^{-1} 及び 868cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- (4) 本品の水溶液（1→100）は塩化物の定性反応を呈する。
- (5) 本品の水溶液（1→100）10mL に水酸化ナトリウム試液 2mL を加え、ジエチルエーテル 20mL ずつで 3 回抽出しジエチルエーテル抽出液を合わせ、水 10mL ずつで 2 回洗った後、ジエチルエーテルを留去する。残留物を白金るつぼに移し、無水炭酸ナトリウム 0.5g を加えてよく混ぜた後、加熱し灰化する。冷後、熱湯 5mL を加え、水浴上で 5 分間加熱した後、ろ過する。ろ液に希硝酸を加えて中和した液は臭化物の定性反応を呈する。

5. 有効成分の定量法

本品を乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、酢酸（100）40mL を加え、加熱して溶かす。冷後、1,4-ジオキサン 40mL 及び硝酸ピスマス試液 2.5mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する。（電位差滴定法）
同様の方法で空試験を行い、補正する。




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

区別：白色の素錠（割線）



性状：

販売名	剤形・色調	外 形			重 量 (g)	
ムコサル錠 15mg	白色の素錠 (割線)	直径： 7.0mm 厚さ： 2.4mm	表面 	裏面 	側面 	0.12

(2) 製剤の物性

崩壊試験：「日局」一般試験法の崩壊試験法（1）錠剤の試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

販売名	薬物本体	包装材料	
ムコサル錠 15mg	 15M	表 Mucosal 15mg 15M	裏 ムコサル 15mg  Boehringer Ingelheim

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中アムプロキシソール塩酸塩 15mg 含有

(2) 添加物

添加物として乳糖水和物，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を含有する。

3. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件			保存期間	保存形態	結果
温度	湿度	光			
40℃	75%R. H.	—	1, 3, 6 ヶ月	PTP 包装 (紙箱)	変化なし
室温	室内湿度	室内散光	1, 3, 6 ヶ月	PTP 包装 (紙箱)	変化なし
40℃	75%R. H.	—	1, 3 ヶ月	瓶, 密栓	変化なし

注) 40℃75%R. H. : 40±1℃, 75±5%R. H. の恒温恒湿器内に保存

PTP 包装 : 表: ポリ塩化ビニルフィルム, 裏: アルミ箔

室内散光 : 昼間は自然光及び蛍光灯により 30~840 ルクスの明るさ。終業後は消灯し、夜間は暗所となる。

4. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

5. 溶出試験

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたアンブロキシール塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

(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) 溶出規格 : 20 分 80%以上

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 本品を粉末とし、その 1.0g (アンブロキシール塩酸塩として 0.125g に対応する量) をとり、水 20mL を加えて振り混ぜ、遠心分離する。上澄液 5mL に p-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液 1mL を加えるとき、液は黄色を呈する。
- (2) 定量法の項で得た試料溶液 5mL をとり、0.01mol/L 塩酸試液 10mL を加えた液につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 243~247nm 及び 306~310nm に吸収の極大を示す。
- (3) (1) の上澄液は塩化物の定性反応を呈する。
- (4) (1) の上澄液 10mL をとり、水酸化ナトリウム試液 2mL を加え、ジエチルエーテル 20mL ずつで 3 回抽出しジエチルエーテル抽出液を合わせ、水 10mL ずつで 2 回洗った後、ジエチルエーテルを留去する。残留物を白色ろ紙に移し、無水炭酸ナトリウム 0.5g を加えてよく混ぜた後、加熱し灰化する。冷後、熱湯 5mL を加え、水浴上で 5 分間加熱した後、ろ過する。ろ液に希硝酸を加えて中和した液は臭化物の定性反応を呈する。

7. 製剤中の有効成分の定量法

本品 20 個以上をとり、その重量を精密に量り、粉末とする。その約 0.06g (アンブロキソール塩酸塩として 7.5mg に対応する量) を精密に量り、0.01mol/L 塩酸試液 70mL を加えて 10 分間かき混ぜた後、0.01mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とする。この液を孔径 0.5 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアンブロキソール塩酸塩標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 0.037g を精密に量り、0.01mol/L 塩酸試液を加えて溶かし、正確に 50mL とする。この液 10mL を正確に量り、0.01mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 308nm 付近の吸収極大の波長における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

$$\begin{aligned} & \text{アンブロキソール塩酸塩 (C}_{13}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}) \text{ の量 (mg)} \\ & = \text{アンブロキソール塩酸塩標準品の量 (mg)} \times A_T/A_S \times 1/5 \end{aligned}$$

