

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

気道潤滑去痰剤

ポノフェン錠15mg

PONOPHEN® TABLETS 15mg

アンブロキシソール塩酸塩錠

徐放性気道潤滑去痰剤

ポノフェンSRカプセル45

PONOPHEN SR® CAPSULES 45

アンブロキシソール塩酸塩徐放カプセル

剤形	錠 15mg : 素錠 SR カプセル 45 : 硬カプセル剤			
製剤の規制区分	該当しない			
規格・含量	錠 15mg : 1錠中 アンブロキシソール塩酸塩 15.0mg SR カプセル 45 : 1カプセル中 アンブロキシソール塩酸塩 45mg			
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 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠 15mg	2009年6月29日	2009年9月25日	1992年7月17日
	SR カプセル 45	2004年11月29日	2005年7月8日	2005年7月13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 : セオリア ファーマ株式会社 販売 : 武田薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	セオリア ファーマ株式会社 メディカルインフォメーション室 TEL : 0120-72-1136 受付時間 : 9:00~17:00 (土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.ceolia.co.jp			

本 IF は 2014 年 2 月改訂（ポノフェン錠 15mg）、2014 年 2 月改訂（ポノフェン SR カプセル 45）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

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

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② 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。

[I F の作成]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「 I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ① 「 I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013」においては、 P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、 I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、 I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。 I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	14
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	17
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	20
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	20
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	20
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	6. 排泄	21
7. CAS登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	21
III. 有効成分に関する項目	4	8. 透析等による除去率	21
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	4	1. 警告内容とその理由	22
3. 有効成分の確認試験法	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	22
4. 有効成分の定量法	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とそ	22
IV. 製剤に関する項目	6	の理由	22
1. 剤形	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とそ	22
2. 製剤の組成	6	の理由	22
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	5. 慎重投与内容とその理由	22
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	22
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	22
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..	7	7. 相互作用	22
7. 溶出性	8	8. 副作用	22
8. 生物学的試験法	11	9. 高齢者への投与	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	24
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	11. 小児等への投与	24
11. 力価	11	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	13. 過量投与	24
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関	11	14. 適用上の注意	24
する情報	11	15. その他の注意	25
14. その他	11	16. その他	25
V. 治療に関する項目	12	IX. 非臨床試験に関する項目	26
1. 効能又は効果	12	1. 薬理試験	26
2. 用法及び用量	12	2. 毒性試験	26
3. 臨床成績	12		

X. 管理的事項に関する項目	27
1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 承認条件等.....	27
6. 包装.....	28
7. 容器の材質.....	28
8. 同一成分・同効薬.....	28
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	28
11. 薬価基準収載年月日	29
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	29
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びそ の内容	29
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	29
16. 各種コード	29
17. 保険給付上の注意	30
X I. 文献.....	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献.....	31
X II. 参考資料	32
1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32
X III. 備考.....	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アンブロキシソール塩酸塩は西ドイツ（現ドイツ連邦共和国）のドクター・カールトローメ社で、ブロムヘキシソール塩酸塩の代謝研究において発見された。本剤は、これらの代謝産物の中で、気道液分泌促進作用において高い活性を有すること、また、肺表面活性リン脂質の分泌促進作用を有することから開発・製品化され、ドイツ連邦共和国を中心にヨーロッパ各国でその有効性と安全性が確認されている。

ポノフェン錠は、グレラン製薬（現あすか製薬）が開発し、1991年10月に承認を取得、1992年7月より販売している。また、「ポノフェン SR カプセル 45」は、1日3回経口投与であったポノフェン錠に対し、1日1回経口投与のカプセルとした徐放化製剤であり、2004年11月に承認を取得し、2005年7月から販売している。

その後、ポノフェン錠は、医療事故防止対策の一環とした販売名変更により、2009年6月に「ポノフェン錠 15mg」として承認を取得した。

本剤の日本における製造販売承認は、2014年2月にセオリア ファーマ株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

<ポノフェン錠 15mg・ポノフェン SR カプセル 45>

- (1) 肺表面活性リン脂質の分泌促進作用により、気道表面を潤滑にする（ラット）。
- (2) 気道液（特に漿液成分）の分泌促進作用と、気道上皮細胞の線毛運動亢進作用により、痰の排出を容易にする（モルモット）。
- (3) 急・慢性気管支炎、気管支喘息等に伴う喀痰喀出困難を改善する。
- (4) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が報告されている。

<ポノフェン SR カプセル 45のみ>

- (5) 1日1回投与で良好な服薬コンプライアンスが得られる。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ポノフェン[®]錠 15mg

ポノフェン SR[®]カプセル 45

(2) 洋名

PONOPHEN[®] TABLETS 15mg

PONOPHEN SR[®] CAPSULES 45

(3) 名称の由来

喀痰喀出困難からの苦痛（ポノ）を防ぐ（フェンス）という意味から命名された。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アンブロキシソール塩酸塩（JAN）

