

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

気道粘液調整・粘膜正常化剤

カルボシステインDS50%「タカタ」

カルボシステインシロップ5%「タカタ」

L-カルボシステインシロップ
シロップ用 L-カルボシステイン

CARBOCISTEINE

剤形	ドライシロップ剤	シロップ剤
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	1g中 L-カルボシステイン 500 mg	1mL L-カルボシステイン 50 mg
一般名	和名: L-カルボシステイン 洋名: L-Carbocisteine	
製造販売承認年月日	2010年1月15日	2010年7月15日
薬価基準収載	2010年11月19日	2010年11月19日
発売年月日	2010年11月19日	2010年11月19日
開発・製造販売(輸入) ・提携販売会社名	製造販売元: 高田製薬株式会社	
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp	

本IFはカルボシステインDS50%「タカタ」:2018年9月改訂、カルボシステインシロップ5%「タカタ」:2018年5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 <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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 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医療機器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、添付文書で赤字・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「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 の利用にあたっては、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料であり、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)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	19
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	19
1. 販売名.....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	19
2. 一般名.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	19
3. 構造式又は示性式.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	19
4. 分子式及び分子量.....	2	7. 相互作用.....	19
5. 化学名（命名法）.....	2	8. 副作用.....	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	9. 高齢者への投与.....	20
7. CAS登録番号.....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	21
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与.....	21
1. 物理化学的性質.....	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	13. 過量投与.....	21
3. 有効成分の確認試験法.....	3	14. 適用上の注意.....	21
4. 有効成分の定量法.....	3	15. その他の注意.....	21
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他.....	21
1. 剤形.....	4	IX. 非臨床試験に関する項目	22
2. 製剤の組成.....	5	1. 薬理試験.....	22
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	5	2. 毒性試験.....	22
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	X. 管理的事項に関する項目	23
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	1. 規制区分.....	23
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	9	2. 有効期間又は使用期限.....	23
7. 溶出性.....	9	3. 貯法・保存条件.....	23
8. 生物学的試験法.....	10	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	11	5. 承認条件.....	23
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	11	6. 包装.....	23
11. 力価.....	11	7. 容器の材質.....	24
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	11	8. 同一成分・同効薬.....	24
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報.....	11	9. 国際誕生年月日.....	24
14. その他.....	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	24
V. 治療に関する項目	12	11. 薬価基準収載年月日.....	24
1. 効能又は効果.....	12	12. 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.....	24
2. 用法及び用量.....	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	24
3. 臨床成績.....	13	14. 再審査期間.....	24
VI. 薬効薬理に関する項目	14	15. 投与期間制限医薬品に関する情報.....	24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	14	16. 各種コード.....	25
2. 薬理作用.....	14	17. 保険給付上の注意.....	25
VII. 薬物動態に関する項目	15	XI. 文献	26
1. 血中濃度の推移・測定法.....	15	1. 引用文献.....	26
2. 薬物速度論的パラメータ.....	17	2. その他の参考文献.....	26
3. 吸収.....	17	XII. 参考資料	27
4. 分布.....	17	1. 主な外国での発売状況.....	27
5. 代謝.....	18	2. 海外における臨床支援情報.....	27
6. 排泄.....	18	XIII. 備考	27
7. トランスポーターに関する情報.....	18	1. その他の関連資料.....	27
8. 透析等による除去率.....	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カルボシステインは、フランスにおけるシステイン誘導体のスクリーニングにおいて、気道粘液の調整作用、粘膜の正常化作用により粘液線毛輸送機能を改善し、喀痰の喀出を促進することが発見され、従来のシステイン系薬剤とは異なる薬理作用を有する去痰剤として開発された。その後、慢性副鼻腔炎の鼻汁の排泄、小児の滲出性中耳炎の中耳貯留液の排泄にも効果が認められ、適応症が追加された。

