

## 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

日本薬局方 L-カルボシステイン錠

# カルボシステイン錠 250mg/500mg 「トローワ」

CARBOCISTEINE TABLETS 250 mg “TOWA” /TABLETS 500 mg “TOWA”

|   |  |                             |
|---|--|-----------------------------|
| 製 品 名                                   | カルボシステイン錠 250mg<br>「トローワ」  | カルボシステイン錠 500mg<br>「トローワ」   |
| 剤 形                                     | フィルムコーティング錠  |                             |
| 製 剤 の 規 制 区 分                           | 該当しない  |                             |
| 規 格 ・ 含 量                               | 1 錠中 日局 L-カルボシステイン 250mg 含有  | 1 錠中 日局 L-カルボシステイン 500mg 含有 |
| 一 般 名                                   | 和 名：L-カルボシステイン (JAN)<br>洋 名：L-Carbocisteine (JAN)  |                             |
| 製 造 販 売 承 認 年 月 日                       | 2013 年 2 月 15 日  |                             |
| 薬 価 基 準 収 載 年 月 日                       | 2013 年 6 月 21 日  |                             |
| 発 売 年 月 日                               | 1990 年 7 月 13 日  | 2006 年 7 月 7 日              |
| 開 発 ・ 製 造 販 売 ( 輸 入 ) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名 | 製造販売元：東和薬品株式会社   |                             |
| 医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先                   | 電話番号：<br>FAX：  |                             |
| 問 い 合 わ せ 窓 口                           | 東和薬品株式会社 学術部 DI センター<br> 0120-108-932 FAX 06-7177-7379<br><a href="https://med.towayakuhin.co.jp/medical/">https://med.towayakuhin.co.jp/medical/</a> |                             |

本 IF は 2016 年 11 月改訂(第 17 版、日本薬局方改正に伴う改訂)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医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://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、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.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 が添付文書を保管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「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。

(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         | 25 |
| 1. 開発の経緯                    | 1  | 1. 警告内容とその理由                     | 25 |
| 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)            | 25 |
| II. 名称に関する項目                | 2  | 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由         | 25 |
| 1. 販売名                      | 2  | 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由         | 25 |
| 2. 一般名                      | 2  | 5. 慎重投与内容とその理由                   | 25 |
| 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           | 25 |
| 4. 分子式及び分子量                 | 2  | 7. 相互作用                          | 25 |
| 5. 化学名(命名法)                 | 3  | 8. 副作用                           | 25 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号           | 3  | 9. 高齢者への投与                       | 26 |
| 7. CAS登録番号                  | 3  | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与               | 26 |
| III. 有効成分に関する項目             | 4  | 11. 小児等への投与                      | 26 |
| 1. 物理化学的性質                  | 4  | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響                 | 26 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性        | 4  | 13. 過量投与                         | 26 |
| 3. 有効成分の確認試験法               | 4  | 14. 適用上の注意                       | 27 |
| 4. 有効成分の定量法                 | 5  | 15. その他の注意                       | 27 |
| IV. 製剤に関する項目                | 6  | 16. その他                          | 27 |
| 1. 剤形                       | 6  | IX. 非臨床試験に関する項目                  | 28 |
| 2. 製剤の組成                    | 6  | 1. 薬理試験                          | 28 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意         | 7  | 2. 毒性試験                          | 28 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性          | 8  | X. 管理的事項に関する項目                   | 29 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性             | 12 | 1. 規制区分                          | 29 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)        | 12 | 2. 有効期間又は使用期限                    | 29 |
| 7. 溶出性                      | 13 | 3. 貯法・保存条件                       | 29 |
| 8. 生物学的試験法                  | 16 | 4. 薬剤取扱い上の注意点                    | 29 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法           | 16 | 5. 承認条件等                         | 29 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法            | 17 | 6. 包装                            | 29 |
| 11. 力価                      | 17 | 7. 容器の材質                         | 30 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物           | 17 | 8. 同一成分・同効薬                      | 30 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 17 | 9. 国際誕生年月日                       | 30 |
| 14. その他                     | 17 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号              | 30 |
| V. 治療に関する項目                 | 18 | 11. 薬価基準収載年月日                    | 30 |
| 1. 効能・効果                    | 18 | 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 | 30 |
| 2. 用法・用量                    | 18 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容       | 31 |
| 3. 臨床成績                     | 18 | 14. 再審査期間                        | 31 |
| VI. 薬効薬理に関する項目              | 20 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報              | 31 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群        | 20 | 16. 各種コード                        | 31 |
| 2. 薬理作用                     | 20 | 17. 保険給付上の注意                     | 31 |
| VII. 薬物動態に関する項目             | 21 | XI. 文 献                          | 32 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法              | 21 | 1. 引用文献                          | 32 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ              | 22 | 2. その他の参考文献                      | 32 |
| 3. 吸収                       | 23 | XII. 参考資料                        | 32 |
| 4. 分布                       | 23 | 1. 主な外国での発売状況                    | 32 |
| 5. 代謝                       | 23 | 2. 海外における臨床支援情報                  | 32 |
| 6. 排泄                       | 24 | XIII. 備 考                        | 33 |
| 7. トランスポーターに関する情報           | 24 | その他の関連資料                         | 33 |
| 8. 透析等による除去率                | 24 |                                  |    |

---

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

カルボシステイン錠は気道粘液調整・粘膜正常化剤であり、本邦では1981年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、メチスタ錠(250mg 錠)の開発を企画し、薬発第698号(昭和55年5月30日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、1989年12月に承認を取得、1990年7月に発売した。

その後、医療事故防止のため、2006年6月にメチスタ錠 250mg と販売名の変更を行った。また、2013年6月にカルボシステイン錠 250mg「トーワ」と販売名を変更し、現在に至る。

