

# 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

気道粘液溶解剤

## ビソルボン<sup>®</sup> 吸入液 0.2%

### Bisolvon<sup>®</sup>

ブロムヘキシン塩酸塩製剤

® = 登録商標

剤形	吸入液
規格・含量	1mL 中ブロムヘキシン塩酸塩として 2mg 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	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	1991年7月17日
開発・製造販売・発売・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作成した。

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

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 (分解点), 沸点, 凝固点	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	3
4. 有効成分の確認試験法	3
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤 形	5
(1) 投与経路	5
(2) 剤形の区別, 規格及び性状	5
(3) 製剤の物性	5

2. 製剤の組成	5
(1) 有効成分（活性成分）の含量	5
(2) 添加物	5
3. 製剤の各種条件下における安定性	5
4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
6. 製剤中の有効成分の定量法	6
7. 容器の材質	6
<b>V. 治療に関する項目</b>	<b>7</b>
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
(1) 臨床効果	7
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	7
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	7
(4) 検証的試験	8
(5) 治療的使用	8
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	<b>9</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9
(1) 作用部位・作用機序	9
(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	<b>10</b>
1. 血中濃度の推移・測定法	10
(1) 治療上有効な血中濃度	10
(2) 最高血中濃度到達時間	10
(3) 通常用量での血中濃度	10
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	10
2. 薬物速度論的パラメータ	10
(1) 吸収速度定数	10
(2) バイオアベイラビリティ	10
(3) 消失速度定数	10
(4) クリアランス	10
(5) 分布容積	10
(6) 血漿蛋白結合率	10

3. 吸 収	11
4. 分 布	11
(1) 血液－脳関門通過性	11
(2) 胎児への移行性	11
(3) 乳汁中への移行性	11
(4) 髄液への移行性	11
(5) その他の組織への移行性	11
5. 代 謝	11
(1) 代謝部位及び代謝経路	11
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種	12
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	12
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12
6. 排 泄	12
(1) 排泄部位	12
(2) 排 泄 率	12
(3) 排泄速度	12
7. 透析等による除去率	12
(1) 腹膜透析	12
(2) 血液透析	12
(3) 直接血液灌流	12
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>13</b>
1. 警告内容とその理由	13
2. 禁忌内容とその理由	13
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	13
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	13
5. 慎重投与内容とその理由	13
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
7. 相互作用	13
(1) 併用禁忌とその理由	13
(2) 併用注意とその理由	13
8. 副作用	14
(1) 副作用の概要	14
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	15
(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	16
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	16

9. 高齢者への投与	17
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	17
11. 小児等への投与	17
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
13. 過量投与	17
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）	17
15. その他の注意	17
16. その他	17
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>18</b>
1. 一般薬理	18
(1) 中枢神経系に及ぼす影響	18
(2) 自律神経系に及ぼす影響	18
(3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響	18
(4) 消化器系に及ぼす影響	18
(5) 気道平滑筋に及ぼす影響	18
(6) 血液凝固・線溶系に及ぼす影響	18
(7) その他	18
2. 毒性	19
(1) 単回投与毒性試験	19
(2) 反復投与毒性試験	19
(3) 生殖発生毒性試験	19
(4) その他の特殊毒性試験	19
<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	<b>20</b>
1. 有効期間又は使用期限	20
2. 貯法・保存条件	20
3. 薬剤取扱い上の注意点	20
4. 承認条件	20
5. 包装	20
6. 同一成分・同効薬	20
7. 国際誕生年月日	20
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
9. 薬価基準収載年月日	20
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	21
12. 再審査期間	21
13. 長期投与の可否	21

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	21
15. 保険給付上の注意	21
<b>XI. 文 献</b>	<b>22</b>
1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	23
<b>XII. 参考資料</b>	<b>24</b>
主な外国での発売状況	24
<b>XIII. 備 考</b>	<b>25</b>
その他の関連資料	25