日本におけるカルボシステイン製剤は、成人用剤として錠剤、細粒剤、シロップ剤及びドライシロップ剤が、小児用剤としてシロップ剤及びドライシロップ剤が発売されている。

このうち当社は、ドライシロップ剤について、小児の体重当たりの投与量が計算し易いよう工夫した 50%ドライシロップ剤を開発し、2010 年 1 月に製造販売承認を得て、同年 11 月より発売している。また、5%シロップ剤は 2010 年 7 月に製造販売承認を得て、同年 11 月より発売している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 気道に対し喀痰中のシアル酸とフコースの構成比を正常化し、気管支粘膜上皮の繊毛細胞の修復を促進することにより喀痰の排泄を促進する。
- (2) 副鼻腔に対しては鼻粘膜粘液線毛輸送機能の改善作用、副鼻腔粘膜障害修復作用により慢性副鼻腔炎の排膿を促す。
- (3) 中耳に対し中耳腔貯留液の排泄促進作用や粘膜正常化作用を示し、小児のみに滲出性中耳炎の排液の適応がある。
- (4) ドライシロップ剤は、青リンゴ風味である。
- (5) シロップ剤は、チョコバナナ風味である。
- (6) 重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、肝機能障害、黄疸、ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがある。(「VIII.8.(2) 重大な副作用と初期症状」参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

カルボシステインDS50%「タカタ」
カルボシステインシロップ5%「タカタ」

(2) 洋名

CARBOCISTEINE DS 50%“TAKATA”
CARBOCISTEINE SYRUP 5%“TAKATA”

(3) 名称の由来

一般名より命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

L-カルボシステイン（JAN）

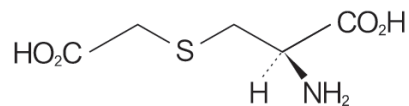
(2) 洋名（命名法）

L-Carbocysteine（JAN）

(3) ステム

-cysteine (INN) : mucolytics, other than bromhexine derivatives

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₅H₉NO₄S

分子量: 179.19

5. 化学名（命名法）

(2*R*)-2-Amino-3-carboxymethylsulfanylpropanoic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

CAS-2387-59-9

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、僅かに酸味がある。

(2) 溶解性

水に極めて溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。
希塩酸又は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点:約 186℃(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

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-33.5 \sim -36.5^\circ$ 本品を乾燥し、その約 5g を精密に量り、水 20mL 及び水酸化ナトリウム溶液(13→100)に溶かし、1mol/L 塩酸試液及び 0.1mol/L 塩酸試液を加え、pH6.0 に調整した後、更に水を加えて正確に 50mL とする。この液につき、層長 100mm で測定する。

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

日本薬局方の「L-カルボシステイン」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方の「L-カルボシステイン」の定量法(電位差滴定法)による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

品名	カルボシステイン DS50%「タカタ」	カルボシステインシロップ 5%「タカタ」
剤形の区別	ドライシロップ剤	シロップ剤
性状	微黄白色～黄白色の微粒又は粉末で、わずかに特異な芳香又は特異な芳香があり、味は甘く、わずかに酸味がある。	褐色の液で、特異な芳香があり、味は甘い。

(2) 製剤の物性¹⁾

●カルボシステイン DS50%「タカタ」

粒 度 分 布	メッシュサイズ	目開き(μm)	(%)	
	18M on	850 以上	0.0	
	30M on	500～850	0.2	
	42M on	355～500	10.1	
	50M on	300～355	8.9	
	60M on	250～300	11.0	
	83M on	180～250	23.6	
	100M on	150～180	14.5	
	140M on	106～150	25.6	
	200M on	75～106	3.5	
	200M pass	75 以下	2.5	
	合計			100.0
	平均粒径 (μm)			240.6
見掛比容積 (mL/g)		ルーズ	1.65	
		タップ	1.45	
流 動 性	見掛比重 (g/mL)	ゆるみ	0.693	
		固め	0.744	
		動的	0.697	
動 性	圧縮度 (%)		6.9	
	安息角 (度)		32.5	
	スパチュラ角		28.9	
	均一度		2.2	
流動性の程度		最も良好		

流動性: パウダーテスターによる評価

流動性の程度(流動性指数合計): 最も良好(90～100)、良好(80～89)、かなり良好(70～79)、普通(60～69)、あまり良くない(40～59)、不良(20～39)、非常に悪い(0～19)