また、メチスタ錠 500mg の開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2006年2月に承認を取得、2006年7月に発売した。

その後、医療事故防止のため、2013年6月にカルボシステイン錠 500mg「トーワ」と販売名を変更し、現在に至る。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### 臨床的特性

**有用性：**カルボシステイン錠 250mg「トーワ」及びカルボシステイン錠 500mg「トーワ」は、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、気管支拡張症及び肺結核の去痰、また慢性副鼻腔炎の排膿に対して、L-カルボシステインとして、通常成人1回 500mg を1日3回経口投与することにより有用性が認められている。

**安全性：**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。

副作用として、食欲不振、下痢、腹痛、発疹等が報告されている。〔VIII. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、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の項を参照〕

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

カルボシステイン錠 250mg 「トローワ」

カルボシステイン錠 500mg 「トローワ」

#### (2) 洋名

CARBOCISTEINE TABLETS 250mg “TOWA”

CARBOCISTEINE TABLETS 500mg “TOWA”

#### (3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トローワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

### 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)

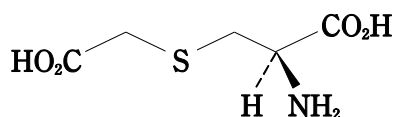
L-Carbocysteine (JAN)

Carbocysteine (r-INN)

#### (3) ステム

-cysteine : mecysteine 系の粘液溶解剤

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>S

分子量 : 179.19

---

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS登録番号

638-23-3

### 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、わずかに酸味がある。

##### (2) 溶解性

| 溶 媒       | 1g を溶かすのに要する溶媒量      | 溶 解 性    |
|-----------|----------------------|----------|
| 水         | 1000mL 以上 10000mL 未満 | 極めて溶けにくい |
| エタノール(95) | 10000mL 以上           | ほとんど溶けない |

本品は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°C(分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_1$  : 2.29、 $pK_2$  : 3.68、 $pK_3$  : 7.56

##### (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)を加えて溶かし、1mol/L 塩酸試液及び 0.1mol/L 塩酸試液を加え、pH を 6.0 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

日局「L-カルボシステイン」の確認試験による



---





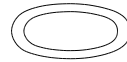

#### 4. 有効成分の定量法

日局「L-カルボシステイン」の定量法による

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

|           |    |  |  |   |   |  |   |
|-----------|----|--|--|---|---|--|---|
| 製品名       |    | カルボシステイン錠<br>250mg「トーワ」  |  |   | カルボシステイン錠<br>500mg「トーワ」   |  |   |
| 剤形の区別     |    | フィルムコーティング錠  |  |   |   |  |   |
| 性状        |    | 白色のフィルムコーティング錠   |  |   | 白色の割線入りの<br>フィルムコーティング錠   |  |   |
| 識別<br>コード | 本体 | Tw710  |  |   | Tw715   |  |   |
|           | 包装 |  |  |   |   |  |   |
| 外形        |    | 表<br> | 裏<br> | 側面<br> | 表<br> | 裏<br> | 側面<br> |
| 錠径(mm)    |    | 9.6  |  |   | 15.7/7.4(長径/短径)   |  |   |
| 厚さ(mm)    |    | 4.7  |  |   | 5.1   |  |   |
| 質量(mg)    |    | 366  |  |   | 556   |  |   |

#### (2) 製剤の物性

|     |                         |                         |
|-----|-------------------------|-------------------------|
| 製品名 | カルボシステイン錠<br>250mg「トーワ」 | カルボシステイン錠<br>500mg「トーワ」 |
| 硬度  | 7.1kg 重                 | 10.3kg 重                |

#### (3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状の項を参照

#### (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

カルボシステイン錠 250mg「トーワ」

1 錠中 日局 L-カルボシステイン 250mg を含有する。

カルボシステイン錠 500mg「トーワ」

1 錠中 日局 L-カルボシステイン 500mg を含有する。

(2) 添 加 物

カルボシステイン錠 250mg 「トーワ」

| 使用目的    | 添 加 物                      |
|---------|----------------------------|
| 賦形剤     | トウモロコシデンプン、結晶セルロース         |
| 結合剤     | ヒドロキシプロピルセルロース             |
| 崩壊剤     | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース         |
| 滑沢剤     | ステアリン酸 Mg、軽質無水ケイ酸          |
| コーティング剤 | ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク |
| 着色剤     | 酸化チタン                      |

カルボシステイン錠 500mg 「トーワ」

| 使用目的    | 添 加 物                            |
|---------|----------------------------------|
| 結合剤     | ポリビニルアルコール(部分けん化物)               |
| 崩壊剤     | クロスカルメロース Na                     |
| 流動化剤    | メタケイ酸アルミン酸 Mg                    |
| 滑沢剤     | ステアリン酸 Mg                        |
| コーティング剤 | ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、酸化チタン |

(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

##### (1) 加速試験

カルボシステイン錠 250mg 「トーワ」<sup>1)</sup>

包装形態：PTP 包装

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目   | 開始時                | 6 箇月  |
|--------|--------------------|---|
| 性状     | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 微黄色のフィルム<br>コーティング錠に変化<br>していたが、規格内の<br>変化であった。 |
| 溶出率(%) | 91.7~99.0          | 87.2~95.3                                       |
| 含量(%)  | 99.8~101.5         | 100.9~102.1                                     |

包装形態：バラ包装

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目   | 開始時                | 6 箇月  |
|--------|--------------------|---|
| 性状     | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 微黄色のフィルム<br>コーティング錠に変化<br>していたが、規格内の<br>変化であった。 |
| 溶出率(%) | 91.7~99.0          | 91.5~94.5                                       |
| 含量(%)  | 99.8~101.5         | 101.8~103.6                                     |