## 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あらわす去痰剤である。これらの作用を期待して、錠剤、細粒、シロップ剤及び注射剤が現在臨床で使用されているが、吸入療法における去痰剤の評価方法が確立されていないこともあり、これまで本剤に関する吸入療法について客観的に評価する研究が殆どなされなかった。

しかし、医療現場では吸入療法の普及に伴い本剤の経口剤・注射剤に加えて吸入剤に対する要望も高まってきた。

これは経口投与あるいは静脈内・筋肉内投与した場合、血液循環を介して気道分泌細胞に作用し、気道分泌増大と喀痰粘度低下作用をあらわすのに対し、吸入投与では速やかに気道分泌細胞に取り込まれ同様の作用をあらわすのに加え、更に、痰の輸送速度を増加させるなど局所に対する直接作用も期待されるからである。また経口投与でみられる消化器系の副作用の発現を低減化させることも期待されるからである。

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（ビスルボン吸入液 0.2%）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

本剤は漿液性分泌促進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。

臨床試験では、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺結核、塵肺症及び手術後の患者を対象とし、289 例で行い、喀痰症状の有効率は 77.0%（211/274 例：中等度改善以上）であった。臨床試験及び市販後の使用成績調査での調査症例 7,610 例中副作用が報告されたのは 30 例（0.39%）であった。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

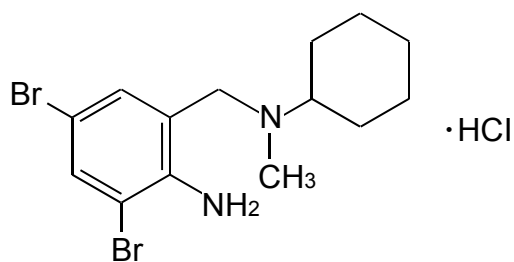
- (1) 和名 ビソルボン<sup>®</sup>吸入液 0.2%
- (2) 洋名 Bisolvon<sup>®</sup> Inhalant Solution 0.2%
- (3) 名称の由来

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あらわすことを意味する。

### 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. 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)

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

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : ブロムヘキシン, 塩酸ブロムヘキシン  
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. 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℃（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。

#### 3. 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）。

#### 4. 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。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

- (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。

#### 5. 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 分間加温し、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変わるときとする。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) 投与経路

吸入

## (2) 剤形の区別, 規格及び性状

吸入液：本品は無色澄明の液である。

1mL 中ブロムヘキシシン塩酸塩を 2mg 含有する。

## (3) 製剤の物性

pH 2.5~3.5

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分 (活性成分) の含量

本剤 1mL 中ブロムヘキシシン塩酸塩を 2mg 含有。

## (2) 添加物

酒石酸, パラオキシ安息香酸メチル

## 3. 製剤の各種条件下における安定性

		包装	保存試験	保存期間	結果
長期保存試験		褐色瓶密栓	室温・散光	36 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	褐色瓶密栓	40℃	6 ヶ月	変化なし
		褐色瓶密栓	60℃	1 ヶ月	変化なし
	光	無色瓶密栓	キセノンランプ照射	30 万 lx・hr (30 万 lx・hr は, 通常 の室内散光 下, 3 ヶ月 保存に相当)	着色 (淡褐色澄明), 分解物・検出 3-5%の含量低下

## 4. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

本剤はアレベール, アセチルシステインナトリウム液等との配合で, 白濁を生じるため, これらの薬剤との配合は避ける。

### 5. 製剤中の有効成分の確認試験法

#### (1) 定性反応：

本品に 1mol/L 塩酸試液，亜硝酸ナトリウム試液を加え，さらにスルファミン酸アンモニウム試液を加え，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とき，液は赤色を呈する。