(3) 識別コード

表示していない。

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

●カルボシステインシロップ 5%「タカタ」

pH : 5.5 ~ 7.5 (局外規 L-カルボシステインシロップ)

比重 : d_{20}^{20} : 約 1.17

●カルボシステイン DS50%「タカタ」

pH : 3.58 [10%懸濁液 : 精製水 (pH6.89) で調整]

pH : 3.60 [10%懸濁液 : 市水 (pH7.37) で調整]

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

カルボシステイン DS50%「タカタ」	カルボシステインシロップ 5%「タカタ」
1g 中 L-カルボシステイン 500mg	1mL 中 L-カルボシステイン 50mg

(2) 添加物

カルボシステイン DS50%「タカタ」	カルボシステインシロップ 5%「タカタ」
精製白糖、 カルメロースカルシウム、 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)、 サッカリンナトリウム水和物、 含水二酸化ケイ素、 カラメル、 香料	D-ソルビトール液、 ソルビン酸、 サッカリンナトリウム水和物、 水酸化ナトリウム、 塩酸、 カラメル、 香料

(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

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験 (25°C ± 2°C、60%RH ± 5%RH)

●カルボシステインシロップ 5%「タカタ」²⁾

本剤は最終包装製品を用いた長期保存試験(25°C、60%RH、24 ヶ月)の結果、2 年間安定であることが推測された。

褐色ガラス瓶 (500mL)

(3 ロットのまとめ)

	開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月
性状	褐色の液で、特異な芳香があり、味は甘かった。				
pH	6.47-6.53	6.40-6.45	6.37-6.42	6.39-6.44	6.36-6.41
残存率(%)	100	98.2-98.7	97.5-98.6	98.0-98.2	96.0-96.6

●カルボシステイン DS50%「タカタ」³⁾

本剤は最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、60%RH、36 ヶ月)の結果、3 年間安定であることが推測された。

表1. カルボシステイン DS50%「タカタ」の長期安定性試験結果 (バラ包装、3 ロットの平均)

	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状	微黄白色の微粒で、特異な芳香がある。			
確認試験	適合	-	-	適合
微生物限度試験	適合	-	-	適合
水分(%)	1.08	1.14	0.85	0.67
粒度試験	適合	適合	適合	適合
純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合
溶出性(%)	96.8	98.2	96.6	96.9
残存率(%)	100	99.8	99.8	99.4

表2. カルボシステイン DS50%「タカタ」の長期安定性試験結果 (SP 包装、3 ロットの平均)

	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状	微黄白色の微粒で、特異な芳香がある。			
確認試験	適合	-	-	適合
微生物限度試験	適合	-	-	適合
水分(%)	1.23	1.36	0.80	0.96
粒度試験	適合	-	適合	適合
純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合
溶出性(%)	96.3	96.5	95.7	95.1
残存率(%)	100	99.7	99.3	99.8

(2) 加速試験(40°C±1°C、75%RH±5%RH)³⁾

●カルボシステイン DS50%「タカタ」

本剤は最終包装製品を用いた加速試験(40°C、75%RH、6ヵ月)の結果、3年間安定であることが推測された。

バラ包装(100g、ポリエチレン瓶)

(3ロットのまとめ)

	開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状	微黄白色の粉末を含む微粒で、特異な芳香があり、味は甘く、わずかに酸味があった。		微黄白色の粉末を含む微粒で、わずかに特異な芳香があり、味は甘く、わずかに酸味があった。	
pH	3.63	3.60	3.59	3.54-3.55
溶出性(%)	91.3-96.2	90.1-93.4	91.0-98.1	89.3-95.7
水分	0.56-0.59	0.45-0.46	0.41-0.42	0.51-0.60
残存率(%)	100	100.2-101.4	98.7-99.6	99.0-99.5

バラ包装(500g、ポリエチレン瓶)

(3ロットのまとめ)

	開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状	微黄白色の粉末を含む微粒で、特異な芳香があり、味は甘く、わずかに酸味があった。		微黄白色の粉末を含む微粒で、わずかに特異な芳香があり、味は甘く、わずかに酸味があった。	
pH	3.63	3.59-3.60	3.58-3.59	3.54-3.55
溶出性(%)	91.3-96.2	90.2-99.0	91.6-98.0	90.4-95.6
水分	0.56-0.59	0.48-0.55	0.47-0.48	0.63-0.65
残存率(%)	100	101.3-101.6	99.0-100.2	98.5-99.8