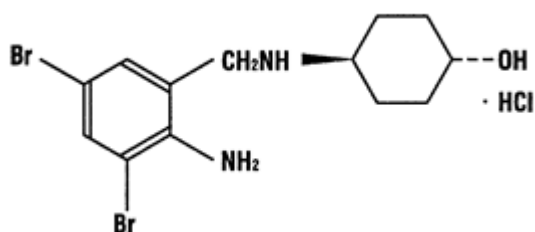
(2) 洋名（命名法）

Ambroxol Hydrochloride（JAN）

(3) ステム

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)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当なし

7. CAS登録番号

23828-92-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはなく、わずかに特異な味がある。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約 235°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH: アンブロキソール塩酸塩 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 4.0~6.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方外医薬品規格「アンブロキソール塩酸塩」の確認試験による。

- (1) *p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (4) 塩化物の定性反応
- (5) 臭化物の定性反応





4. 有効成分の定量法

日本薬局方外医薬品規格「アンブロキシール塩酸塩」の定量法による。
電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	ポノフェン錠 15mg			ポノフェン SR カプセル 45
剤形	白色素錠 (割線入り)			白色～帯黄白色の粒を含む 淡黄色の硬カプセル剤 (3号)
外形	表	側面	裏	
				
	直径 7.0mm 厚さ約 2.4mm 重量約 120mg			全長約 15.8mm 重量 190mg

(2) 製剤の物性

<ポノフェン錠 15mg>



崩壊試験

本品は日局一般試験法の崩壊試験法 (1) 即放性製剤により試験を行うとき、これに適合する。

<ポノフェン SR カプセル 45>

該当資料なし

(3) 識別コード

販売名	ポノフェン錠 15mg	ポノフェン SR カプセル 45
識別コード	 228	 233

錠剤又はカプセル 表面、PTP 表面に表示

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

販売名	ポノフェン錠 15mg	ポノフェン SR カプセル 45
成分・含量	1 錠中 アンブロキシール塩酸塩を 15.0mg 含有	1 カプセル中 アンブロキシール塩酸塩を 45mg 含有

(2) 添加物

販売名	ポノフェン錠 15mg	ポノフェン SR カプセル 45
添加物	結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース	エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、クエン酸トリエチル、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース カプセル本体：黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

<ポノフェン錠 15mg>

長期安定性試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	4年	PTP (セロハンポリエチレンラミネート袋入)	変化なし
		褐色ガラス瓶	変化なし

試験項目：性状、溶出試験、含量

<ポノフェン SR カプセル 45>

長期安定性試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	3年3ヵ月	PTP (セロハンポリエチレンラミネート袋入)	変化なし

試験項目：性状、溶出試験、含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

<ポロフェン錠 15mg>

(1) 溶出挙動における類似性

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日、医薬審第487号）に従い、ポロフェン錠 15mg と標準製剤の溶出挙動を比較した。