#### (2) 薄層クロマトグラフィー：

本品を試料溶液とし，塩酸ブロムヘキシシン標準品の水溶液を標準溶液とする。これらの液につき，展開溶媒として，n-ブタノール・氷酢酸・水混液（66：17：17）を用い，薄層クロマトグラフ法により試験を行う。展開後，薄層板に噴霧用ドラージェンドルフ試液及び薄めた硫酸（1→2）を噴霧し乾燥するとき，試料溶液及び標準溶液から得たスポットはだいたい赤色を呈し，それらの Rf 値は等しい。

### 6. 製剤中の有効成分の定量法

本品に 1mol/L 塩酸試液及び水を加えた試料溶液につき，波長 311nm 付近の吸収極大の波長における吸光度を測定し，ブロムヘキシシン塩酸塩標準品を用いて同様に調製した標準溶液の吸光度と比較し定量する。

### 7. 容器の材質

褐色のガラス瓶

## 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，慢性気管支炎，肺結核，塵肺症，手術後

### 2. 用法及び用量

通常，成人には1回2mL（ブロムヘキシシン塩酸塩として4mg）を生理食塩液等で約2.5倍に希釈し，1日3回ネブライザーを用いて吸入させる。

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

慢性気管支炎を対象に群間比較試験（封筒法）を実施した結果，本剤の有用性が認められた<sup>1)</sup>。この群間比較試験を含む国内47施設，総計289例について実施された臨床試験成績は次のとおりであった<sup>1)~8)</sup>。

投与対象	有効例数／効果判定例数	有効率 (中等度改善以上)
急性気管支炎	34／47	72.3%
慢性気管支炎	93／120	77.5%
肺結核	35／42	83.3%
塵肺症	9／13	69.2%
手術後	40／52	76.9%
計	211／274	77.0%

#### (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

慢性呼吸器疾患（慢性気管支炎，肺結核，塵肺症）患者53例を対象として2研究機関で実施された。本剤の1日吸入量としては少なくとも6mL（ブロムヘキシシン塩酸塩として12mg/日，分3）が必要であると考えられた<sup>3), 9)</sup>。

3) 三笠桂一ほか：基礎と臨床 22：5028，1988

9) 長岡 滋ほか：Therapeutic Research 10：1087，1989

(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

15 研究施設, 115 例において, 慢性気管支炎患者のうち, 痰の切れが悪いものを対象として, 本剤を日局生理食塩液で 2.5 倍に希釈したものとアセチルシステイン液の 1 日 3 回吸入投与の封筒法による群間比較試験を実施した結果, 本剤の有用性が認められた<sup>1)</sup>。

1) 滝島 任ほか: Therapeutic Research 10:1063, 1989

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・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また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

- ① 作用部位：気道（気道粘膜）
- ② 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>10)</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>11)</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>12)</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>13)</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>14)</sup>）及び肺のリン脂質含量（ウサギ<sup>15)</sup>）の増加が認められている。

##### 4. 線毛運動亢進作用

In vivo 吸入投与試験（ウズラ<sup>16)</sup>）において、気道粘液線毛輸送運動を著しく促進させるとともに、摘出気管を用いた in vitro 試験（イヌ<sup>17)</sup>）において、線毛運動の振幅及び運動数の増加をもたらすことが認められている。また、口蓋粘膜（カエル<sup>9)</sup>）において線毛による粘液の輸送速度を増加させることが認められている。

## 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

該当資料なし

参考：健康成人に経口投与した場合 1 時間<sup>18)</sup>

(3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

(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

<参考：錠剤でのデータ>

26% (外国人でのデータ)<sup>19)</sup>

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

静脈内投与時 約 1.1L/min (外国人でのデータ)<sup>20)</sup>

(5) 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>21)</sup>

(6) 血漿蛋白結合率

99% (外国人でのデータ)<sup>22)</sup>

### 3. 吸 収

該当資料なし

<参考：錠剤でのデータ>

外国・健康成人に経口投与した場合吸収率 100%<sup>23)</sup>

<参考：動物でのデータ>

<sup>14</sup>C-標識ブロムヘキシンを吸入投与したとき、投与直後に血中に低濃度の放射能が検出され、8時間で最高血中濃度に達し、その後ゆっくりと低下した。また、吸入投与後5分では食道の濃度が最も高く、気管の濃度がそれに次ぎ、その他胃内の濃度が高かった。投与後30分には、食道及び気管の濃度は半分以下に減衰するが、胃内濃度は最高に達し、また投与後8時間には大腸内濃度が最高に達した<sup>24)</sup>(ラット)。