8. 容器の材質

PTP (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔)

9. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患の去痰

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

慢性副鼻腔炎の排膿

2. 用法及び用量

通常，成人には1回1錠（アンブロキシソール塩酸塩として15mg）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。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

アンブロキシソール塩酸塩は，肺表面活性物質の分泌促進作用，気道液の分泌促進作用，線毛運動亢進作用が認められており，国内及び海外で気管支炎，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時の去痰及び慢性副鼻腔炎の排膿に使用されている。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後調査

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容または実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブロムヘキシシン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

気道、肺においてアンブロキシソールは、気道粘膜組織機能を亢進させて、気道液量を増加させるとともに粘液の粘度を低下させ、更に線毛運動の亢進及び肺表面活性物質（肺サーファクタント）の分泌促進により、これらが総合的に作用して粘液の移動を容易にさせ、気道壁の潤滑化と相乗して喀痰喀出効果を高める。

また、副鼻腔粘膜細胞に作用して、病的副鼻腔粘液分泌正常化作用及び線毛運動亢進作用により慢性副鼻腔炎の排膿を促進する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 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を投与したところ肺洗浄液中の肺表面活性物質が増加し、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見られることから、アンブロキシソールは肺表面活性物質の生合成と、その分泌を促進する働きがあるものと考えられる^{1,2)}。

正常ウサギにアンブロキシソールを投与し気道液中のホスファチジルコリン脂肪酸構成を見ると、飽和脂肪酸（特にパルミチン酸）の増加が見られた³⁾。

アンブロキシソールの肺表面活性物質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見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⁴⁾。

アンブロキシソールの肺表面活性物質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還元させた⁵⁾。

アンブロキシソールを投与した妊娠ウサギの胎仔（雄）の肺胸郭コンプライアンスは成熟新生仔に近く、肺表面活性物質の分泌促進効果が認められた⁶⁾。

また、珪肺症患者にアンブロキシソールを平均 49 日間投与すると、肺コンプライアンス (Co) の有意の改善が認められた⁷⁾。

2) 気道液の分泌促進作用

ウサギを亜硫酸ガスに曝露し、気管支炎を発症せしめ、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、アンブロキシソールを投与したところ、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^{8,9)}。

またアンブロキシソールを正常ウサギに投与したところ気道液量を増加させた³⁾。

3) 線毛運動亢進作用（気道）

アンブロキシソール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見られた。このことからアンブロキシソールは線毛運動を亢進させる作用のあることが判った⁸⁾。

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見られず、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を添加することにより、線毛運動と分泌の機能回復が見られ、固着した粘液の消失が観察された。更に、アンブロキシソールは、気管支炎発病ウサギの摘出気管を用いた *in vitro* の試験において、気道粘膜組織の線毛運動亢進作用が認められた⁹⁾。

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、肺表面活性物質の役割としては、気道壁を潤滑化することにより、気道中に存在している粘液を排出しやすくするものと考えられている⁹⁾。

4) 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ド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を投与したところ、分泌線における中性ムコ多糖類の産生促進、杯細胞数の増加抑制が見られ、粘液分泌物の正常化が認められた¹⁰⁾。

5) 線毛運動亢進作用（副鼻腔）

二酸化窒素曝露した慢性副鼻腔炎病態モルモットにアンブロキシソールを投与したところ、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¹¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