分包(1g 分包)

(3ロットのまとめ)

	開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状	微黄白色の粉末を含む微粒で、特異な芳香があり、味は甘く、わずかに酸味があった。			
pH	3.63	3.59-3.60	3.58-3.59	3.54-3.55
溶出性(%)	91.3-96.2	88.8-96.5	91.4-98.4	91.0-98.1
水分	0.56-0.59	0.55-0.56	0.54	0.65-0.66
残存率(%)	100	98.6-99.5	99.0-99.3	98.7-99.5

(3) 無包装状態の安定性試験(参考)³⁾

●カルボシステイン DS50%「タカタ」

温度(40°C±2°C、気密・遮光)

(1ロット)

試験項目		開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状		微黄白色の微粒			
色差	△E		0.27	0.57	1.11
	W	87.75	87.52	87.22	86.69
純度試験		適合	適合	適合	適合
溶出性(%)		97.4-100.3	97.0-99.0	94.5-97.6	96.9-98.0
残存率(%)		100	99.0	98.4	99.5

湿度(75%RH±5%RH/25°C±2°C、遮光・開放)

(1ロット)

試験項目		開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状		微黄白色の微粒			
色差	△E		0.38	0.39	0.78
	W	87.75	87.99	87.88	87.13
純度試験		適合	適合	適合	適合
溶出性(%)		97.4-100.3	95.6-98.3	95.8-98.8	95.9-98.6
残存率(%)		100	98.5	99.5	99.2

光(昼光色蛍光ランプ 1000lx、密閉)

(1ロット)

試験項目		開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状		微黄白色の微粒		
色差	△E		1.55	2.02
	W	87.75	89.23	89.73
純度試験		適合	適合	適合
溶出性(%)		97.4-100.3	97.3-98.9	96.4-97.4
残存率(%)		100	100.6	99.75

(4) 苛酷試験(参考)²⁾

●カルボシステインシロップ 5%「タカタ」

温度(50°C±1°C、褐色ガラス瓶)

(1ロット)

試験項目		開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状		褐色の液で、特異な芳香があり、味は甘い。			
pH		6.39	6.27	6.26	6.25
残存率(%)		100	98.8	95.1	91.4

経時的に含量が低下し、3ヵ月後には8.6%残存率が低下していることから、長期間の熱の影響を避け、取り扱いに注意する必要があると考えられた。

光(昼光色蛍光ランプ、約 6500lx、褐色ガラス瓶) (1ロット)

試験項目	開始時	15 日後	30 日後
性状	褐色の液で、特異な芳香があり、味は甘い。		
pH	6.39	6.26	6.31
残存率(%)	100	101.5	100.8

5. 調製法及び溶解後の安定性

溶解後の安定性³⁾

●カルボシステイン DS50%「タカタ」(1g/10mL)

保存条件	測定項目	溶解直後	7 日	14 日
室温(25±2℃) 60%RH 遮光	外観	白色懸濁	白色沈殿, 上澄み白色懸濁	
	pH	3.55	3.51	3.48
	残存率(%)	100	99.0	101.0

6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

カルボシステイン DS50%「タカタ」	カルボシステインシロップ 5%「タカタ」
別資料参照	別資料参照

7. 溶出性

(1) 生物学的同等性試験ガイドラインにおける標準製剤との溶出挙動の評価⁴⁾

●カルボシステイン DS50%「タカタ」

「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)」および「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日薬食審発第1124004号別紙)」に従って試験を行なったところ、全ての試験条件においてガイドラインに示された基準に適合し、本剤と標準製剤(ドライシロップ、33.3%)の溶出挙動が類似していることが確認された。