### 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>25)</sup>

#### (2) 胎児への移行性

妊娠マウスに<sup>14</sup>C-ビソルボン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>25)</sup>

#### (3) 乳汁中への移行性

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<sup>14</sup>C-ビソルボン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>25)</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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

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>23)</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

該当しない

<参考：錠剤でのデータ>

75% (外国人でのデータ)<sup>19)</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

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>23)</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>23)</sup>。

(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

（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・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

#### 重要な基本的注意

気管支分泌物が増量することがあるので、観察を十分に行い、自然の喀出が困難な場合には機械的吸引又は体位変換などの適切な処置を行うこと。

（理由）一般的に去痰剤は、気管支分泌物を増加させる作用があるので、自然の喀出が困難な場合には機械的吸引又は体位変換などの適切な処置を行うこと。

### 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

臨床試験及び市販後の使用成績調査での調査症例 7,610 例中副作用が報告されたのは 30 例 (0.39%) であった。主な副作用は嘔気 11 件 (0.14%)、咳嗽 6 件 (0.08%)、咽頭痛 6 件 (0.08%)、呼吸困難 5 件 (0.07%) 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。

#### 1) 重大な副作用

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。

#### 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
呼吸器系		咳嗽，咽頭痛，呼吸困難，喘息発作，喘鳴，咽頭刺激感，咽頭異和感	
消化器	嘔気	胃部不快感	下痢，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。

## (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査施設数	47	891	917
調査症例数	281	7,329	7,610
副作用発現症例数	14	16	30
副作用発現件数	20	19	39
副作用発現症例率	4.98%	0.22%	0.39%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）		
中枢・末梢神経系障害	—	1例（0.01）	1例（0.01）
浮遊感（頭がボーとする）	—	1（0.01）	1（0.01）
消化管障害	3例（1.07）	7例（0.10）	10例（0.13）
嘔気	3（1.07）	8（0.11）	11（0.14）
胃不快感	1（0.36）	—	1（0.01）
呼吸器系障害	14例（4.98）	8例（0.11）	22例（0.29）
咽頭刺激感	1（0.36）	—	1（0.01）
咽頭痛	4（1.42）	1（0.01）	5（0.07）
咽喉頭痛増強	—	1（0.01）	1（0.01）
血痰	—	2（0.03）	2（0.03）
喘息発作	—	1（0.01）	1（0.01）
のどのイガイガ	1（0.36）	—	1（0.01）
呼吸困難	3（1.07）	—	3（0.04）
呼吸困難増強	1（0.36）	1（0.01）	2（0.03）
気道刺激症状	—	1（0.01）	1（0.01）
咳嗽	—	1（0.01）	1（0.01）
咳込み	5（1.78）	—	5（0.07）
喘鳴	—	1（0.01）	1（0.01）
喘鳴増強	1（0.36）	—	1（0.01）
一般的全身障害	—	1例（0.01）	1例（0.01）
死亡 <sup>注)</sup>	—	1（0.01）	1（0.01）