カルボシステイン錠 500mg 「トーワ」<sup>2)</sup>

包装形態：PTP 包装

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目   | 開始時                     | 6 箇月        |
|--------|-------------------------|-------------|
| 性状     | 白色の割線入りの<br>フィルムコーティング錠 | 同左          |
| 確認試験   | 適合                      | 同左          |
| 溶出率(%) | 88.8~102.7              | 84.7~103.6  |
| 含量(%)  | 99.5~100.8              | 100.0~100.8 |

包装形態：バラ包装

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目   | 開始時                 | 6 箇月       |
|--------|---------------------|------------|
| 性状     | 白色の割線入りのフィルムコーティング錠 | 同左         |
| 確認試験   | 適合                  | 同左         |
| 溶出率(%) | 88.8~102.7          | 90.6~103.2 |
| 含量(%)  | 99.5~100.8          | 99.6~100.5 |

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、カルボシステイン錠 250mg「トーワ」及びカルボシステイン錠 500mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

## (2) 長期保存試験

カルボシステイン錠 250mg「トーワ」<sup>3)</sup>

包装形態：PTP 包装

試験条件：25℃、60%RH、2ロット(n=1)

| 試験項目   | 開始時            | 3 年         |
|--------|----------------|-------------|
| 性状     | 白色のフィルムコーティング錠 | 同左*         |
| 溶出率(%) | 86.2~100.2     | 81.9~99.5   |
| 含量(%)  | 98.5~98.9      | 100.2~100.8 |

\*：白色のフィルムコーティング錠であり、黄みを帯びていたが、規格内の変化であった。

包装形態：バラ包装

試験条件：25℃、60%RH、2ロット(n=1)

| 試験項目   | 開始時            | 3 年* <sup>1</sup> |
|--------|----------------|-------------------|
| 性状     | 白色のフィルムコーティング錠 | 同左* <sup>2</sup>  |
| 溶出率(%) | 94.7~100.8     | 88.3~99.1         |
| 含量(%)  | 99.5~100.8     | 99.3              |

\*<sup>1</sup>：1ロットで実施したデータ

\*<sup>2</sup>：白色のフィルムコーティング錠であり、黄みを帯びていたが、規格内の変化であった。

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、3 年)の結果、カルボシステイン錠 250mg「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

カルボシステイン錠 500mg「トーワ」<sup>4)</sup>

包装形態：PTP 包装

試験条件：室温保存、3ロット(n=1)

| 試験項目   | 開始時                 | 3年         |
|--------|---------------------|------------|
| 性状     | 白色の割線入りのフィルムコーティング錠 | 同左         |
| 溶出率(%) | 77.4~102.4*         | 81.8~99.4* |
| 含量(%)  | 100.0~100.4         | 99.4~99.8  |

\*：12錠中11錠の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(1ロット)

包装形態：バラ包装

試験条件：室温保存、3ロット(n=1)

| 試験項目   | 開始時                 | 3年         |
|--------|---------------------|------------|
| 性状     | 白色の割線入りのフィルムコーティング錠 | 同左         |
| 溶出率(%) | 77.4~102.4*         | 73.8~99.5* |
| 含量(%)  | 100.0~100.4         | 99.2~99.8  |

\*：12錠中11錠の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(1ロット)

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温保存、3年)の結果、カルボシステイン錠 500mg「トーワ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性

カルボシステイン錠 250mg「トーワ」<sup>5)</sup>

| 試験項目                  | 外観   | 含量   | 硬度    | 溶出性  |
|-----------------------|------|------|-------|------|
| 温度<br>(40℃、3箇月)       | 変化なし | 変化なし | 変化なし  | 変化なし |
| 湿度<br>(25℃、75%RH、3箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化あり* | 変化なし |
| 光<br>(60万 lux・hr)     | 変化なし | 変化なし | 変化なし  | 変化なし |

\*：7.1kg重→4.3kg重(1箇月)、5.3kg重(3箇月)に低下するが、取扱い上問題とならない程度の変化であった。

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」を参考に評価した。

<参考>評価基準

【外観】

|           |   |
|-----------|---|
| 変化なし      | 外観上の変化を、ほとんど認めない                                  |
| 変化あり（規格内） | わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている |
| 変化あり（規格外） | 形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している                        |

【含量】

|           |                  |
|-----------|------------------|
| 変化なし      | 含量低下が 3%未満       |
| 変化あり（規格内） | 含量低下が 3%以上で、規格値内 |
| 変化あり（規格外） | 規格値外             |

【硬度】

|      |             |
|------|-------------|
| 変化なし | 硬度変化が 30%未満 |
| 変化あり | 硬度変化が 30%以上 |

硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起りやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

【崩壊性】 / 【溶出性】

|           |      |
|-----------|------|
| 変化なし      | 規格値内 |
| 変化あり（規格外） | 規格値外 |

カルボシステイン錠 500mg 「トーワ」<sup>6)</sup>

| 試験項目                   | 外観   | 含量   | 硬度   | 溶出性  |
|------------------------|------|------|------|------|
| 温度<br>(40℃、3 箇月)       | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 湿度<br>(25℃、75%RH、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 光<br>(60 万 lx・hr)      | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