①試験方法

溶出試験法: 日局「溶出試験法パドル法」

界面活性剤: なし

試験液の量: 900mL

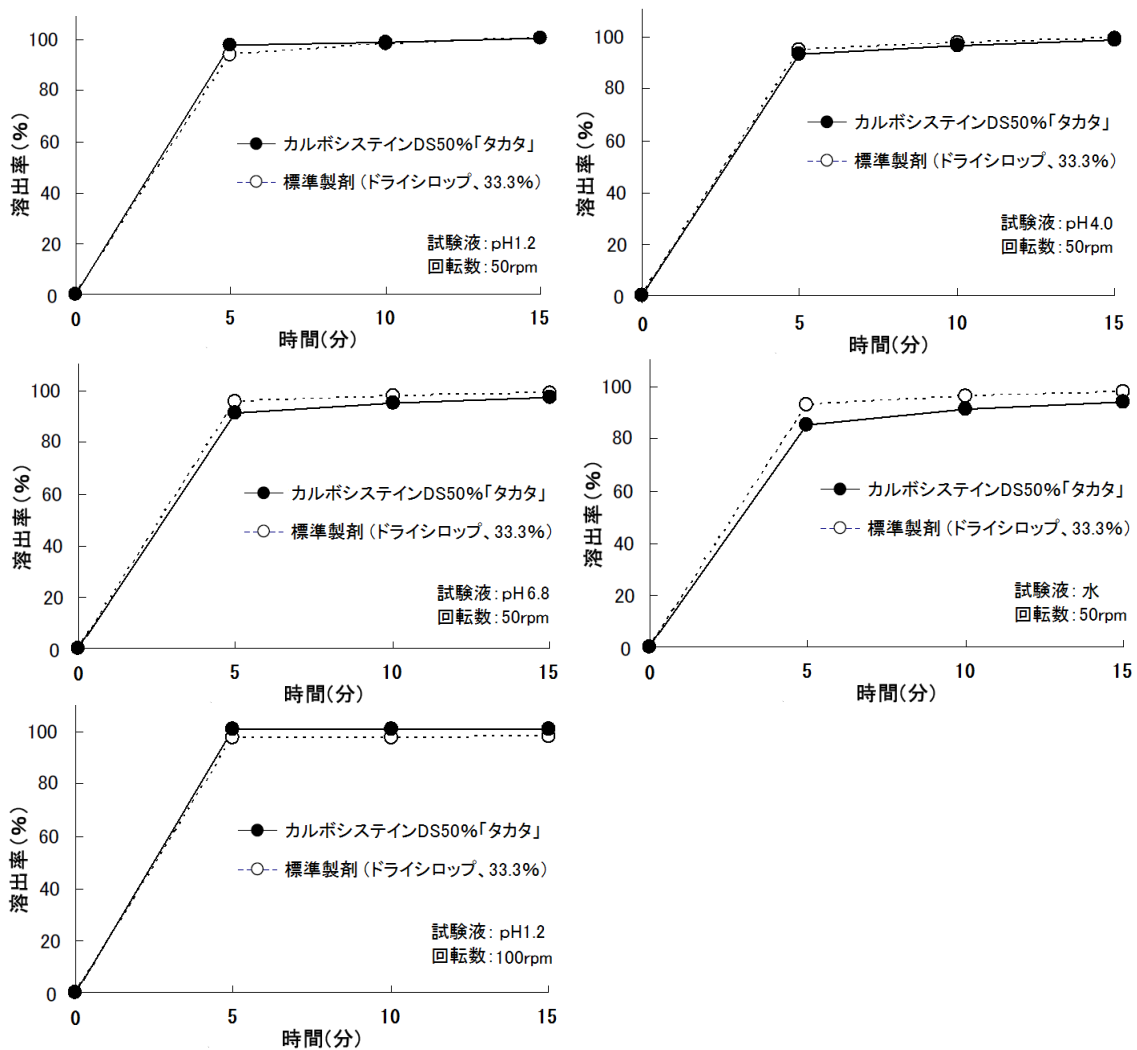
分析法: HPLC

試験液、回転数、判定基準:

回転数	試験液	判定
50rpm	pH1.2 溶出試験第1液	15分以内に平均85%以上溶出する
	pH4.0 pH4.0の薄めたMcIlvaine緩衝液	
	pH6.8 溶出試験第2液	
	水	
100rpm	pH1.2 溶出試験第1液	

②判定結果:

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
回転数	試験液	判定時間	溶出率	標準製剤	試験製剤	
50rpm	pH1.2	15分	85%以上	100.3	100.0	適合
	pH4.0	15分	85%以上	98.3	97.9	適合
	pH6.8	15分	85%以上	98.6	96.8	適合
	水	15分	85%以上	96.8	92.9	適合
100rpm	pH1.2	15分	85%以上	97.1	99.5	適合



図IV-1 溶出試験における平均溶出曲線(パドル法, 各条件 n=12)

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

●カルボシステイン DS50%「タカタ」

日局「薄層クロマトグラフィー」による

展開溶媒:1-ブタノール・水・酢酸(100) 混液(3:1:1)

薄層板:薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定:展開した薄層板にニンヒドリンのアセトン溶液を噴霧した時、試料溶液及び標準溶液から得たスポットは紫色を呈し、それらの Rf 値は等しい。

●カルボシステインシロップ 5%「タカタ」

日本薬局方外医薬品規格 L-カルボシステインシロップ 確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「液体クロマトグラフィー」による

カラム:液クロ用オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相:1-オクタスルホン酸ナトリウム/アセトニトリル

検出器:紫外吸光光度計(測定波長:240nm)

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

●カルボシステイン DS50%「タカタ」

<成人>

○下記疾患の去痰

上気道炎(咽頭炎、喉頭炎)、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

○慢性副鼻腔炎の排膿

<小児>

○下記疾患の去痰

上気道炎(咽頭炎、喉頭炎)、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

○慢性副鼻腔炎の排膿

○滲出性中耳炎の排液

●カルボシステインシロップ 5%「タカタ」

<小児>

○下記疾患の去痰

上気道炎(咽頭炎、喉頭炎)、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

○慢性副鼻腔炎の排膿

○滲出性中耳炎の排液

2. 用法及び用量

●カルボシステイン DS50%「タカタ」

<成人>

通常、成人にカルボシステインとして1回500mg(本剤1.0g)を用時懸濁し、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>

通常、幼・小児にカルボシステインとして体重kg当たり1回10mg(本剤0.02g)を用時懸濁し、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。

●カルボシステインシロップ 5%「タカタ」

<小児>

通常、幼・小児に、体重kg当り、カルボシステインとして1日30mg(本剤0.6mL)を3回に分割して経口投与する。なお、年齢、体重、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

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

アンブロキシール、ブロムヘキシシ、アセチルシステイン、エチルシステイン、メチルシステイン、フドステイン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

L-カルボシステインの気道での作用は慢性気道疾患患者の喀痰中のシアル酸とフコースの構成比の正常化作用(粘液成分の調整)、慢性気管支炎患者の気管支粘膜上皮の絨毛細胞の修復促進作用(粘膜正常化)、副鼻腔での作用として慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液繊毛輸送機能低下の改善作用、副鼻腔粘膜障害修復作用、中耳での作用は中耳腔貯留液排泄促進作用、粘膜正常化作用を示す。⁵⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

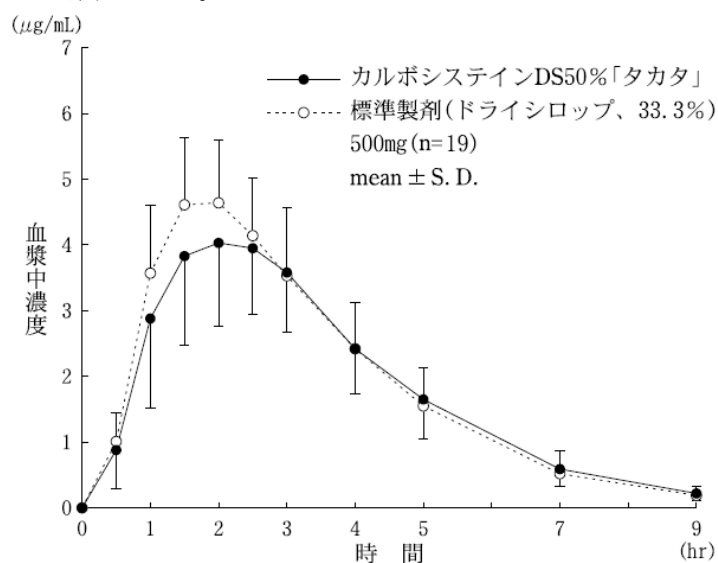
投与 1.5～2 時間後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 血漿中濃度(生物学的同等性試験)

