

# 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2008に準拠して作成

気道粘液溶解剤

**ビソルボン<sup>®</sup>錠4mg**

**ビソルボン<sup>®</sup>細粒2%**

**Bisolvon<sup>®</sup>**

ブロムヘキシン塩酸塩製剤

® = 登録商標

剤形	錠・細粒	
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	錠：1錠 中ブロムヘキシン塩酸塩 4mg 含有 細粒：1g 中ブロムヘキシン塩酸塩 20mg 含有	
一般名	和名：ブロムヘキシン塩酸塩 洋名：Bromhexine Hydrochloride	
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	錠	細粒
	2008年9月5日	2008年9月5日
	2008年12月19日	2008年12月19日
発売年月日	1966年9月1日	1984年8月1日
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00~17:00) TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR <a href="http://e-mr.sanofi.co.jp/">http://e-mr.sanofi.co.jp/</a>	

本IFは2017年7月改訂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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

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

#### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 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]

- ①IF 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。
- ②IF 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「IF 記載要領 2008」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「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 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 2008」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

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008 年 9 月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
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	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) システム	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	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶 解 性	4
(3) 吸 湿 性	4
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5

<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 剤形.....	6
(1) 剤形の区別, 規格及び性状.....	6
(2) 製剤の物性.....	6
(3) 識別コード.....	6
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等.....	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) その他.....	7
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意.....	7
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	7
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化).....	8
7. 溶出性.....	8
8. 生物学的試験法.....	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	9
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	10
11. 力価.....	10
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	10
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報.....	10
14. その他.....	10
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 効能又は効果.....	11
2. 用法及び用量.....	11
3. 臨床成績.....	11
(1) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目).....	11
(2) 臨床効果.....	11
(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験.....	11
(4) 探索的試験: 用量反応探索試験.....	12
(5) 検証的試験.....	12
(6) 治療的使用.....	12
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>13</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	13
2. 薬理作用.....	13
(1) 作用部位・作用機序.....	13
(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	13
(3) 作用発現時間・持続時間.....	13

<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>14</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	14
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	14
(2) 最高血中濃度到達時間 .....	14
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 .....	14
(4) 中毒域 .....	14
(5) 食事・併用薬の影響 .....	14
(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 .....	14
2. 薬物速度論的パラメータ .....	14
(1) コンパートメントモデル .....	14
(2) 吸収速度定数 .....	14
(3) バイオアベイラビリティ .....	14
(4) 消失速度定数 .....	14
(5) クリアランス .....	15
(6) 分布容積 .....	15
(7) 血漿蛋白結合率 .....	15
3. 吸　　収 .....	15
4. 分　　布 .....	15
(1) 血液－脳関門通過性 .....	15
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	15
(3) 乳汁への移行性 .....	15
(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 .....	16
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	16
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 .....	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	16
6. 排　　泄 .....	16
(1) 排泄部位及び経路 .....	16
(2) 排　泄　率 .....	16
(3) 排泄速度 .....	16
7. 透析等による除去率 .....	16

<b>Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>17</b>
1. 警告内容とその理由 .....	17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	17
4. 用法及び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
(1) 併用禁忌とその理由 .....	17
(2) 併用注意とその理由 .....	17
8. 副作用 .....	18
(1) 副作用の概要 .....	18
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	18
(3) その他の副作用 .....	18
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 .....	18
(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 .....	18
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 .....	19
9. 高齢者への投与 .....	19
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	19
11. 小児等への投与 .....	19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	19
13. 過量投与 .....	19
14. 適用上の注意 .....	19
15. その他の注意 .....	20
16. その他 .....	20
<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>21</b>
1. 薬理試験 .....	21
(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照） .....	21
(2) 副次的薬理試験 .....	21
(3) 安全性薬理試験 .....	21
(4) その他の薬理試験 .....	21
2. 毒性試験 .....	22
(1) 単回投与毒性試験 .....	22
(2) 反復投与毒性試験 .....	22
(3) 生殖発生毒性試験 .....	22
(4) その他の特殊毒性 .....	22