<試験条件>

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

試験液／回転数：① pH1.2（日局崩壊試験法第1液）／50rpm

② pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）／50rpm

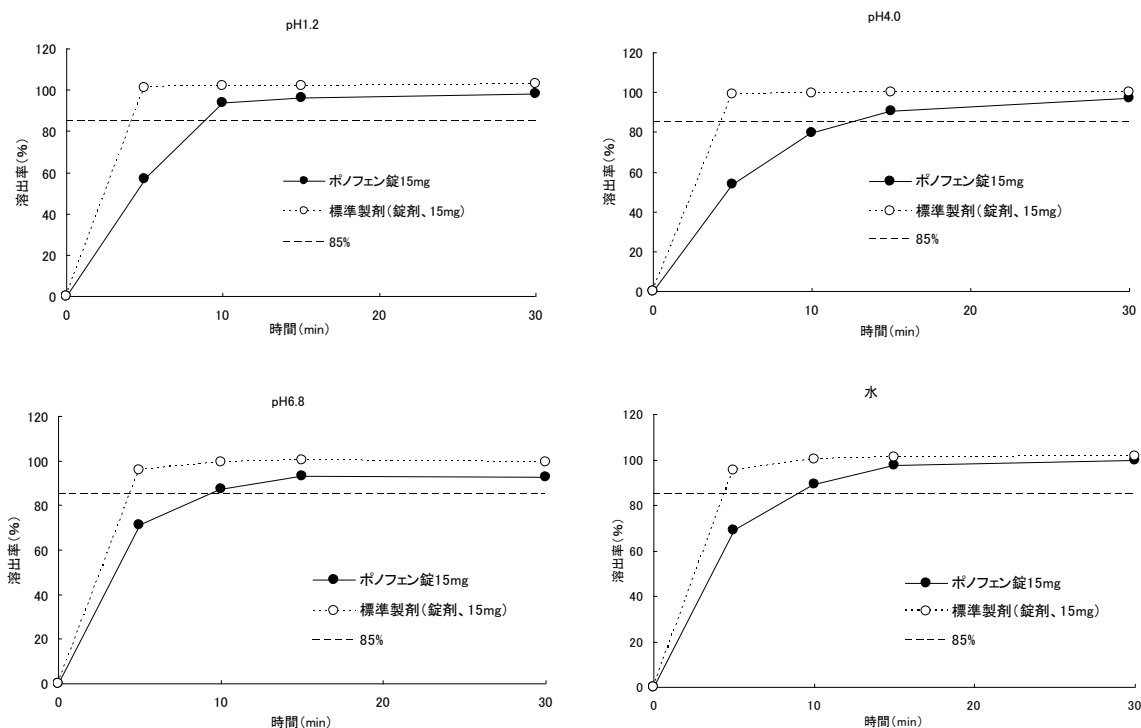
③ pH6.8（日局崩壊試験法第2液）／50rpm

④ 水／50rpm

<判定基準>

標準製剤の溶出に明確なラグ時間がなく、15分以内に平均85%以上溶出したことから、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

<溶出曲線>



(n=6)

(2) 公的溶出規格への適合

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

試験条件		溶出規格		
方法・攪拌速度	試験液	表示量	規定時間	溶出率
パドル法・50rpm	水	15mg	20分	80%以上

<ポノフェン SR カプセル 45>

(1) 溶出挙動における類似性

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日、医薬審第487号）に従い、ポノフェン SR カプセル 45 と標準剤の溶出挙動を比較した。

<試験条件>

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法(①～⑦パドル法、⑧・⑨回転バスケット法)

試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

試験液／回転数：① pH1.2（日局崩壊試験法第1液）／50rpm

② pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）／50rpm

③ pH7.5（薄めた McIlvaine の緩衝液）／50rpm

④ 水／50rpm

⑤ pH7.5（薄めた McIlvaine の緩衝液、1%ポリソルベート 80 添加）／50rpm

⑥ pH7.5（薄めた McIlvaine の緩衝液）／100rpm

⑦ pH7.5（薄めた McIlvaine の緩衝液）／200rpm

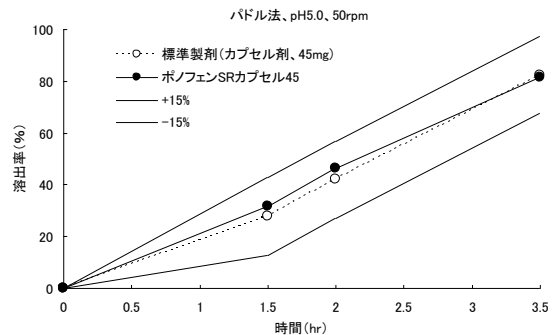
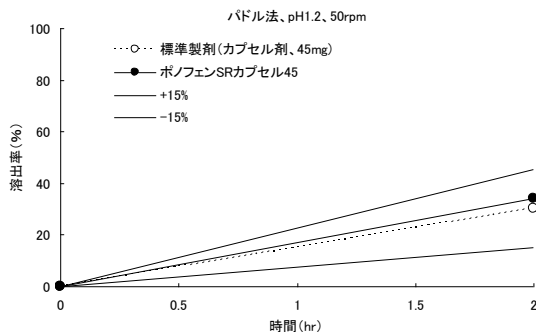
⑧ pH7.5（薄めた McIlvaine の緩衝液）／100rpm