(4) 分割後の安定性

カルボシステイン錠 500mg 「トーワ」<sup>7)</sup>

包装形態：開放プラスチックシャーレ

試験条件：25℃、60%RH、遮光保存、1 ロット(n=3)

| 試験項目    |     | 開始時        | 分割直後       | 1 箇月      | 3 箇月      |
|---------|-----|------------|------------|-----------|-----------|
| 性状      | 表面  | 白色         | 同左         | 同左        | 同左        |
|         | 分割面 | —          | 白色         | 同左        | 同左        |
| 溶出率(%)* |     | 99.5~102.1 | 98.6~100.0 | 98.1~99.7 | 97.6~99.3 |
| 含量(%)   |     | 100.4      | 99.7       | 99.8      | 99.7      |

\*：n=1 で実施した試験

包装形態：開放プラスチックシャーレ

試験条件：25℃、75%RH、遮光保存、1ロット(n=3)

| 試験項目    |     | 開始時        | 分割直後       | 1 箇月       |
|---------|-----|------------|------------|------------|
| 性状      | 表面  | 白色         | 同左         | 同左         |
|         | 分割面 | —          | 白色         | 同左         |
| 溶出率(%)* |     | 99.5~102.1 | 98.6~100.0 | 98.7~100.1 |
| 含量(%)   |     | 100.4      | 99.7       | 99.8       |

\*：n=1 で実施した試験

分割後の安定性試験(25℃、60%RH、遮光保存、3 箇月、25℃、75%RH、遮光保存、1 箇月)の結果、カルボシステイン錠 500mg「トーワ」はそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

## 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)

### ■目的

カルボシステイン錠 500mg「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

### ■方法

#### (1) 試験概要

カルボシステイン錠 500mg「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

#### (2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下 (600~1000 lx)

保存容器：ガラス栓をした無色透明のガラス製容器

#### (3) 試験項目

カルボシステイン錠 500mg「トーワ」：外観、におい及び定量

#### (4) 試験方法

- 1) 外観：目視にて確認 (色調、形状、懸濁、沈殿の有無等)
- 2) におい：においを確認
- 3) 定量：液体クロマトグラフィー



## (5) 測定時点

配合直後、3 時間後

## (6) 測定回数

各試験 1 回(n=1)とした (定量のみ 1 回(n=3))。

## (7) 配合割合

カルボシステイン錠 500mg 「トーワ」 : 1 錠

服薬補助ゼリー : 大きじ 1 (およそ 15mL)

### ■結果

| 試験製剤                     | 服薬補助ゼリー<br>(メーカー名)     | 測定項目    | 測定時点                              |                              |                                 |
|--------------------------|------------------------|---------|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
|                          |                        |         | 配合前                               | 配合直後                         | 3 時間後                           |
| カルボシステイン錠 500mg<br>「トーワ」 | らくらく服薬<br>ゼリー<br>(龍角散) | 外観      | 試験製剤 :<br>白色の割線入りのフィルムコーティング錠であった | 微黄白色のゼリー剤に一部崩壊した白色の錠剤が包まれていた | 微黄白色のゼリー剤に膨潤し一部崩壊した白色の錠剤が包まれていた |
|                          |                        | におい     |                                   | レモン様のおいであった                  | 同左                              |
|                          |                        | 含量 (%)  | 試験製剤 : 100.1                      | 100.7                        | 99.9                            |
|                          |                        | 残存率 (%) |                                   | 100.0                        | 99.2                            |

## 7. 溶出性

### (1) 規格及び試験方法 <sup>8)9)</sup>

カルボシステイン錠 250mg 「トーワ」 及びカルボシステイン錠 500mg 「トーワ」 は、日本薬局方医薬品各条に定められた L-カルボシステイン錠の溶出規格にそれぞれ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(パドル法)

試験液 : 水 900mL

回転数 : 75rpm

測定法 : 液体クロマトグラフィー

規 格 : 錠 250mg ; 15 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

錠 500mg ; 30 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

[出典 : 日本薬局方医薬品各条]

