

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 2018（2019年更新版）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「JG」

カルボシステイン錠500mg「JG」

Carbocisteine Tablets

| | |
|---------------------------------|---|
| 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 | 錠250mg：1錠中 日局 L-カルボシステイン 250.00mg 含有 錠500mg：1錠中 日局 L-カルボシステイン 500.00mg 含有 |
| 一般名 | 和名：L-カルボシステイン（JAN） 洋名：L-Carbocisteine（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2016年2月15日 薬価基準収載年月日：2016年6月17日 販売開始年月日：2016年6月17日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：日本ジェネリック株式会社 販売元：共創未来ファーマ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 共創未来ファーマ株式会社 お客様相談室 TEL 050 - 3383 - 3846 医療関係者向けホームページ： http://www.kyosomirai-p.co.jp/medical/top.html |

本 IF は 2023 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「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」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには
十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを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いただきたい。I Fは
日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正
使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性
及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オ
ブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承
認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うこ
とは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自ら
がI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得ら
れる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは
薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

| | | | |
|-----------------------|----|---|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 10 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 9. 溶出性 | 11 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 10. 容器・包装 | 13 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報 | 13 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 | (2)包装 | 13 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 1 | (3)予備容量 | 13 |
| (1)承認条件 | 1 | (4)容器の材質 | 13 |
| (2)流通・使用上の制限事項 | 1 | 11. 別途提供される資材類 | 13 |
| 6. RMPの概要 | 1 | 12. その他 | 13 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | V. 治療に関する項目 | 14 |
| 1. 販売名 | 2 | 1. 効能又は効果 | 14 |
| (1)和名 | 2 | 2. 効能又は効果に関連する注意 | 14 |
| (2)洋名 | 2 | 3. 用法及び用量 | 14 |
| (3)名称の由来 | 2 | (1)用法及び用量の解説 | 14 |
| 2. 一般名 | 2 | (2)用法及び用量の設定経緯・根拠 | 14 |
| (1)和名（命名法） | 2 | 4. 用法及び用量に関連する注意 | 14 |
| (2)洋名（命名法） | 2 | 5. 臨床成績 | 14 |
| (3)ステム（stem） | 2 | (1)臨床データパッケージ | 14 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | (2)臨床薬理試験 | 14 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | (3)用量反応探索試験 | 14 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 2 | (4)検証的試験 | 14 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | 1)有効性検証試験 | 14 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | 2)安全性試験 | 15 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 | (5)患者・病態別試験 | 15 |
| (1)外観・性状 | 3 | (6)治療的使用 | 15 |
| (2)溶解性 | 3 | 1)使用成績調査（一般使用成績調査、特 定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、製造販 売後臨床試験の内容 | 15 |
| (3)吸湿性 | 3 | 2)承認条件として実施予定の内容又は実 施した調査・試験の概要 | 15 |
| (4)融点（分解点）、沸点、凝固点 | 3 | (7)その他 | 15 |
| (5)酸塩基解離定数 | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 16 |
| (6)分配係数 | 3 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 16 |
| (7)その他の主な示性値 | 3 | 2. 薬理作用 | 16 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 | (1)作用部位・作用機序 | 16 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 3 | (2)薬効を裏付ける試験成績 | 16 |
| IV. 製剤に関する項目 | 4 | (3)作用発現時間・持続時間 | 16 |
| 1. 剤形 | 4 | VII. 薬物動態に関する項目 | 17 |
| (1)剤形の区別 | 4 | 1. 血中濃度の推移 | 17 |
| (2)製剤の外観及び性状 | 4 | (1)治療上有効な血中濃度 | 17 |
| (3)識別コード | 4 | (2)臨床試験で確認された血中濃度 | 17 |
| (4)製剤の物性 | 4 | (3)中毒域 | 18 |
| (5)その他 | 4 | (4)食事・併用薬の影響 | 18 |
| 2. 製剤の組成 | 4 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 18 |
| (1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 | 4 | (1)解析方法 | 18 |
| (2)電解質等の濃度 | 4 | (2)吸収速度定数 | 18 |
| (3)熱量 | 4 | (3)消失速度定数 | 18 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 5 | | |
| 4. 力価 | 5 | | |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 5 | | |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 5 | | |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 10 | | |