1.9 時間¹²⁾

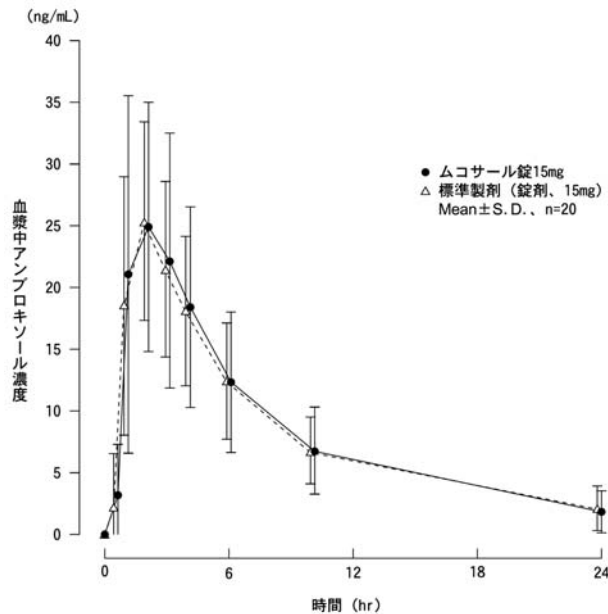
(3) 通常用量での血中濃度

1) 血漿中濃度

ムコサル錠 15mg 1錠 (アンブロキシール塩酸塩 15mg 含有) を健康な成人男子 20 例に経口投与した時の血漿中濃度は、1.9 時間後に最高濃度 (26.6 ± 11.9 ng/mL) に達した。生物学的半減期は 5.90 ± 2.27 時間であった¹²⁾。

2) 生物学的同等性試験

ムコサル錠 15mg と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1錠 (アンブロキシール塩酸塩として 15mg) 健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中アンブロキシール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC, Cmax) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された¹²⁾。



	判定パラメータ	
	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)
ムコサル錠	203.2 ± 98.5	26.6 ± 11.9
標準製剤 (錠剤、15mg)	201.1 ± 77.0	26.0 ± 8.9

(Mean ± S. D.、n=20)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

70.9～78.3%¹³⁾

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) 胎児への移行性

<参考>

妊娠末期の雌ラットに ¹⁴C アンブプロキソールを 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¹⁴⁾。

(3) 乳汁中への移行性

<参考>

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¹⁴⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

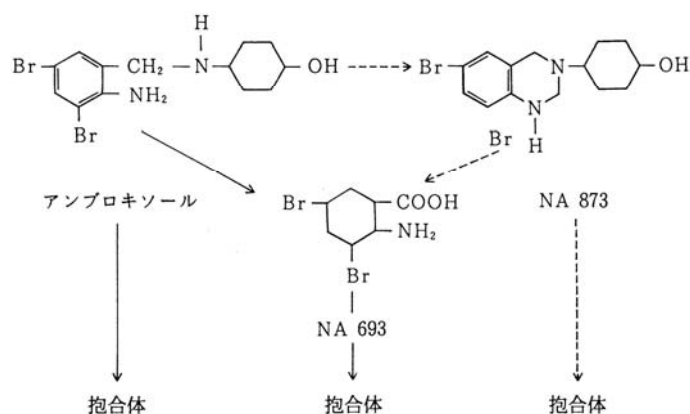
ラットに経口投与したときの臓器組織への分布は、肝、腎、血漿及び肺のレベルが比較的高かったが、他の臓器組織では低レベルであった¹⁴⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

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N-脱アルキル化代謝物 (NA693) 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及びN-脱アルキル化代謝物 (NA693) が認められた。また、血漿中及び尿中共にホルミル化閉環代謝物 (NA873) が微量検出された^{15, 16, 17)}。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

<参考>

ウサギにおいて、ホルミル化閉環体 (NA873) に弱い気道液分泌増加作用が認められている¹⁸⁾。

(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

腎臓

(2) 排泄率

健康成人 11 例にアンブロキシソール投与後 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%排泄される^{15,16)}。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能・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・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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

(1) 重大な副作用

- 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。

(2) 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。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	胃不快感	胃痛，腹部膨満感，腹痛，下痢，嘔気，嘔吐，便秘，食思不振，消化不良（胃部膨満感，胸やけ等）	
過敏症 ^{注)}		発疹，蕁麻疹，蕁麻疹様紅斑，痒痒	血管浮腫（顔面浮腫，眼瞼浮腫，口唇浮腫等）
肝臓		肝機能障害〔AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇等〕	
その他		口内しびれ感，上肢のしびれ感	めまい

注)：発現した場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(3) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

まれに発疹，蕁麻疹，蕁麻疹様紅斑，痒痒等があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- | |
|---|
| <p>(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。]</p> <p>(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。]¹⁴⁾</p> |
|---|

11. 小児等への投与

該当しない

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. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

<p>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。]</p>

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理^{19, 20)}

動物を用いて中枢神経系, 呼吸循環器系, 消化器系, 自律神経系, 骨格筋, 血液に対する影響について試験したが, 特記すべき影響は認められなかった。

その他, 非常に弱い局所麻酔作用及び局所刺激作用を有していた。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)²¹⁾ :