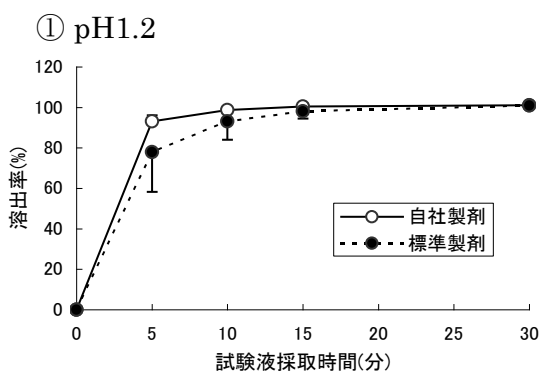
(2) 品質再評価

カルボシステイン錠 250mg「トーワ」<sup>10)</sup>

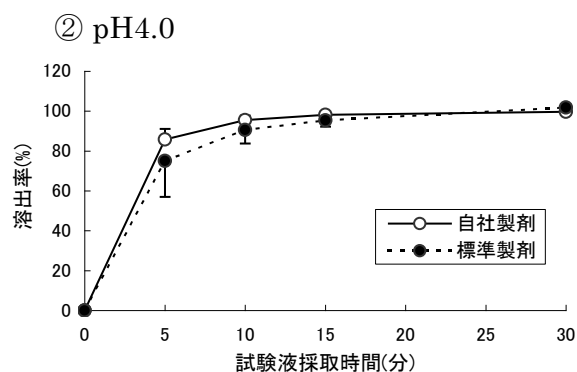
カルボシステイン錠250mg「トーワ」の溶出試験

カルボシステイン錠250mg「トーワ」につき、標準製剤を用いて、品質再評価(第8次)で指定された下記4種の試験液を用いて溶出試験を行った。

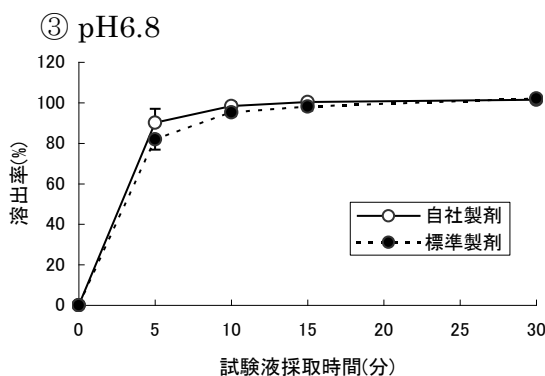
|        |                     |                            |    |       |
|--------|---------------------|----------------------------|----|-------|
| 名称     | カルボシステイン錠250mg「トーワ」 |                            |    |       |
|        | 販売名                 | カルボシステイン錠250mg「トーワ」        |    |       |
|        | 有効成分名               | L-カルボシステイン                 |    |       |
|        | 剤形                  | 錠剤                         | 含量 | 250mg |
| 溶出試験条件 | 回転数                 | 75rpm                      |    |       |
|        | 界面活性剤               | なし                         |    |       |
| 試験液    | ① pH1.2             | : 日本薬局方崩壊試験の第1液            |    |       |
|        | ② pH4.0             | : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) |    |       |
|        | ③ pH6.8             | : 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)  |    |       |
|        | ④ 水                 | : 日本薬局方精製水                 |    |       |



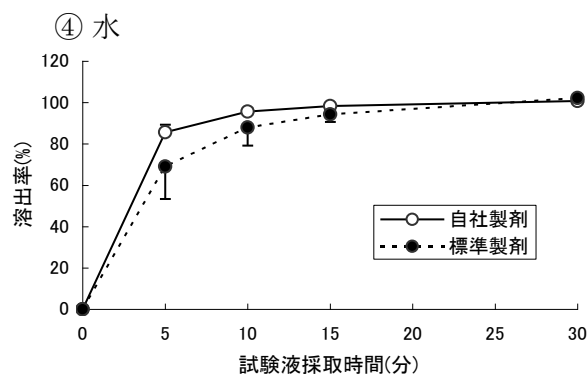
| pH1.2 | 0分 | 5分   | 10分  | 15分   | 30分   |
|-------|----|------|------|-------|-------|
| 自社製剤  | 0  | 93.2 | 98.7 | 100.5 | 101.1 |
| 標準製剤  | 0  | 78.0 | 93.2 | 98.2  | 100.9 |



| pH4.0 | 0分 | 5分   | 10分  | 15分  | 30分   |
|-------|----|------|------|------|-------|
| 自社製剤  | 0  | 85.8 | 95.5 | 98.2 | 99.6  |
| 標準製剤  | 0  | 75.0 | 90.6 | 95.4 | 101.8 |



| pH6.8 | 0分 | 5分   | 10分  | 15分   | 30分   |
|-------|----|------|------|-------|-------|
| 自社製剤  | 0  | 90.2 | 98.4 | 100.4 | 101.5 |
| 標準製剤  | 0  | 82.0 | 95.2 | 98.1  | 102.1 |



| 水    | 0分 | 5分   | 10分  | 15分  | 30分   |
|------|----|------|------|------|-------|
| 自社製剤 | 0  | 85.7 | 95.7 | 98.4 | 100.8 |
| 標準製剤 | 0  | 69.0 | 88.0 | 94.3 | 102.3 |

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

### (3) 生物学的同等性試験

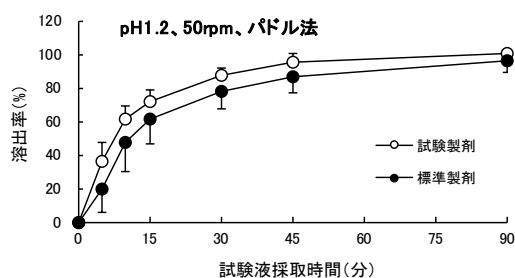
#### カルボシステイン錠 500mg 「トーワ」<sup>11)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日 医薬審発第786号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

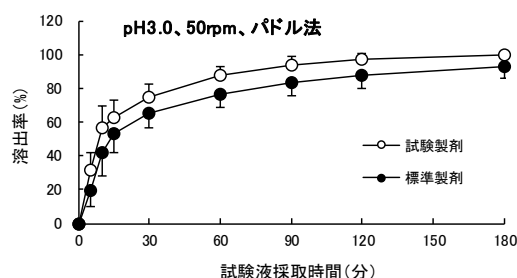
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水  
 回転数 : 50rpm、100rpm  
 試験製剤 : カルボシステイン錠500mg「トーワ」

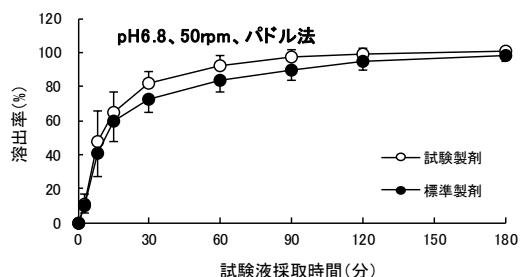
検体数 : n=12  
 試験法 : パドル法  
 標準製剤 : 錠剤、500mg



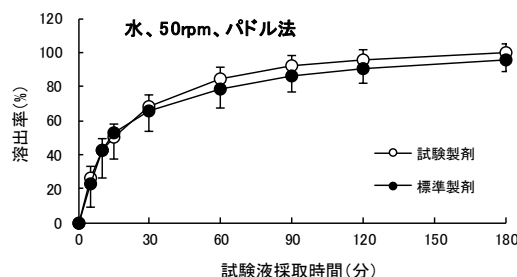
| 時間(分) | 0 | 5     | 10    | 15    | 30    | 45   | 90    |
|-------|---|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 36.0  | 61.6  | 72.0  | 87.1  | 95.1 | 100.8 |
| 標準偏差  | 0 | 10.97 | 7.44  | 6.28  | 4.38  | 5.11 | 1.50  |
| 標準製剤  | 0 | 19.2  | 47.4  | 61.6  | 77.9  | 86.2 | 95.9  |
| 標準偏差  | 0 | 13.33 | 17.53 | 15.17 | 10.74 | 9.41 | 6.69  |