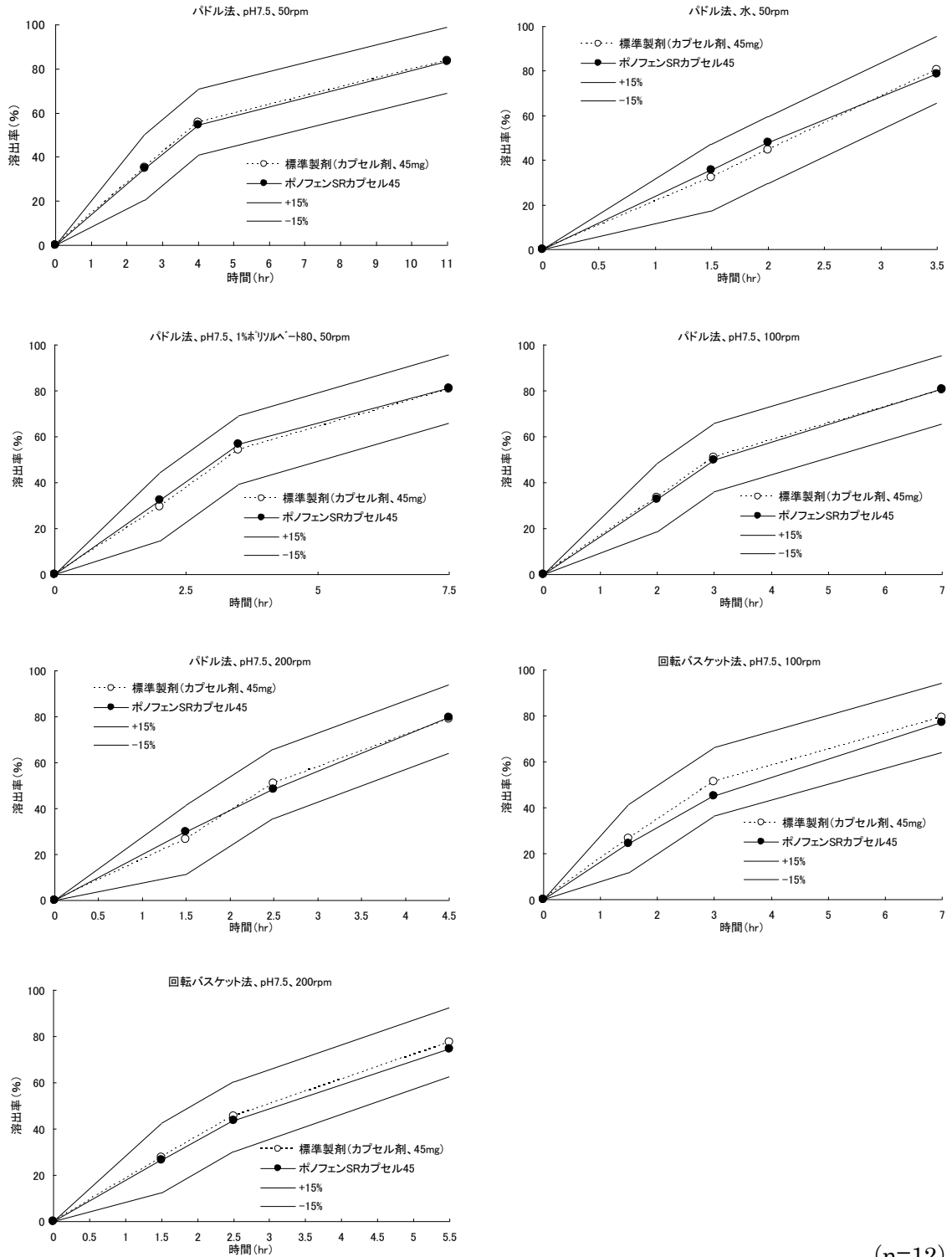
⑨ pH7.5（薄めた McIlvaine の緩衝液）／200rpm

<判定基準>

平均溶出ラグ時間の差が10分以内であり、且つ、標準剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点において、試験剤は標準剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

<溶出曲線>





(2) 公的溶出規格への適合

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

試験条件		溶出規格		
方法・攪拌速度	試験液	表示量	規定時間	溶出率
パドル法・50rpm	水	45mg	90分	20~50%
			120分	30~60%
			300分	80%以上

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

<ポノフェン錠 15mg>

- (1) *p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液による呈色反応
- (2) 塩化物の定性反応
- (3) 臭化物の定性反応
- (4) 紫外可視吸光度測定法
- (5) 薄層クロマトグラフィー

<ポノフェン SR カプセル 45>

- (1) *p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

<ポノフェン錠 15mg>

液体クロマトグラフィー

<ポノフェン SR カプセル 45>

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<ポノフェン錠 15mg>

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

<ポノフェン SR カプセル 45>

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

<ポノフェン錠 15mg>

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。

<ポノフェン SR カプセル 45>

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果^{1)～3)}

<ポノフェン錠 15mg>

3施設総症例数 66 例における臨床試験の結果は次のとおりである。

疾患別全般改善率

疾患名	改善以上（改善率%）	やや改善以上（改善率%）
慢性気管支炎	12/23 (52.2)	18/23 (78.3)
肺結核	10/12 (83.3)	10/12 (83.3)
気管支喘息	5/9 (55.6)	6/9 (66.7)
気管支拡張症	4/8 (50.0)	6/8 (75.0)
急性気管支炎	2/3 (66.7)	3/3 (100.0)
その他*	2/11 (18.2)	10/11 (90.9)
合計	35/66 (53.0)	53/66 (80.3)

*：肺結核＋塵肺症、慢性気管支炎＋肺結核、塵肺症等

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブロムヘキシン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