●カルボシステイン DS50%「タカタ」⁶⁾

本剤と標準製剤(ドライシロップ、33.3%)をクロスオーバー法により、健康成人男子 19 名にそれぞれ L-カルボシステインとして 500mg を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、7 及び 9 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS/MS により測定した L-カルボシステインの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



図VII-1 カルボシステイン DS50%「タカタ」及び標準製剤投与後の L-カルボシステインの平均血漿中濃度推移

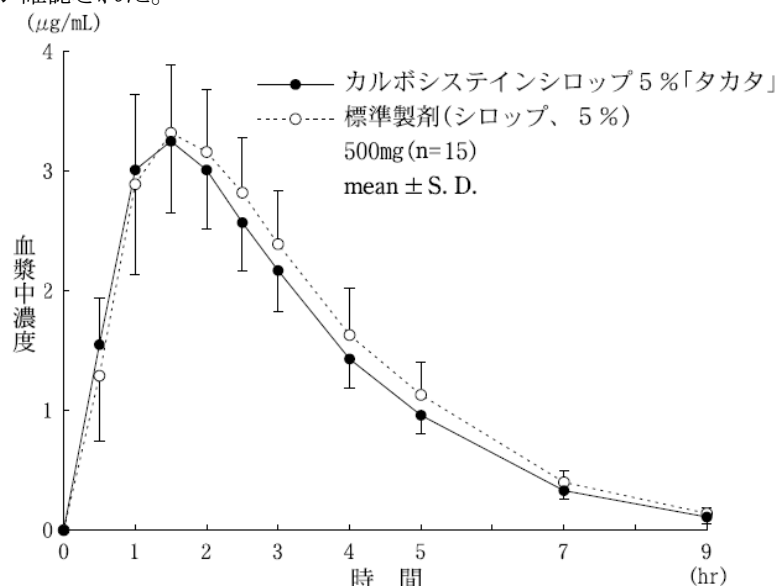
製剤	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	tmax(hr)	t _{1/2} (hr)
カルボシステイン DS50%「タカタ」	16.76 ± 3.70	4.47 ± 1.04	2.1 ± 0.6	1.4 ± 0.4
標準製剤(ドライシロップ、33.3%)	17.61 ± 3.61	4.82 ± 0.98	1.8 ± 0.3	1.3 ± 0.1

(mean ± S.D.)

※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。

●カルボシステインシロップ 5%「タカタ」⁶⁾

本剤と標準製剤(シロップ、5%)をクロスオーバー法により、健康成人男子 15 名にそれぞれ 10mL (L-カルボシステインとして 500 mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、7 及び 9 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS/MS により測定した L-カルボシステインの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



図VII-2 カルボシステインシロップ 5%「タカタ」及び標準製剤投与後のL-カルボシステインの平均血漿中濃度推移

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	tmax(hr)	t _{1/2} (hr)
カルボシステインシロップ 5%「タカタ」	11.96 ± 1.61	3.26 ± 0.59	1.5 ± 0.2	1.4 ± 0.1
標準製剤(シロップ、5%)	12.80 ± 1.80	3.36 ± 0.58	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.1

(mean ± S.D.)

※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。

(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⁵⁾

品名	カルボシステイン DS50%「タカタ」	カルボシステインシロップ 5%「タカタ」
k_{e1} (hr ⁻¹)	0.504±0.083 (mean±S. D.、n=19、絶食経口投与時)	0.506±0.039 (mean±S. D.、n=15、絶食経口投与時)

(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

該当しない

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

該当資料なし

(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

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

(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

添付文書に記載なし

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

(1) 肝障害のある患者[肝機能障害のある患者に投与した時、肝機能が悪化することがある。]

(2) 心障害のある患者[類薬で心不全のある患者に悪影響を及ぼしたとの報告がある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