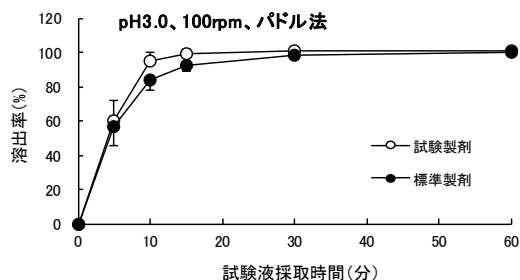
| 時間(分) | 0 | 5     | 10    | 15    | 30   | 60   | 90   | 120  | 180  |
|-------|---|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 0 | 31.1  | 56.9  | 63.0  | 74.7 | 87.3 | 93.8 | 96.8 | 99.4 |
| 標準偏差  | 0 | 11.14 | 12.29 | 9.69  | 7.48 | 5.80 | 5.10 | 3.94 | 2.11 |
| 標準製剤  | 0 | 19.2  | 41.5  | 53.2  | 65.3 | 76.1 | 83.1 | 87.6 | 92.7 |
| 標準偏差  | 0 | 9.03  | 13.11 | 11.31 | 8.64 | 7.42 | 7.48 | 7.68 | 6.90 |



| 時間(分) | 0 | 3    | 8     | 15    | 30   | 60   | 90   | 120  | 180   |
|-------|---|------|-------|-------|------|------|------|------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 10.6 | 47.3  | 64.3  | 81.6 | 92.5 | 97.2 | 98.9 | 100.7 |
| 標準偏差  | 0 | 6.24 | 18.58 | 12.43 | 7.32 | 5.45 | 4.26 | 3.27 | 1.98  |
| 標準製剤  | 0 | 9.7  | 40.4  | 59.4  | 72.5 | 83.5 | 89.9 | 94.3 | 97.9  |
| 標準偏差  | 0 | 3.78 | 13.39 | 11.45 | 7.61 | 6.73 | 6.09 | 4.67 | 2.97  |



| 時間(分) | 0 | 5     | 10    | 15    | 30    | 60    | 90   | 120  | 180   |
|-------|---|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 26.3  | 42.2  | 50.5  | 68.3  | 84.2  | 92.1 | 95.9 | 100.0 |
| 標準偏差  | 0 | 6.58  | 7.49  | 7.08  | 7.04  | 7.13  | 6.36 | 5.65 | 4.78  |
| 標準製剤  | 0 | 22.5  | 42.7  | 52.3  | 65.8  | 78.4  | 86.5 | 90.8 | 95.2  |
| 標準偏差  | 0 | 13.90 | 16.96 | 15.39 | 12.23 | 10.78 | 9.96 | 8.93 | 6.65  |



| 時間(分) | 0 | 5     | 10   | 15   | 30    | 60    |
|-------|---|-------|------|------|-------|-------|
| 試験製剤  | 0 | 59.7  | 94.8 | 99.3 | 100.9 | 100.8 |
| 標準偏差  | 0 | 12.39 | 4.83 | 2.46 | 1.34  | 1.12  |
| 標準製剤  | 0 | 56.4  | 84.1 | 92.5 | 98.0  | 99.6  |
| 標準偏差  | 0 | 11.17 | 6.45 | 3.70 | 1.79  | 1.58  |

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件   |       |      | 平均溶出率(%)           |                       | 平均溶出率の差(%) | 判定 |
|--------|-------|------|--------------------|-----------------------|------------|----|
| 回転数    | 試験液   | 採取時間 | 標準製剤<br>(錠剤、500mg) | カルボシステイン錠 500mg「トローワ」 |            |    |
| 50rpm  | pH1.2 | 10分  | 47.4               | 61.6                  | 14.2       | 適  |
|        |       | 45分  | 86.2               | 95.1                  | 8.9        |    |
|        | pH3.0 | 10分  | 41.5               | 56.9                  | 15.4       | 適  |
|        |       | 90分  | 83.1               | 93.8                  | 10.7       |    |
|        | pH6.8 | 8分   | 40.4               | 47.3                  | 6.9        | 適  |
|        |       | 60分  | 83.5               | 92.5                  | 9.0        |    |
|        | 水     | 10分  | 42.7               | 42.2                  | -0.5       | 適  |
|        |       | 90分  | 86.5               | 92.1                  | 5.6        |    |
| 100rpm | pH3.0 | 15分  | 92.5               | 99.3                  | 6.8        | 適  |

(n=12)

判定基準

[pH1.2、pH3.0、pH6.8 及び水(50rpm)]

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間(pH : 120分、その他の液 : 360分)以内において85%以上となる場合 : 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は $f_2$ 関数の値は45以上である。

[pH3.0(100rpm)]

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合 : 試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

従って、カルボシステイン錠 500mg「トローワ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

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

日局「L-カルボシステイン錠」の確認試験による

---

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「L-カルボシステイン錠」の定量法による

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

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能・効果

- ・ 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

### 2. 用法・用量

L-カルボシステインとして、通常成人 1 回 500 mg 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

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (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

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、フドステイン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>12)</sup>

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繊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。