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>23</b>
1. 規制区分.....	23
2. 有効期間又は使用期限.....	23
3. 貯法・保存条件.....	23
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	23
(1) 薬局での取り扱いについて.....	23
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）.....	23
5. 承認条件等.....	23
6. 包    装.....	23
7. 容器の材質.....	23
8. 同一成分・同効薬.....	24
9. 国際誕生年月日.....	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	24
11. 薬価基準収載年月日.....	24
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.....	25
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容.....	25
14. 再審査期間.....	25
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	25
16. 各種コード.....	25
17. 保険給付上の注意.....	25
<b>XI. 文    献</b> .....	<b>26</b>
1. 引用文献.....	26
2. その他の参考文献.....	26
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>27</b>
1. 主な外国での発売状況.....	27
2. 海外における臨床支援情報.....	27
<b>XIII. 備    考</b> .....	<b>28</b>
その他の関連資料.....	28



## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ブロムヘキシンは、ドイツベーリンガーインゲルハイムファルマ KG によりインドの生薬 *Adhatoda vasica* の有効成分を基礎として開発された気道粘液溶解剤であり、気道分泌増大作用を有し、また喀痰の粘度に大きく関与する酸性糖蛋白を溶解・低分子化することによる気道粘液溶解作用を現す去痰剤である。

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（ビソルボン錠 4mg, ビソルボン細粒 2%, ビソルボンシロップ 0.08%）が新たに承認され、2008 年 12 月に薬価基準に収載された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は漿液性分泌増加作用と喀痰の粘度の原因となっている酸性糖蛋白を溶解・低分子化することにより、喀痰の喀出を容易にする去痰剤である。

内服剤投与による臨床試験において効果判定がなされた 341 例での有効率（有効以上）は 69.5%であった。

内服剤投与による調査症例 1,049 例（承認時及び再評価結果）中副作用が報告されたのは、23 例（2.19%）であった。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ビソルボン<sup>®</sup>錠 4mg

ビソルボン<sup>®</sup>細粒 2%

(2) 洋名

ビソルボン<sup>®</sup>錠 4mg : Bisolvon<sup>®</sup> Tablets 4mg

ビソルボン<sup>®</sup>細粒 2% : Bisolvon<sup>®</sup> Fine Granules 2%

(3) 名称の由来

Bisolvon とは Bi+Solvon の合成語で、Bi は本剤が主に漿液性分泌増大作用及び酸性糖蛋白を溶解・低分子化するという二つの作用を有することを、また Solvon は Solvieren (溶解する) というドイツ語に由来し、前記の二つの作用により気道粘液溶解作用を現すことを意味する。

### 2. 一般名

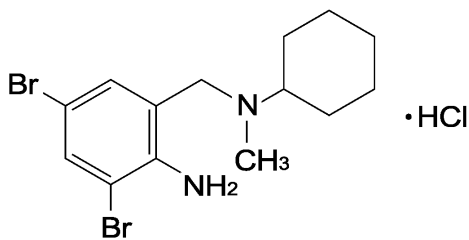
(1) 和名 (命名法) ブロムヘキシン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法) Bromhexine Hydrochloride (JAN)

Bromhexine (INN)

(3) ステム 粘液溶解剤, ブロムヘキシン誘導体: -exine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

$C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$  : 412.59

### 5. 化学名 (命名法)

2-Amino-3,5-dibromo-N-cyclohexyl-N-methylbenzylamine monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

- (1) 慣用名 なし
- (2) 別 名 ブロムヘキシン, 塩酸ブロムヘキシン
- (3) 略 号 なし
- (4) 記号番号 NA-274

7. CAS 登録番号

611-75-6

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ギ酸に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（95）に溶けにくい。

(3) 吸湿性

なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 239°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

飽和水溶液の pH は 3.0～5.0 である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は吸湿性がなく、また光に対して安定であるが、水溶液を曝光すると分解物を生じる（「日局 13」解説書）。

### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品 3mg を 0.01mol/L 塩酸試液に溶かし、100mL とした液につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品 1g に水 20mL を加え、よく振り混ぜた後、水酸化ナトリウム試液 3mL を加え、ジエチルエーテル 20mL ずつで 4 回抽出する。水層をとり、希硝酸で中和した液は塩化物の定性反応 (2) を呈する。

### 4. 有効成分の定量法

本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、ギ酸 2mL に溶かし、無水酢酸 60mL を加え、50°C の水浴中で 15 分間加熱し、冷後、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（指示薬：クリスタルバイオレット試液 2 滴）。ただし、滴定の終点は液の紫色が青緑色を経て黄緑色になるときとする。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=41.26mg  $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別, 規格及び性状