注) 重症（Hugh-Jones 分類第4度）塵肺症患者（62歳，男性）

副作用調査会結果：副作用症状名を「呼吸不全」に変更する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

要因	区分	副作用発現症例数／解析例数	副作用発現症例率 (%)
性別	男	12／4,338	0.28
	女	4／2,991	0.13
年齢別	～14歳	0／1,812	0.00
	15～64歳	4／2,370	0.17
	65歳～	12／3,147	0.38
使用理由別	急性気管支炎	2／2,498	0.08
	慢性気管支炎	4／2,253	0.18
	肺結核	4／460	0.87
	塵肺症	3／134	2.24
	手術後	1／1,120	0.09
	その他	3／918	0.33
1日投与量別	～2mg	3／861	0.35
	～4mg	3／1,458	0.21
	～6mg	0／1,217	0.00
	～8mg	3／1,073	0.28
	～10mg	0／116	0.00
	～12mg	7／1,869	0.37
	超12mg～	0／687	0.00
有無別	有	11／4,037	0.27
	無	5／3,276	0.15
合併症種類別	呼吸器系疾患	7／1,906	0.37
	高血圧	3／989	0.30
	心疾患	1／749	0.13
	肝疾患	0／281	0.00
	腎疾患	0／123	0.00
	その他	2／1,517	0.13

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

副作用：発疹（0.1%未満）

注）発現した場合には，投与を中止し，適切な処置を行なうこと。



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. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- (1) 患者に使用法を正しく指導し，経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 本剤はアレベール，アセチルシステインナトリウム液等との配合で白濁を生じるため，これらの薬剤との配合は避ける。

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. 一般薬理

(1) 中枢神経系に及ぼす影響

該当資料なし

(2) 自律神経系に及ぼす影響

該当資料なし

(3) 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>10)</sup>

イヌを用いた実験では、血圧およ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>26)</sup>

(4) 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 および 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>10)</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>10)</sup>

(5) 気道平滑筋に及ぼす影響

0.1%および0.2%ブロムヘキシンの吸入投与は、ラットおよびモルモットの気道抵抗に影響しなかった。<sup>27)</sup>

(6) 血液凝固・線溶系に及ぼす影響

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

## 2. 毒 性

## (1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> (mg/kg)<sup>28)</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

\*吸入投与の場合、ブロムヘキシンの空気中濃度をそれぞれ、16.4 μg/L-air (マウス)<sup>29)</sup>、14.5 μg/L-air (ラット)<sup>30)</sup>、17.4 μg/L-air (イヌ)<sup>31)</sup>に保ち4時間噴霧を行ったが、死亡は認められなかった。

## (2) 反復投与毒性試験

ラットに10, 20, 40及び200mg/kg/日を6ヵ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>10)</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>32)</sup>。

## (4) その他の特殊毒性試験

局所刺激性：0.4%ブロムヘキシソ液を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>29)</sup>、ラット<sup>30)</sup>、イヌ<sup>31)</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>29)</sup>。

## 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（安定性試験結果に基づく）

### 2. 貯法・保存条件

気密容器，遮光保存，開栓後汚染に注意

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

本剤はアレベール，アセチルシステインナトリウム液等との配合で白濁を生じるため，これらの薬剤との配合は避ける。

本剤は吸入用のみ使用し，内服用として使用しないこと。

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

45mL 瓶 500mL 瓶

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ムコフィリン液（エーザイ）

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 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
ビソルボン吸入液 0.2%	平成 20 年 9 月 5 日	22000AMX02030000
参考：(旧製品) ビソルボン吸入液	平成 3 年 3 月 29 日	(3AM) 第 248 号

### 9. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
ビソルボン吸入液 0.2%	平成 20 年 12 月 19 日
参考：(旧製品) ビソルボン吸入液	平成 3 年 5 月 24 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