#### (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

(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

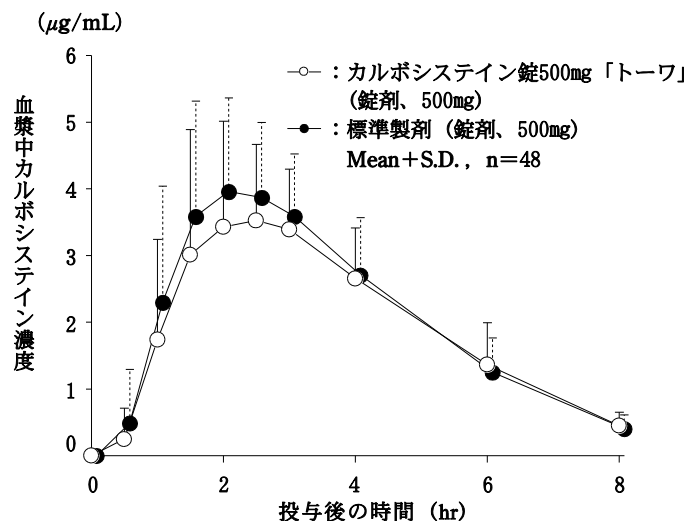
生物学的同等性試験

カルボシステイン錠 250 mg 「トーワ」<sup>13)</sup>

カルボシステイン錠 250mg 「トーワ」は 1989 年に承認された。開発当時のデータから、カルボシステイン錠 250mg 「トーワ」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠 (L-カルボシステインとして 500mg) 健康成人男子 (n=16) に絶食単回経口投与し、得られた薬物動態パラメータ (AUC<sub>8</sub>、C<sub>max</sub>) について、分散分析値を求め有意差検定を行った結果、生物学的同等性が確認された。

カルボシステイン錠 500 mg 「トーワ」<sup>14)</sup>

カルボシステイン錠 500 mg 「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (L-カルボシステインとして 500mg) 健康成人男子 (n=48) に絶食単回経口投与して血漿中カルボシステイン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C<sub>max</sub>) について統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



## 薬物動態パラメータ

|                                   | 判定パラメータ   |                                     | 参考パラメータ      |                          |
|-----------------------------------|---|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
|                                   | AUCs<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) | Cmax<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| カルボシステイン錠500mg「トーフ」<br>(錠剤、500mg) | 15.685±3.364                                      | 4.199±1.157                         | 2.51±0.96    | 1.5613±0.2811            |
| 標準製剤<br>(錠剤、500mg)                | 16.751±3.164                                      | 4.725±1.158                         | 2.27±0.87    | 1.4840±0.1861            |

(Mean±S.D., n=48)

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

カルボシステイン錠 500mg「トーフ」<sup>14)</sup>

kel : 0.45582±0.06881 hr<sup>-1</sup> (健康成人男子、絶食経口投与)

(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・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

#### 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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

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

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) 重大な副作用と初期症状

##### 重大な副作用(頻度不明)

- (1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) : 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症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)、 $\text{A1-P}$ 、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

| その他の副作用           |                            |
|-------------------|----------------------------|
|                   | 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 <sup>注)</sup> | 発疹、湿疹、紅斑、浮腫、発熱、呼吸困難等       |
| その他               | そう痒感                       |

注) 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

添付文書より抜粋

**【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

9. 高齢者への投与

**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、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女性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

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

---

14. 適用上の注意

**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

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. 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

該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

### 3. 貯法・保存条件

貯法：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

患者向け医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

#### (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

| 製品名                     | 包装形態  | 内容量(重量、容量又は個数等) |
|-------------------------|-------|-----------------|
| カルボシステイン錠<br>250mg「トーワ」 | PTP包装 | 100錠、1000錠      |
|                         | バラ包装  | 1000錠           |
| カルボシステイン錠<br>500mg「トーワ」 | PTP包装 | 100錠、1000錠      |
|                         | バラ包装  | 500錠            |

7. 容器の材質

| 製品名                     | 包装形態  | 材質                                   |
|-------------------------|-------|--------------------------------------|
| カルボシステイン錠<br>250mg「トーワ」 | PTP包装 | PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔                   |
|                         | バラ包装  | 瓶、蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン                  |
| カルボシステイン錠<br>500mg「トーワ」 | PTP包装 | PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔                   |
|                         |       | ピロー : アルミ・ポリエチレン・ポリエチレンテレフタレートトラミネート |
|                         | バラ包装  | 瓶、蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン                  |

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : ムコダイン錠 250mg、ムコダイン錠 500mg、

ムコダイン DS50%、ムコダインシロップ 5%、カルボシステイン DS50%「トーワ」、  
カルボシステインシロップ小児用 5%「トーワ」

同効薬 : アンブロキシソール、ブロムヘキシン、アセチルシステイン、エチルシステイン、  
フドステイン

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

| 製品名                     | 製造販売承認年月日   | 承認番号             | 備考       |
|-------------------------|-------------|------------------|----------|
| カルボシステイン錠<br>250mg「トーワ」 | 1989年12月26日 | (01AM)0944       |          |
|                         | 2006年1月18日  | 21800AMX10049000 | 販売名変更による |
|                         | 2013年2月15日  | 22500AMX00424000 | 販売名変更による |
| カルボシステイン錠<br>500mg「トーワ」 | 2006年2月20日  | 21800AMZ10074000 |          |
|                         | 2013年2月15日  | 22500AMX00421000 | 販売名変更による |

11. 薬価基準収載年月日

| 製品名                     | 薬価基準収載年月日  | 備考       |
|-------------------------|------------|----------|
| カルボシステイン錠<br>250mg「トーワ」 | 1990年7月13日 |          |
|                         | 2006年6月9日  | 販売名変更による |
|                         | 2013年6月21日 | 販売名変更による |
| カルボシステイン錠<br>500mg「トーワ」 | 2006年7月7日  |          |
|                         | 2013年6月21日 | 販売名変更による |