販売名	剤形・色調	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	平面	側面
ビソルボン錠 4mg	白色の素錠	7.0	2.4	0.12	52C    Sa	

ビソルボン細粒 2% : 白色の細粒。味は甘くのちわずかに苦い。

## (2) 製剤の物性

ビソルボン錠 4mg : 崩壊試験法「日局」に適合する

崩壊時間 : 約 5 分

## (3) 識別コード

販売名	薬物本体
ビソルボン錠 4mg	52C    Sa

## (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

ビソルボン錠 4mg : 1 錠中ブロムヘキシシン塩酸塩を 4mg 含有

ビソルボン細粒 2% : 1g 中ブロムヘキシシン塩酸塩 20mg 含有

## (2) 添加物

ビソルボン錠 4mg : 乳糖水和物, トウモロコシデンプン, ゼラチン, ステアリン酸マグネシウム

ビソルボン細粒 2% : 乳糖水和物, ピロ亜硫酸ナトリウム, 軽質無水ケイ酸, D-ソルビトール

## (3) その他

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

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

ピソルボン錠 4mg :

		包 装	保存条件	保存期間	結 果
長期保存試験		PTP 包装	室温	42 ヶ月	変化なし
苛酷 試験	温度 湿度	包装なし	40℃・暗所・ 75%R. H.	6 ヶ月	変化なし
	光	褐色瓶 (密栓)	キセノンフェードメーター	太陽光線照射 30 日に相当	変化なし
		無色瓶 (密栓)	キセノンフェードメーター	太陽光線照射 5 日に相当	着色 (微黄色)

ピソルボン細粒 2% :

		包 装	保存条件	保存期間	結 果
長期保存試験		褐色瓶 (密栓)	室温	42 ヶ月	変化なし
苛酷 試験	温度 湿度	褐色瓶 (密栓)	40℃・暗所・ 75%R. H.	6 ヶ月	変化なし
		褐色瓶 (開栓)	25℃・暗所・ 75%R. H.	9 日	1 日目から吸湿し, 吸湿により経時的に 液状化した
		褐色瓶 (開栓)	25℃・暗所・ 71%R. H.	約 1 ヶ月	3~5%の重量増 (吸 湿) で平衡に達し, それ以上は吸湿しな かった
		褐色瓶 (開栓)	30℃・暗所・ 66%R. H.		
	光	褐色瓶 (密栓)	キセノンフェードメーター	太陽光線照射 30 日に相当	変化なし
		無色瓶 (密栓)	キセノンフェードメーター	太陽光線照射 20 日に相当	着色 (微黄色)

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

ビソルボン錠 4mg :

(方法) 日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 毎分 50 回転

試験液 水 900mL

(結果) 溶出規格：30 分 75%以上

ビソルボン細粒 2% :

(方法) 日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 毎分 50 回転

試験液 水 900mL

(結果) 溶出規格：15 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

ビソルボン錠 4mg :

- (1) 本品を粉末とし、1mol/L 塩酸を加え振り混ぜ、遠心分離し、上澄液に亜硝酸ナトリウムを加えたのちスルファミン酸アンモニウムを加え、次にシュウ酸 *N*-(1-ナフチル)-*N*'-ジエチルエチレンジアミン試液を加える時、赤色を呈する。
- (2) 本品を粉末とし、メタノールを加えて振り混ぜ、ろ過し、ろ液について薄層クロマトグラフ法により試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得たスポットは同一の Rf 値を示す。

ビソルボン細粒 2% :

- (1) 錠剤の (1) と同様。
- (2) 定量法で得た試料溶液につき、吸収スペクトルを測定するとき波長 316~320nm に吸収の極大を示す。
- (3) 錠剤の (2) と同様。

10. 製剤中の有効成分の定量法

ビソルボン錠 4mg : 本品を粉末とし, 1mol/L 塩酸及びエタノールを加えてかき混ぜた後, ろ過したろ液及び別に調製した標準溶液につき波長 318nm 及び 360nm における吸光度差を測定し定量する。

ビソルボン細粒 2% : 本品を粉末とし, 1mol/L 塩酸及び無水エタノールを加えて振り混ぜ, 遠心分離した上澄み液につき波長 318nm における吸光度を測定し, 同様に調製した標準溶液の吸光度と比較し定量する。

11. カ 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. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

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

ビソルボン錠 4mg・細粒 2% :