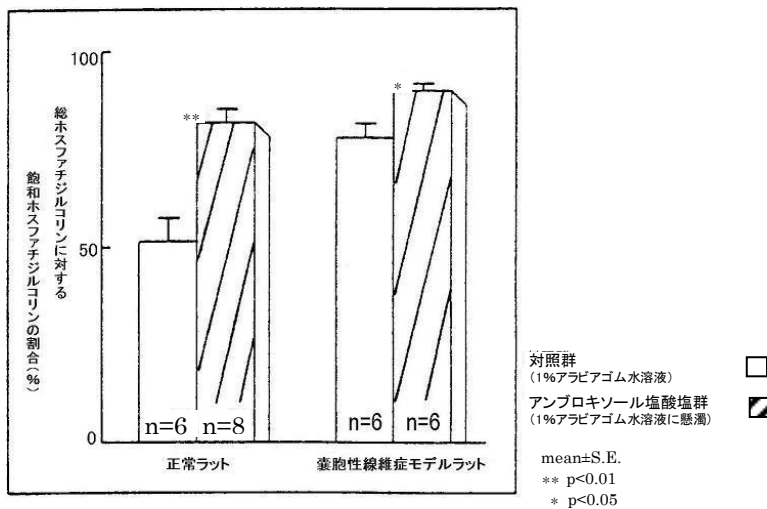
作用部位：気道

作用機序：肺表面活性リン脂質や気道液の分泌を促進して気道を潤滑にし、気道上皮細胞の線毛運動を亢進させ粘液線毛輸送を改善することによって痰の排出を容易にする。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 肺表面活性リン脂質分泌促進作用（正常・嚢胞性線維症モデルラット）⁴⁾

アンブロキシール塩酸塩 30mg/kg 経口投与 15 分後に肺を洗浄し、この洗浄液から酵素法を用いてホスファチジルコリンを定量したところ、総ホスファチジルコリンに対する飽和型ホスファチジルコリンの占める割合は、アンブロキシール塩酸塩投与により有意に増加した（嚢胞性線維症モデルラットはレセルピンを 7 日間腹腔内投与することによって作製した）。



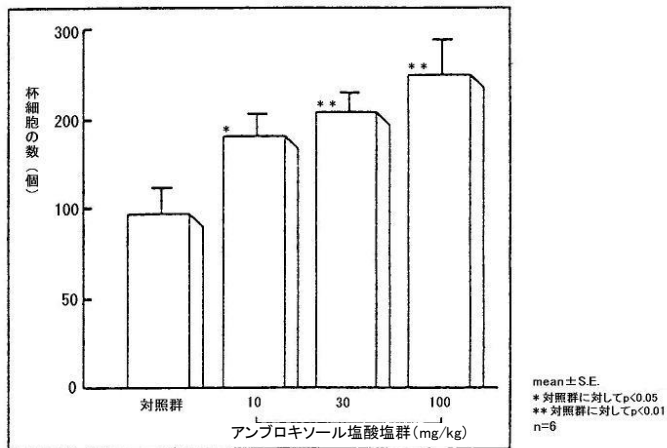
※肺表面活性リン脂質の主成分は飽和型のホスファチジルコリンである。

2) 気道液分泌促進作用（正常モルモット）⁵⁾

① 組織学的検討

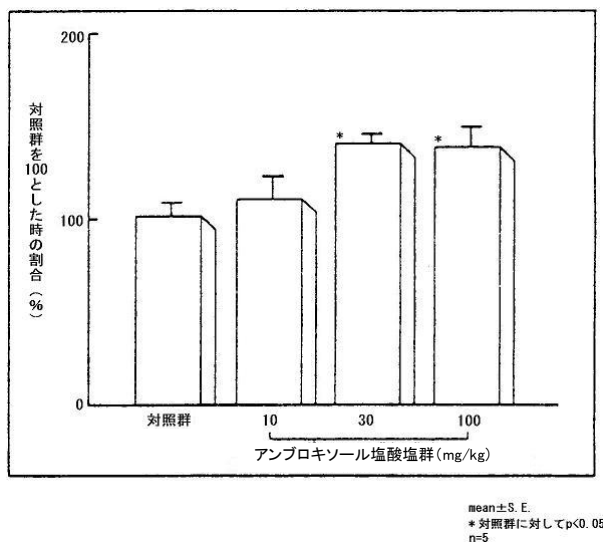
アンブロキシール塩酸塩 10、30 及び 100mg/kg を経口投与 30 分後に気管を摘出し、PAS-Alcian blue 染色を施して観察したところ、アンブロキシール塩酸塩投与により、活性化状態にある杯細胞の増加がみられた。杯細胞の数は 10 μm 以上の大きさのものを測定したが、すべての用量で対照群に比べ有意な増加が認められた。

また、アンブロキシール塩酸塩投与により、赤色に染色された中性糖蛋白（漿液成分）は明らかに多くみられ、しかも分泌腺は肥大していた。青色に染色された酸性糖蛋白（粘液成分）は差がみられなかった。