| | | | |
|---------------------------------|----|--------------------------------------|----|
| (4)クリアランス | 18 | (1)臨床使用に基づく情報 | 22 |
| (5)分布容積 | 18 | (2)非臨床試験に基づく情報 | 22 |
| (6)その他 | 18 | | |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 18 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 23 |
| (1)解析方法 | 18 | 1. 薬理試験 | 23 |
| (2)パラメータ変動要因 | 18 | (1)薬効薬理試験 | 23 |
| 4. 吸収 | 18 | (2)安全性薬理試験 | 23 |
| 5. 分布 | 18 | (3)その他の薬理試験 | 23 |
| (1)血液－脳関門通過性 | 18 | 2. 毒性試験 | 23 |
| (2)血液－胎盤関門通過性 | 18 | (1)単回投与毒性試験 | 23 |
| (3)乳汁への移行性 | 19 | (2)反復投与毒性試験 | 23 |
| (4)髄液への移行性 | 19 | (3)遺伝毒性試験 | 23 |
| (5)その他の組織への移行性 | 19 | (4)がん原性試験 | 23 |
| (6)血漿蛋白結合率 | 19 | (5)生殖発生毒性試験 | 23 |
| 6. 代謝 | 19 | (6)局所刺激性試験 | 23 |
| (1)代謝部位及び代謝経路 | 19 | (7)その他の特殊毒性 | 23 |
| (2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 | 19 | X. 管理的事項に関する項目 | 24 |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合 | 19 | 1. 規制区分 | 24 |
| (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 | 19 | 2. 有効期間 | 24 |
| 7. 排泄 | 19 | 3. 包装状態での貯法 | 24 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 19 | 4. 取扱い上の注意 | 24 |
| 9. 透析等による除去率 | 19 | 5. 患者向け資材 | 24 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 19 | 6. 同一成分・同効薬 | 24 |
| 11. その他 | 19 | 7. 国際誕生年月日 | 24 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 20 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 24 |
| 1. 警告内容とその理由 | 20 | 9. 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 | 24 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 20 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 24 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 20 | 11. 再審査期間 | 25 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 20 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 25 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 20 | 13. 各種コード | 25 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 20 | 14. 保険給付上の注意 | 25 |
| (1)合併症・既往歴等のある患者 | 20 | X I. 文献 | 26 |
| (2)腎機能障害患者 | 20 | 1. 引用文献 | 26 |
| (3)肝機能障害患者 | 20 | 2. その他の参考文献 | 26 |
| (4)生殖能を有する者 | 20 | X II. 参考資料 | 27 |
| (5)妊婦 | 20 | 1. 主な外国での発売状況 | 27 |
| (6)授乳婦 | 20 | 2. 海外における臨床支援情報 | 27 |
| (7)小児等 | 21 | X III. 備考 | 28 |
| (8)高齢者 | 21 | 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 | 28 |
| 7. 相互作用 | 21 | (1)粉碎 | 28 |
| (1)併用禁忌とその理由 | 21 | (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 29 |
| (2)併用注意とその理由 | 21 | 2. その他の関連資料 | 31 |
| 8. 副作用 | 21 | | |
| (1)重大な副作用と初期症状 | 21 | | |
| (2)その他の副作用 | 21 | | |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 21 | | |
| 10. 過量投与 | 22 | | |
| 11. 適用上の注意 | 22 | | |
| 12. その他の注意 | 22 | | |

略語表

| 略語 | 略語内容 |
|--------------------|--|
| Al-P | アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase) |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase) |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase) |
| AUC | 血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve) |
| AUC ₀₋₈ | 投与 8 時間後までの AUC (AUC from zero to 8 hours) |
| Cmax | 最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration) |
| fMLP | 白血球遊走因子 (Formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine) |
| kel | 消失速度定数 (Elimination rate constant) |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase) |
| RH | 相対湿度 (Relative humidity) |
| S.D. | 標準偏差 (Standard deviation) |
| T _{1/2} | 消失半減期 (Elimination half-life) |
| Tmax | 最高血漿中濃度到達時間 (Time to maximum plasma concentration) |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カルボシステイン錠 250mg「JG」及びカルボシステイン錠 500mg「JG」は、L-カルボシステインを含有する気道粘液調整・粘膜正常化剤である。

本邦でカルボシステイン錠は 1981 年に販売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 2 号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2016 年 2 月に製造販売承認を得て、2016 年 6 月に販売開始した。