下記疾患の去痰

急性気管支炎, 慢性気管支炎, 肺結核, 塵肺症, 手術後

### 2. 用法及び用量

ビソルボン錠 4mg : 通常成人には 1 回 1 錠 (ブロムヘキシン塩酸塩として 4mg) 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。

ビソルボン細粒 2% : 通常成人には 1 回 0.2g (ブロムヘキシン塩酸塩として 4mg) 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) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目)

該当しない

#### (2) 臨床効果

国内 35 施設, 総計 762 例について内服剤投与による臨床試験が実施された。承認された効能・効果において, 効果判定がなされた 341 例での有効率 (有効以上) は 69.5%であった。

#### (3) 臨床薬理試験 : 忍容性試験

慢性気管支炎・肺結核等の患者 10 例に対して 1 回 8mg, 1 日 3 回 5~60 日投与した結果, 肺機能, 血沈及び尿検査への影響は認められなかった<sup>1)</sup>。

1) 柏木秀雄ほか : 新薬と臨床 16 : 1317, 1967

また, 慢性肺気腫の患者 21 例に対して 1 日 12~24mg, 3~4 回 2 週間投与した結果, 心電図所見・血圧・脈拍数への影響は認められなかった<sup>2)</sup>。

2) 伊賀六一ほか : 総合臨床 20 : 484, 1971

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

肺気腫・慢性気管支炎等の呼吸器疾患患者 168 例に対して 1 回 2mg, 4mg, 8mg を患者に無作為に割り付け、1 日 3 回投与する二重盲検交叉法による臨床試験が実施されている。投与期間をⅠ～Ⅲ期に分け、試験期間は各期 7 日とし、また各期の間及びⅢ期の後に 3 日のプラセボ投与期間が設定された。去痰作用・呼吸容易化作用等の有効性及び副作用を総合的に検討した結果、1 回 4mg, 1 日 3 回投与で有用性があると判断された<sup>3)</sup>。

3) Liebrich K.G et al : Arzneimittel-Forsch. 15 : 305, 1965

注) 本剤の急性気管支炎, 慢性気管支炎, 肺結核, 塵肺症, 手術後に対して承認されている用法・用量はブロムヘキシン塩酸塩として 1 回 4mg を 1 日 3 回経口投与である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

慢性気管支炎患者 61 症例に対して、ビソルボン錠及びプラセボを 1 回 8mg, 1 日 3 回投与し、6 ヶ月にわたり観察を行なった。

電気呼吸音図・呼吸機能・自覚症状等を 1 ヶ月ごとに検査し、効果判定を行なった結果、本剤の有用性が確認された<sup>4)</sup>。

4) Kjer J. et al : Curr. ther Res. 13 : 434, 1971

注) 本剤の急性気管支炎, 慢性気管支炎, 肺結核, 塵肺症, 手術後に対して承認されている用法・用量はブロムヘキシン塩酸塩として 1 回 4mg を 1 日 3 回経口投与である。

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

アンブロキシソール塩酸塩

## 2. 薬理作用

## (1) 作用部位・作用機序

作用部位：気道（気道粘膜）

作用機序：気管支粘膜及び粘膜下気管腺の分泌を活性化し、漿液性分泌を増加させる。気道粘膜の杯細胞及び気管腺において粘液溶解作用を示す。

また、線毛運動を亢進させる。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

## 1) 漿液性分泌増加作用

Perry 及び Boyd の方法により、漿液性分泌増加作用が認められている（ウサギ<sup>5)</sup>）。また、走査電子顕微鏡により形態学的に観察した試験で、気管支粘膜及び粘膜下気管腺の分泌が活性化し、漿液性分泌の増加が認められている（イヌ<sup>6)</sup>）。

## 2) 酸性糖蛋白溶解・低分子化作用

健康成人において、酸性糖蛋白の線維網が溶解低分子化することが顕微鏡下に認められている<sup>7)</sup>。この作用は、気管分泌細胞内で発現し、その機序は、リゾゾーム顆粒から遊離されたリゾゾーム酵素が関与すると考えられている（イヌ<sup>8)</sup>）。

## 3) 肺表面活性物質の分泌促進作用

肺胞Ⅱ型細胞内層状封入体（ラット<sup>9)</sup>）及び肺のリン脂質含量（ウサギ<sup>10)</sup>）の増加が認められている。

## 4) 線毛運動亢進作用

*In vitro*の試験で、気管線毛のビート回数及び振幅を増大させることが認められている（イヌ<sup>11)</sup>）。

## (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

健康成人にブロムヘキシン 8mg を経口投与した場合、速やかに吸収され、1 時間で最高血中濃度 7.3ng/mL に達する。血中濃度の半減期は約 1.7 時間である<sup>12)</sup>。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