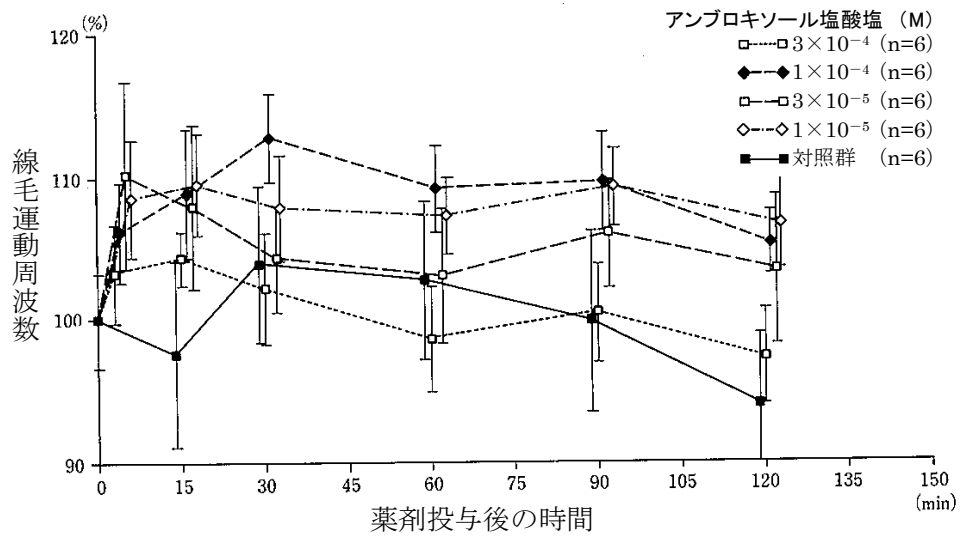
② 生化学的検討

アンブロキソール塩酸塩を経口投与 30 分後に気管を摘出して、気管内の気道粘液を採取し、中性ムコ多糖（漿液成分）を定量したところ、アンブロキソール塩酸塩投与により中性ムコ多糖（漿液成分）は用量依存的に増加し、30 及び 100mg/kg の用量で対照群に比べ有意な分泌促進作用が認められた。



3) 線毛運動亢進作用（正常モルモット）⁶⁾

顕微鏡下でモルモットの摘出気管内の最も線毛運動の動きがよい部位に、 $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ ~ $3 \times 10^{-4} \text{ M}$ 濃度のアンブロキソール塩酸塩を負荷した後に起こる線毛運動周波数を測定したところ、いずれの濃度も対照群より線毛運動周波数は増加し、 $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ では 30 分後、60 分後、90 分後に $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ では 15 分後、90 分後に対照群に比べ有意な増加が認められた。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 通常用量での血中濃度」を参照のこと。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

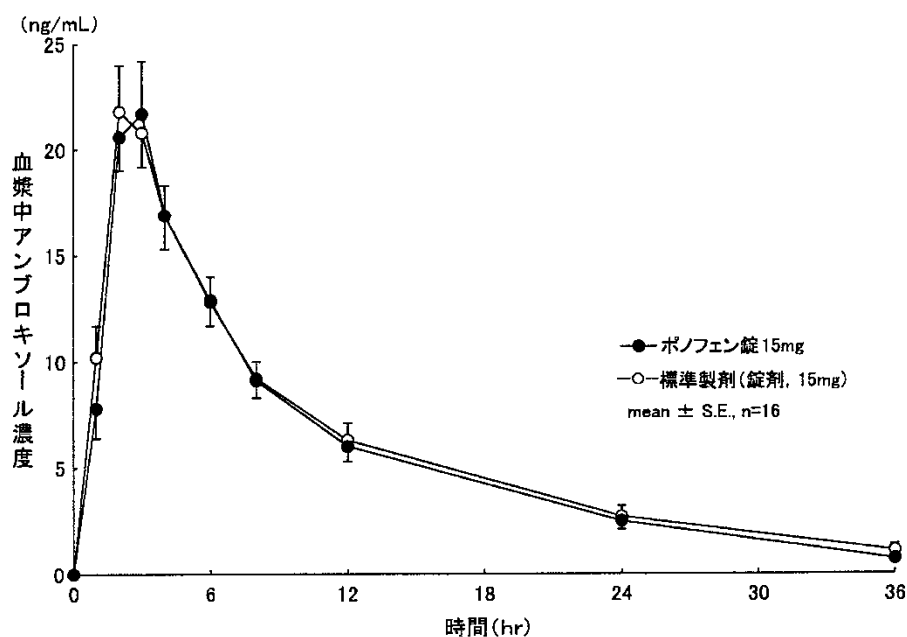
<ポノフェン錠 15mg>

生物学的同等性試験⁷⁾

健康成人男性にポノフェン錠 15mg と標準製剤それぞれ 1 錠（アンブロキシソール塩酸塩として 15mg）をクロスオーバー法により絶食単回経口投与して血漿中アンブロキシソール濃度を測定し、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。