動物 \ 投与経路	性	経口	皮下	腹腔内
マウス	♂	2,380	1,300	375
	♀	3,050	1,100	370
ラット	♂	8,900	1,500	262
	♀	10,000	1,870	285

(2) 反復投与毒性試験

ラット (♂・♀) に 10, 50, 250, 1,250 及び 2,500mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与した試験では, 250mg/kg/日以下の投与量で特に異常は認められなかった²²⁾。

ラット (♂・♀) に 10, 50 及び 250mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与した試験では, 50mg/kg/日以下の投与量で特に異常は認められなかった²³⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前・妊娠初期²⁴⁾, 胎仔器官形成期²⁵⁾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²⁶⁾。

また, ウサギの胎仔器官形成期²⁵⁾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

抗原性試験²⁷⁾及び突然変異原性試験²⁸⁾において異常は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験の結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

気密容器，遮光保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

該当資料なし

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

100錠（10錠×10）PTP，1000錠（10錠×100）PTP

6. 同一成分・同効薬

(1) 同一成分

ムコサル-Lカプセル 45mg，ドライシロップ 1.5%

ムコソルバン錠，液，シロップ，ドライシロップ，-Lカプセル等

(2) 同効薬

ブロムヘキシン塩酸塩，L-メチルシステイン塩酸塩，L-エチルシステイン塩酸塩，カルボシステイン，セラペプターゼ，プロナーゼ，リゾチーム塩化物

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び製造販売承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
ムコサル錠 15mg	平成 20 年 9 月 5 日	22000AMX02035000
参考：(旧製品) ムコサル錠	平成 3 年 11 月 29 日	(03AM) 第 0897 号

9. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
ムコサル錠 15mg	平成 20 年 12 月 19 日
参考：(旧製品) ムコサル錠	平成 4 年 7 月 10 日

10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

1996年2月20日

効能・効果追加：慢性副鼻腔炎の排膿

X. 取扱い上の注意等に関する項目

11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による投与期間の制限は設けられていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2239001F1661

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 田辺裕史ほか：社内資料
- 2) 田辺裕史ほか：社内資料
- 3) 宮田 健ほか：日薬理誌 88 : 57, 1986
- 4) 千田勝一ほか：薬理と治療 9 : 483, 1981
- 5) Curti P C : Pneumonologie 147 : 62, 1972
- 6) 前多治雄ほか：薬理と治療 9 : 487, 1981
- 7) Curti P C et al : Arzneimittel-Forsch 28 : 922, 1978
- 8) 加瀬佳年ほか：熊本大学薬学部研究報告〔未発表〕, 1980
- 9) 長岡 滋, 加瀬佳年：薬理と治療 9 : 1845, 1981
- 10) 金 春順ほか：薬理と治療 19 : 2151, 1991
- 11) 大森淑宏ほか：薬理と治療 19 : 2159, 1991
- 12) 森瀬春樹ほか：社内資料
- 13) 田辺裕史ほか：社内資料
- 14) 久保順嗣ほか：医薬品研究 12 : 237, 1981
- 15) 関 隆ほか：臨床薬理 8 : 25, 1977
- 16) 松村理一郎ほか：社内資料
- 17) 松村理一郎ほか：社内資料
- 18) 宮田 健ほか：熊本大学薬学部研究報告〔未発表〕, 1982
- 19) 斉藤典之ほか：医薬品研究 12 : 191, 1981
- 20) 間宮芳明ほか：医薬品研究 12 : 212, 1981
- 21) Tsunenari Y et al : 応用薬理 21 : 281, 1981
- 22) 和田 博ほか：医薬品研究 12 : 273, 1981
- 23) 和田 博ほか：医薬品研究 12 : 337, 1981
- 24) 松沢景子ほか：医薬品研究 12 : 358, 1981
- 25) Iida H et al : 応用薬理 21 : 271, 1981
- 26) 松沢景子ほか：医薬品研究 12 : 371, 1981
- 27) 小森谷恵司ほか：社内資料
- 28) 鈴木洋二ほか：社内資料

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

ムコサル錠 15mg は海外では発売されていない。

XIII. 備考

その他の関連資料

【資料請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779, FAX：0120-189-255

(受付時間) 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)