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) コンパートメントモデル

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

26%（外国人でのデータ）<sup>13)</sup>

(4) 消失速度定数

該当資料なし

## (5) クリアランス

静脈投与時 1.1L/min (外国人でのデータ)<sup>14)</sup>

## (6) 分布容積

静脈内投与時の分布容積は、3L/kg 以上(外国人でのデータ)<sup>15)</sup>

## (7) 血漿蛋白結合率

99% (外国人でのデータ)<sup>16)</sup>

## 3. 吸 収

吸収部位：胃腸管

吸 収 率：100% (外国人でのデータ)<sup>17)</sup>

## 4. 分 布

## (1) 血液－脳関門通過性

ラットに <sup>14</sup>C-ビソルボンを静脈内投与した場合、脳内には <sup>14</sup>C-放射活性はほとんどみられなかった<sup>18)</sup>。

## (2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠マウスに <sup>14</sup>C-ビソルボンを静脈内投与した場合、胎児にはほとんど移行しなかった<sup>18)</sup>。

## (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

ラットに経口投与した場合、各臓器へ分布したが、特に肺、肝、副腎皮質、眼窩内涙腺、腎及び血液に高濃度に認められた<sup>18)</sup>。

ラットに <sup>14</sup>C-ビソルボンを静脈内投与した場合、6時間、24時間後の分布は下表のとおりであった<sup>19)</sup>。

<sup>14</sup>C-ビソルボン静脈内投与後の <sup>14</sup>C-放射活性の分布状態 (%)

	例数	肝	腎	肺	胃腸管	糞	尿	合計
6 時間後	2	3	<0.5	<0.5	70	1	12	86
24 時間後	6	2	<0.5	<0.5	30	15	35	82

## 5. 代 謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：健康成人での主代謝物はシクロヘキシル環の水酸化体とその閉環体であり，尿中には主としてグルクロン酸抱合体として排泄される。(外国人でのデータ)<sup>17)</sup>

### (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

75% (外国人でのデータ<sup>13)</sup>)

### (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

健康成人に経口投与した場合，120 時間後までに 88%が尿中に，4%が糞中に排泄された。

(外国人でのデータ)<sup>17)</sup>

### (2) 排 泄 率

尿中 88%，糞中 4% (120 時間まで) (外国人でのデータ)<sup>17)</sup>

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 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

（理由）本剤の成分に対する過敏症と思われるアナフィラキシー様症状等の副作用が発現している事から、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に対しては、投与を避ける必要があります。

### 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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

内服剤投与による調査症例 1,049 例（承認時及び再評価結果）中副作用が報告されたのは 23 例（2.19%）であった。主な副作用は食欲不振 8 件（0.76%）、悪心 7 件（0.67%）、腹痛 2 件（0.19%）、頭痛 2 件（0.19%）等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。

#### (2) 重大な副作用と初期症状

**ショック，アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）：**

ショック，アナフィラキシー様症状（発疹，血管浮腫，気管支痙攣，呼吸困難，そう痒感等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

#### (3) その他の副作用

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	悪心，食欲不振，胃部不快感，腹痛		下痢，嘔気，嘔吐
精神神経系	頭痛		
過敏症 <sup>注)</sup>			発疹，蕁麻疹
その他		血痰	

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。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

		症例数 (%)
総症例数		1,049 例
消化器	食欲不振	8 (0.76%)
	悪心・嘔気	7 (0.67%)
	胃部不快感	1 (0.10%)
	腹痛	2 (0.19%)
精神神経系	頭痛	2 (0.19%)
その他		3 (0.29%)
副作用発現例数		23
副作用発現率		2.19%

#### (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

発疹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

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。]

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

動物実験で大量を長期間にわたり連続投与した場合に血清トランスアミナーゼ値の上昇することが報告されている。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

ビソルボン錠 4mg：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。]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 15. その他の注意

- (1) 動物実験で大量を長期間にわたり連続投与した場合に血清トランスアミナーゼ値の上昇することが報告されている。
- (2) 喀痰量の一時的増加を来し神経質な患者では不安感を訴えることがある。