	AUC ₀₋₃₆ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
ポノフェン錠 15mg	211.3±16.2	24.3±2.3	2.5±0.1
標準製剤（錠剤、15mg）	220.7±20.5	22.9±2.1	2.4±0.1

(mean±S.E., n=16)



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

<ポノフェン SR カプセル 45>

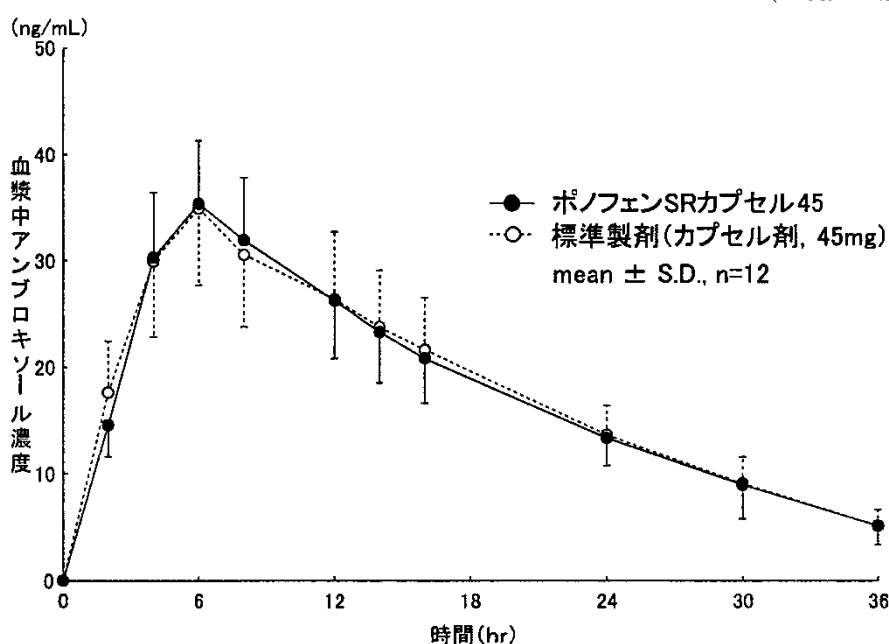
生物学的同等性試験⁸⁾

健康成人男性にポノフェン SR カプセル 45 と標準製剤それぞれ 1 カプセル（アンブロキシール塩酸塩として 45mg）をクロスオーバー法により絶食及び食後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。

<絶食投与>

	AUC ₀₋₃₆ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ポノフェン SR カプセル 45	648.6±110.1	35.70±5.93	5.8±0.6	9.08±2.43
標準製剤 (カプセル剤、45mg)	657.6±113.9	35.09±7.10	6.0±0.9	9.10±2.51

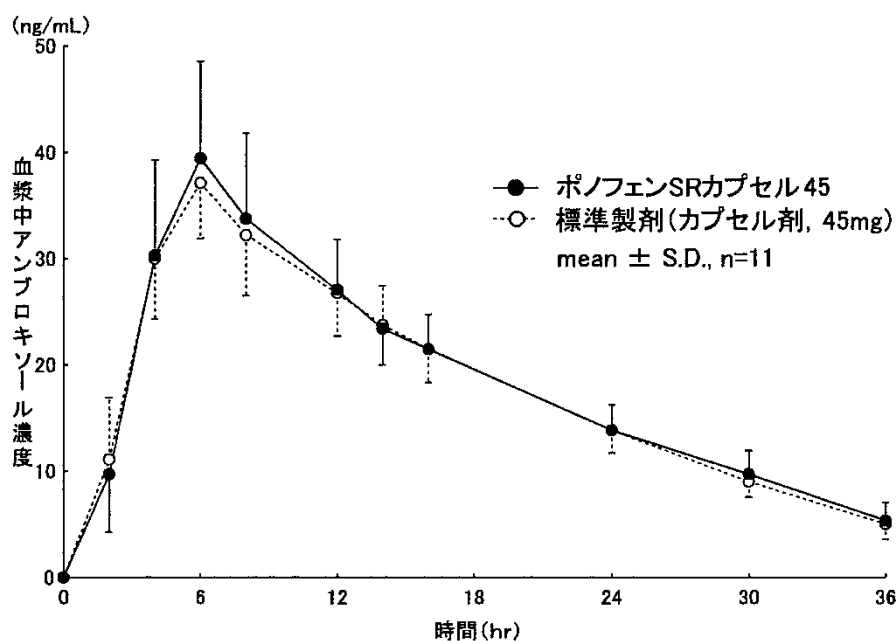
(mean±S.E., n=12)



<食後投与>

	AUC ₀₋₃₆ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ポノフェン SR カプセル 45	666.7±110.8	39.46±9.08	5.8±0.6	9.39±2.60
標準製剤 (カプセル剤、45mg)	654.3±67.9	38.07±4.25	5.6±0.8	9.00±2.82