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

カルボシステイン錠 250mg 「トーワ」

再審査結果：該当しない

品質再評価結果公表年月日：2004年2月23日

品質再評価結果：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

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、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 製品名                      | HOT 番号    | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|--------------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| カルボシステイン錠<br>250mg 「トーワ」 | 103838501 | 2233002F1298          | 620383801 |
| カルボシステイン錠<br>500mg 「トーワ」 | 117521901 | 2233002F2111          | 621752101 |

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 250mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 500mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 250mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 500mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 250mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 500mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：分割後の安定性試験(錠 500mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験(錠 250mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 500mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験(錠 250mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 500mg)
- 12) 第十五改正日本薬局方解説書, C-995, 2006
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中カルボシステイン濃度(錠 250mg)
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中カルボシステイン濃度(錠 500mg)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：粉碎後の安定性試験
- 16) 東和薬品株式会社 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

### 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

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その3）」(令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

#### (1) 粉碎<sup>15)</sup>

##### ■ 試験製剤

カルボシステイン錠 250mg 「トーワ」

カルボシステイン錠 500mg 「トーワ」

##### ■ 方法

###### ◇ 検体作製方法

試験製剤 70 錠をとり、錠剤粉碎機(ラボミルサープラス LM-PLUS)で15秒間粉碎する。(n=1)

###### ◇ 保存条件

・室内散光

条件：成り行き温度及び湿度、照度は約 600lux 付近に調整(3ヵ月後の時点で累計 120 万 lux・hr 以上)、検体の層の厚さは 3 mm 以下とする。

保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆う。

###### ◇ 試験項目及び試験方法

・試験項目：外観、含量(残存率 [粉碎直後の含量を 100%として算出])

・試験方法：各検体の試験方法は医薬品製造販売承認書の製剤の規格及び試験方法に準じる。(n=3)

##### ■ 結果

| 製品名                      | 保存条件 | 試験項目              | 粉碎直後           | 1ヵ月後             | 3ヵ月後             |
|--------------------------|------|-------------------|----------------|------------------|------------------|
| カルボシステイン錠<br>250mg 「トーワ」 | 室内散光 | 外観                | 白色の粉末          | 白色の粉末            | 白色の粉末            |
|                          |      | 含量(%)(<br>残存率(%)) | 100.2<br>(100) | 100.2<br>(100.0) | 100.7<br>(100.5) |
| カルボシステイン錠<br>500mg 「トーワ」 |      | 外観                | 白色の粉末          | 白色の粉末            | 白色の粉末            |
|                          |      | 含量(%)(<br>残存率(%)) | 99.2<br>(100)  | 98.9<br>(99.7)   | 99.2<br>(100.0)  |

保存期間：2010年10月21日～2011年1月21日

温度：12.0～25.3℃

湿度：11～88%RH

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>16)</sup>

### ■ 試験製剤

カルボシステイン錠 250mg 「トローワ」

カルボシステイン錠 500mg 「トローワ」

### ■ 方法

- ①ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを戻す。
- ②水浴を用いて 55±1℃に設定した温湯をディスペンサー口から約 20mL(錠 500mg の場合、約 10mL) 吸い取り、キャップで閉じ、ディスペンサーを横にした状態で 5 分間放置する。
- ③ディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し(錠 500mg の場合、約 30 秒間上下に反転して振り混ぜ)、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ④崩壊していることが確認されれば⑥の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば⑥の手順へ進む。さらに崩壊しない場合は放置時間を 60 分とした懸濁液を調製した上で崩壊・懸濁の状況を確認し、別途⑤の操作へ進む。
- ⑤ペンチで軽くつぶしたものについて①～③の作業を行う。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行う。この時点にて崩壊・懸濁しない場合、試験を中止する。
- ⑥ディスペンサーからキャップを取り外し、チューブ(予め挿入口から 2/3 を水平にし、ディスペンサー装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく)に取り付け、流速約 2～3mL/秒で懸濁液を押しこむ。
- ⑦チューブを通過した懸濁液を回収し、室温まで冷ました後、pH を測定する。
- ⑧懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに水道水 20mL(錠 500mg の場合、10mL) をディスペンサーで注入し、洗いこむ。
- ⑨洗いこみ後のチューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。
- ⑩通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑧～⑩の操作を行う。

### ■ 試験器具・機器

日本コヴィディエン(株)製 ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 フレンチ(Fr)長さ: 120cm)

Baxa 社製 Exacta-Med オーラルディスペンサー(透明) 60mL サイズ

Baxa 社製 経口用ストップコック付三方活栓

テルモ製 サフィードコネクター100

堀場製作所製 pH メーター D52

■ 結果

| 製品名                      | 試験項目   | 結果                                       |
|--------------------------|--------|--|
|                          |        | 水(約 55℃)                                 |
| カルボシステイン錠<br>250mg「トローワ」 | 崩壊性    | 5分で崩壊した                                  |
|                          | 通過性    | 8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する<br>(全量を押し出せる)     |
|                          | 残存     | チューブにのみわずかに認められる<br>(目視で残留物が確認できるが微量である) |
|                          | 崩壊後 pH | pH 3.028                                 |
| カルボシステイン錠<br>500mg「トローワ」 | 崩壊性    | 5分で崩壊した                                  |
|                          | 通過性    | 8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する<br>(全量を押し出せる)     |
|                          | 残存     | チューブにのみわずかに認められる<br>(目視で残留物が確認できるが微量である) |

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号