### 16. その他

該当資料なし

## 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

1) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

ネコを用いた実験において呼吸に対する影響は、1～5mg/kg (i. v.) で影響を与えなかったが、10～20mg/kg (i. v.) により明らかな呼吸興奮作用を現した。また循環器系への影響は、1～10mg/kg (i. v.) により直ちに一過性の軽度の心悸亢進を起こすが著明な ECG の変化は見られなかった。20mg/kg (i. v.) により明らかな徐脈が現われた<sup>5)</sup>。

イヌを用いた実験では、血圧及び呼吸に対する影響は、1～2mg/kg (i. v.) で全く感受性を示さなかった。20mg/kg (i. v.) では血圧が下降し、呼吸抑制が見られた<sup>20)</sup>。

2) 消化器系に及ぼす影響

ラットを用いた実験において胃に対する影響は、2及び20mg/kg (p. o.) で、胃を切開して肉眼的に観察したが粘膜には発赤や潰瘍形成は認められなかった<sup>5)</sup>。

マウスを用いた実験において腸管運動に対する影響は、8～32mg/kg (p. o.) で影響は認められなかった<sup>5)</sup>。

3) 気道平滑筋に及ぼす影響

0.1%及び0.2%ブロムヘキシンの吸入投与は、ラット及びモルモットの気道抵抗に影響しなかった<sup>21)</sup>。

(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

LD<sub>50</sub> (mg/kg)<sup>22)</sup>

動物		投与経路		
		経口	腹腔内	皮下
マウス	♂	4,800	2,210	>14,000
	♀	7,800	2,330	>14,000
ラット	♂	11,900	2,000	>14,000
	♀	6,000	1,680	>14,000

## (2) 反復投与毒性試験

ラットに 10, 20, 40 及び 200mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与したが、一般状態、習性、体重、血液、各臓器の病理組織学的所見に異常は認められなかった<sup>5)</sup>。

## (3) 生殖発生毒性試験

胎児（ラット、ウサギ）に及ぼす影響を試験したが、薬物に起因すると考えられる催奇形作用は認められなかった<sup>23)</sup>。

## (4) その他の特殊毒性

局所刺激性：0.4%ブロムヘキシシン液を 4 時間噴霧し、吸入投与した急性毒性試験で、噴霧 24 時間後に屠殺したマウス<sup>24)</sup>、ラット<sup>25)</sup>、イヌ<sup>26)</sup> の気道系の組織病理学的検査の結果から、長時間吸入投与しても気道系での局所刺激性は認められなかった。また、眼粘膜に対しても刺激性は認められなかった（ウサギ）<sup>24)</sup>。

## 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

ビソルボン錠 4mg, 細粒 2%

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

ビソルボン錠 4mg：気密容器，遮光保存

ビソルボン細粒 2%：気密容器，遮光保存，開封後湿気に注意

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

特になし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14」参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

ビソルボン錠 4mg：100錠（10錠×10）PTP，1000錠（10錠×100）PTP

500錠 瓶

ビソルボン細粒 2%：100g 瓶

### 7. 容器の材質

ビソルボン錠 4mg：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミ箔），褐色のガラス瓶

ビソルボン細粒 2%：褐色のガラス瓶

## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 同一成分・同効薬

#### (1) 同一成分

錠 剤：レベルボン錠 4mg（東和）、ブロムヘキシン塩酸塩錠 4mg「日医工」（日医工），  
ブロムヘキシン塩酸塩錠 4mg「サワイ」（沢井）等

#### (2) 同効薬

システイン製剤，酵素製剤  
ムコダイン（杏林），ムコソルバン（帝人ファーマ）等

### 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

	製造販売承認年月日	承認番号
ビソルボン錠 4mg	平成 20 年 9 月 5 日	22000AMX02032000
参考：(旧製品) ビソルボン錠	昭和 55 年 7 月 25 日	(55AMY) 第 165 号

	製造販売承認年月日	承認番号
ビソルボン細粒 2%	平成 20 年 9 月 5 日	22000AMX02031000
参考：(旧製品) ビソルボン細粒	昭和 58 年 3 月 29 日	(58AMY) 第 36 号

### 11. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
ビソルボン錠 4mg	平成 20 年 12 月 19 日
参考：(旧製品) ビソルボン錠	昭和 42 年 7 月 1 日