該当しない

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：平成 11 年 3 月 3 日

内容：薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

（再審査結果通知番号（101）第 056 号）

12. 再審査期間

平成 3 年 3 月 29 日～平成 9 年 3 月 28 日（終了）

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

2234700G1051

15. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 滝島 任 他 : Therapeutic Research 10(3) : 1063-1086, 1989 [BIL0020]
- 2) 滝島 任 他 : 呼吸 8(1) : 82-98, 1989 [BIL0021]
- 3) 三笠桂一 他 : 基礎と臨床 22(14) : 5028-5045, 1988 [BIL0022]
- 4) 森口敏勝 他 : 基礎と臨床 23(6) : 2438-2455, 1989 [BIL0023]
- 5) 田村昌士 他 : 薬理と治療 17(4) : 1777-1785, 1989 [BIL0024]
- 6) 三浦一樹 他 : 基礎と臨床 23(6) : 2423-2437, 1989 [BIL0025]
- 7) 寺田 康 他 : Therapeutic Research 10(4) : 1621-1635, 1989 [BIL0026]
- 8) 垣内成泰 他 : 基礎と臨床 23(6) : 2479-2494, 1989 [BIL0027]
- 9) 長岡 滋 他 : Therapeutic Research 10(3) : 1087-1108, 1989 [BIL0028]
- 10) Engelhorn R., et al : Arzneimittelforschung 13 : 474-480, 1963 [BIL0005]
- 11) 原田康夫 他 : 耳鼻臨床 69(6) : 553-562, 1976 [BIL0006]
- 12) Bruce R. A., et al : Br J Clin Pract 22(7) : 289-292, 1968 [BIL0007]
- 13) Takeda H., et al. : Jpn J Pharmacol 33 : 455-461, 1983 [BIL0008]
- 14) Gil J., et al : Respiration 28 : 438-456, 1971 [BIL0009]
- 15) Wichert P. V., et al : Pneumonologie 144 : 323-327, 1971 [BIL0010]
- 16) 社内資料 : 線毛運動亢進作用 [BIL-08]
- 17) Yanaura S., et al : Jpn J Pharmacol 31 : 957-965, 1981 [BIL0011]
- 18) 社内資料 : 血漿中濃度 (ヒト) [BIL-01]
- 19) Bechgaard E., et al : Biopharm Drug Dispos 3 : 337-344, 1982 [BIL0012]
- 20) Schmid J., et al : J chromatography 227 : 71-81, 1982 [BIL0013]
- 21) 社内資料 : 薬物動態 [BIL-02]
- 22) 社内資料 : 薬物動態 [BIL-03]
- 23) Jauch R., et al : Arzneimittelforschung 25(12) : 1954-1958, 1975 [BIL0014]
- 24) 社内資料 : 薬物動態 (ラット) [BIL-15]
- 25) Kopitar Z., et al : Arzneimittelforschung 21(7) : 914-918, 1971 [BIL0015]
- 26) Shimamoto K., et al : Acta Sch Med Univ Kioto. 40(1) : 98-118, 1968 [BIL0017]
- 27) 三澤美和 他 : 日薬理誌 94 : 123-128, 1989 [BIL0018]
- 28) 臼井八郎 : 現代の臨床 3(4) : 259-267, 1969 [BIL0019]
- 29) 社内資料 : 急性毒性試験 (マウス、ラット、イヌ) [BIL-05]
- 30) 社内資料 : 急性毒性試験 (ラット) [BIL-06]
- 31) 社内資料 : 急性毒性試験 (イヌ) [BIL-07]
- 32) 社内資料 : 生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ) [BIL-04]

2. その他の参考文献

該当しない

## XII. 参考資料

### 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】

通常，成人には1回2mL（ブロムヘキシン塩酸塩として4mg）を生理食塩液等で約2.5倍に希釈し，1日3回ネブライザーを用いて吸入させる。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

国名	ドイツ
販売名	ビソルボン
剤形	液剤
含量	4mL中8mg含有
効能・効果	粘液形成および輸送の障害が同時に起こる気管支および肺の急性および慢性疾患における粘液溶解療法
用法・用量	成人：1回4mLを1日2回吸入 12歳を越える小児：1回2mLを1日2回吸入 6歳～12歳の小児：1回1mLを1日2回吸入 2歳～6歳の小児：1回10滴（約0.67mL）を1日2回吸入 2歳未満の小児：1回5滴（約0.33mL）を1日2回吸入 本剤と生理食塩液を1：1の割合で混合することが望ましい。

上記を含み世界30ヵ国以上で販売または承認されている。



XIII. 備 考

その他の関連資料

該当しない