(mean±S.E., n=11)



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

2) 反復投与

該当資料なし

(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

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない (再審査対象外)。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状（発疹、顔面浮腫、呼吸困難、血圧低下等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
消 化 器	胃不快感、胃痛、腹部膨満感、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、便秘、食思不振、消化不良（胃部膨満感、胸やけ等）
過 敏 症 ^{注)}	血管浮腫（顔面浮腫、眼瞼浮腫、口唇浮腫等）、発疹、蕁麻疹、蕁麻疹様紅斑、痒痒
肝 臓	肝機能障害〔AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等〕
そ の 他	めまい、口内しびれ感、上肢のしびれ感

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- ・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。
- ・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。
- ・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、痒痒の過敏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

<ポノフェン錠 15mg>

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。

<ポノフェン SR カプセル 45>

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。なお、減量が必要な場合には、錠剤等他の剤形を使用すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。

[動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

15. その他の注意

<ポノフェン SR カプセル 45>

早朝覚醒時に喀痰喀出困難を訴える患者には、夕食後投与が有用である。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ mg/kg、14 日間値

動物	経路	経口投与
	ラット	(♂)
	(♀)	2,395.5

症状は、自発運動の減少、腹臥位及び流涎がみられた。

さらに死亡例では呼吸困難及び強直性痙攣がみられ、投与 20～50 分後死に至った。死に至らない例では、これらの症状は 24 時間以内に消失した。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

<ポノフェン錠 15mg>

使用期限：4年（安定性試験結果に基づく）

<ポノフェン SR カプセル 45>

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

<ポノフェン錠 15mg>

遮光した気密容器、室温保存

<ポノフェン SR カプセル 45>

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当資料なし

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

<ポノフェン錠 15mg>

100 錠 (10 錠×10)、500 錠 (バラ)、1,000 錠 (10 錠×100)

<ポノフェン SR カプセル 45>

100 カプセル (10 カプセル×10)、420 カプセル (14 カプセル×30)、
500 カプセル (10 カプセル×50)

7. 容器の材質

<ポノフェン錠 15mg>

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バラ包装：褐色のガラス

<ポノフェン SR カプセル 45>

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ムコソルバン (錠 15mg、L カプセル 45mg、DS3%、小児用シロップ 0.3%、内用液 0.75%) ムコサール (錠 15mg、L カプセル 45mg、ドライシロップ 1.5%)

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

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

<ポノフェン錠 15mg>

販売名	製造承認年月日	承認番号
ポノフェン錠 15mg	2009 年 6 月 29 日	22100AMX01512000
ポノフェン錠 (旧販売名)	1991 年 10 月 12 日	20300AMZ00800000

<ポノフェン SR カプセル 45>

販売名	製造承認年月日	承認番号
ポノフェン SR カプセル 45	2004 年 11 月 29 日	21600AMZ00603000

11. 薬価基準収載年月日

<ポノフェン錠 15mg>

販売名	薬価基準収載年月日
ポノフェン錠 15mg	2009年 9月 25日
ポノフェン錠 (旧販売名)	1992年 7月 10日

<ポノフェン SR カプセル 45>

販売名	薬価基準収載年月日
ポノフェン SR カプセル 45	2005年 7月 8日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

<ポノフェン錠 15mg>

品質再評価

結果通知日: 2001年 10月 3日

再評価結果: 薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

<ポノフェン SR カプセル 45>

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

<ポノフェン錠 15mg>

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	HOT (9桁) コード	レセプト電算 コード
ポノフェン錠 15mg	2239001F1688	103894113	620389413
ポノフェン錠 (旧販売名)	2239001F1262	—	—

<ポノフェン SR カプセル 45>

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	HOT (9桁) コード	レセプト電算 コード
ポノフェン SR カプセル 45	2239001N1100	116919502	620002849

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 宮本 京 : 医学と薬学, 27 : 1261, 1992
- 2) 小田切繁樹 他 : 医学と薬学, 28 : 610, 1991
- 3) 河田 兼光 他 : 薬理と治療, 20 : 2629, 1992
- 4) M.Uchida,et al : Pharm Pharmacol Lett, 2 : 173, 1992
- 5) 内田 勝幸 他 : 日本薬理学会雑誌, 100 : 293, 1992
- 6) 徐 中宇 他 : 薬理と治療, 21 : 1053, 1993
- 7) 社内資料 (ポノフェン錠 15mg 生物学的同等性試験)
- 8) 社内資料 (ポノフェン SR カプセル 45 生物学的同等性試験)
- 9) 森 敏男 他 : 社内資料 (単回投与毒性試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X Ⅲ . 備考

その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
セオリア ファーマ 株式会社
東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号

販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号