添付文書に記載なし

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

添付文書に記載なし

(2) 併用注意とその理由

添付文書に記載なし

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。

(2) 重大な副作用(頻度不明)と初期症状

- 1) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)** 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **肝機能障害、黄疸** AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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) **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(呼吸困難、浮腫、蕁麻疹等)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。

	頻度不明
消化器	食欲不振、下痢、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、口渇等
過敏症 ^{注)}	発疹、湿疹、紅斑、浮腫、発熱、呼吸困難等
その他	掻痒感

注) 症状があらわれた場合には、投与を中止すること。(太字)

(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

VIII. 2.「禁忌内容とその理由」に以下の記載あり。

【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

VIII. 8. (2)「重大な副作用と初期症状」に以下の記載あり。

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(呼吸困難、浮腫、蕁麻疹等)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。

VIII. 8. (3)「その他の副作用」に以下の記載あり。

過敏症：**発疹、湿疹、紅斑、浮腫、発熱、呼吸困難等**

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投与しないことが望ましい。[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

小児の適応症及び投与量については、V. 治療に関する項目、1. 効能又は効果、2. 用法及び用量を参照のこと。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

13. 過量投与

添付文書に記載なし

14. 適用上の注意

添付文書に記載なし

15. その他の注意

添付文書に記載なし

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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：カルボシステイン DS50%「タカタ」：該当しない
カルボシステインシロップ 5%「タカタ」：該当しない

有効成分：L-カルボシステイン：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：カルボシステイン DS50%「タカタ」：外箱等に表示(3年)
カルボシステインシロップ 5%「タカタ」：外箱等に表示(2年)
(「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」参照)

3. 貯法・保存条件

カルボシステイン DS50%「タカタ」：気密容器に入れ、室温保存
カルボシステインシロップ 5%「タカタ」：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

<カルボシステインシロップ 5%「タカタ」>
開栓後は汚染防止のため、使用の都度必ず密栓し冷所に保存すること。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

添付文書に記載なし

5. 承認条件

該当しない

6. 包装

カルボシステイン DS50%「タカタ」	カルボシステインシロップ 5 %「タカタ」
(分包) 1g×300包 (バラ包装) 100g(プラスチック瓶) 500g(プラスチック瓶)	500mL(褐色ガラス瓶)

7. 容器の材質

カルボシステイン DS50%「タカタ」	カルボシステインシロップ 5%「タカタ」
分 包: ポリエチレンテレフタレート、アルミニウム、ポリエチレン	瓶: ガラス(茶)[瓶] ポリエチレン[中栓] ポリプロピレン[キャップ]
バラ包装: ポリエチレン[瓶、中栓] ポリプロピレン[キャップ]	

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: ムコダイン

同 効 薬: アンブロキシール塩酸塩、ブロムヘキシン塩酸塩、アセチルシステイン、ブロムヘキシン等

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

	カルボシステイン DS50%「タカタ」	カルボシステインシロップ 5%「タカタ」
製造承認年月日	2010年1月15日	2010年7月15日
承認番号	22200AMX00029	22200AMX00682

11. 薬価基準収載年月日

カルボシステイン DS50%「タカタ」	カルボシステインシロップ 5%「タカタ」
2010年11月19日	2010年11月19日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)で定められた「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT コード(9 桁)	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
カルボシステイン DS50%「タカタ」	119737201	2233002R2010	621973701
カルボシステイン シロップ 5 %「タカタ」	120049201	2233002Q1019	622004901

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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高田製薬社内資料(物性)
- 2) 高田製薬社内資料(シロップ 5%:安定性)
- 3) 高田製薬社内資料(DS50%:安定性)
- 4) 高田製薬社内資料(DS50%:溶出性)
- 5) 日本薬局方解説書編集委員会編:第十七改正 日本薬局方解説書(廣川書店)C-1330, 2016.
- 6) 佐藤 精一他:診療と新薬, 47(9):861-871, 2010

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名
アイルランド	MUCODYNE
イギリス	MUCODYNE AVS
インド	MUCODYNE
スペイン	ACTITHIOL
スロバキア共和国	MUCODYNE
ポーランド	MUCODYNE

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII 備考

1. その他の関連資料

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1