	薬価基準収載年月日
ビソルボン細粒 2%	平成 20 年 12 月 19 日
参考：(旧製品) ビソルボン細粒	昭和 59 年 6 月 2 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

再評価: ビソルボン錠 (第7次: 1975年12月26日)

## 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

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。

## 16. 各種コード

販売名	HOT 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
ビソルボン錠 4mg	103871203	2234001F1312	620008695
ビソルボン細粒 2%	103860603	2234001C2037	620008694

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 柏木秀雄 他：新薬と臨牀 16(10) : 1317-1320, 1967 [BIL0001]
- 2) 伊賀六一 他：総合臨牀 20(2) : 484-491, 1971 [BIL0002]
- 3) Liebrich K.G., et al :Arzneim-Forsch. 15 : 305-322, 1965 [BIL0003]
- 4) Kjer J., et al :Curr. ther Res. 13 : 434-443, 1971 [BIL0004]
- 5) Engelhorn R., et al :Arzneimittelforschung 13 : 474-480, 1963 [BIL0005]
- 6) 原田康夫 他：耳鼻臨牀 69(6) : 553-562, 1976 [BIL0006]
- 7) Bruce R. A., et al :Br J Clin Pract 22 : 289-292, 1968 [BIL0007]
- 8) Takeda H., et al :Jpn J Pharmacol 33 : 455-461, 1983 [BIL0008]
- 9) Gil J., et al :Respiration 28 : 438-456, 1971 [BIL0009]
- 10) Wichert P.V., et al :Pneumonologie 144 : 323-327, 1971 [BIL0010]
- 11) Yanaura S., et al :Jpn J Pharmacol 31 : 957-965, 1981 [BIL0011]
- 12) 社内資料：血漿中濃度 (ヒト) [BIL-01]
- 13) Bechgaard E., et al :Biopharm Drug Dispos 3 : 337-344, 1982 [BIL0012]
- 14) Schmid J., et al :J chromatography 227 : 71-81, 1982 [BIL0013]
- 15) 社内資料：薬物動態 [BIL-02]
- 16) 社内資料：薬物動態 [BIL-03]
- 17) Jauch R., et al :Arzneimittelforschung 25(12) : 1954-1958, 1975 [BIL0014]
- 18) Kopitar Z., et al :Arzneimittelforschung 21(7) : 914-918, 1971 [BIL0015]
- 19) Beisenherz G., et al :Ther.Umsch. 22 : 322-326, 1965 [BIL0016]
- 20) Shimamoto K., et al :Acta Sch Med Univ Kioto. 40(1) : 98-118, 1967 [BIL0017]
- 21) 三澤美和 他：日薬理誌 94 : 123-128, 1989 [BIL0018]
- 22) 臼井八郎：現代の臨牀 3(4) : 259-267, 1969 [BIL0019]
- 23) 社内資料：生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ) [BIL-04]
- 24) 社内資料：急性毒性試験 (マウス、ラット、イヌ) [BIL-05]
- 25) 社内資料：急性毒性試験 (ラット) [BIL-06]
- 26) 社内資料：急性毒性試験 (イヌ) [BIL-07]

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果，用法及び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。

## 【効能又は効果】

下記疾患の去痰

急性気管支炎，慢性気管支炎，肺結核，塵肺症，手術後

## 【用法及び用量】

錠剤：通常成人には1回1錠（ブロムヘキシシン塩酸塩として4mg）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。

細粒：通常成人には1回0.2g（ブロムヘキシシン塩酸塩として4mg）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。

シロップ：通常成人には1回5mL（ブロムヘキシシン塩酸塩として4mg）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。

国名	ドイツ
販売名	ビスルボン
剤形	錠剤・シロップ剤
含量	錠剤：1錠中8mg含有 シロップ剤：5mL中8mg含有
効能・効果	粘液形成及び輸送の障害が同時に起こる気管支及び肺の急性及び慢性疾患における粘液溶解療法
用法・用量	錠剤： 成人及び12歳を超える小児：1回1錠を1日3回経口投与 6歳から12歳の小児：1回1/2錠を1日3回経口投与 2歳から6歳の小児：1回1/2錠を1日2回経口投与  シロップ剤： 成人及び12歳を超える小児：1回5mLを1日3回経口投与 6歳から12歳の小児：1回2.5mLを1日3回経口投与

上記を含み世界66カ国で販売または承認されている（2017年3月現在）。

## 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

---

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