2019 年 9 月より共創未来ファーマ株式会社でも販売されている。

2. 製品の治療学的特性

重大な副作用として、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）、肝機能障害、黄疸、ショック、アナフィラキシーが報告されている。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 - 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤の両面に成分名、含量及び屋号を印字し、識別性を向上させている。（「Ⅳ. 製剤に関する項目 - 1. 剤形（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|--------------------------|----|
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 無 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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 「JG」

カルボシステイン錠 500mg 「JG」

(2) 洋名

Carbocysteine Tablets 250mg “JG”

Carbocysteine Tablets 500mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」より命名

〔「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）

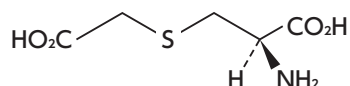
L-Carbocysteine（JAN）

Carbocysteine（INN、EP）

(3) ステム（s t e m）

ブロムヘキシン系以外の粘液溶解薬：-steine

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）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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。

| | |
|------------------------|--|
| 溶解度（37℃） ¹⁾ | pH1.2：8.8mg/mL pH4.0：3.5mg/mL pH6.8：4.5mg/mL 水：3.1mg/mL |
|------------------------|--|

(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¹⁾

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～-36.5°（乾燥したもの 5g、50mL、100mm）²⁾

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、定量法

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。

(1) 酢酸鉛（II）試液による沈殿反応（暗褐色～黒色の沈殿）

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

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。

電位差滴定法

0.1mol/L 過塩素酸 1 mL = 17.92mg $C_5H_9NO_4S$



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

| | | |
|----------|---|---|
| 販 売 名 | カルボシステイン錠 250mg 「JG」 | カルボシステイン錠 500mg 「JG」 |
| 色 ・ 剤 形 | 白色、円形のフィルムコーティング錠 | 白色、楕円形の割線入りフィルムコーティング錠 |
| 外 形 |  |  |
| 大きさ (mm) | 直径：8.7 厚さ：4.3 | 直径：15.9 短径：7.5 厚さ：5.2 |
| 重 量 (mg) | 281 | 559 |

(3) 識別コード

- ・カルボシステイン錠 250mg 「JG」
錠剤本体に記載：カルボシステイン 250 JG
- ・カルボシステイン錠 500mg 「JG」
錠剤本体に記載：カルボシステイン 500 JG

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

- ・カルボシステイン錠 250mg 「JG」
1 錠中 日局 L-カルボシステイン 250.00mg 含有
- ・カルボシステイン錠 500mg 「JG」
1 錠中 日局 L-カルボシステイン 500.00mg 含有

添加剤

クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

カルボシステイン錠 250mg 「JG」

1. 加速試験³⁾

<目的>

カルボシステイン錠 250mg 「JG」(日本薬局方 L-カルボシステイン錠)の安定性を確認するため、加速試験を実施した。

<結果>

包装形態：PTP/アルミピロー/紙箱

試験条件：40±2℃、75±5%RH、3ロット (n=3)

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性(質量偏差試験)、溶出性、含量(定量法)

| 試験項目[規格] | 経過月数 | |
|---|------------|------------|
| | 開始時 | 6 ヶ月 |
| 性状 [白色、円形のフィルムコーティング錠] | 適合 | 適合 |
| 確認試験 (呈色反応) * [液は紫色を呈する] | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性 質量偏差試験 (%) (最小値-最大値) * [判定値：15.0%を超えない] | 0.96-1.46 | 1.01-2.33 |
| 溶出性 (%) (最小値-最大値) * [水、パドル法、75rpm、15分：80%以上] | 81.5-101.8 | 95.3-101.1 |
| 含量 (定量法) (%) * [95.0-105.0%] | 100.2 | 100.3 |

※日本薬局方 L-カルボシステイン錠による

<結論>

加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

2. 苛酷安定性⁴⁾

<目的>

カルボシステイン錠 250mg 「JG」(日本薬局方 L-カルボシステイン錠)の PTP 包装状態における安定性を確認するため、苛酷安定性試験を実施した。

<結果>

試験条件

室温：25±2℃、60±5%RH、遮光、PTP包装（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）、
6 ヶ月

曝光：約 2000Lux 照射、25℃、PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）、
総照射量 120 万 Lux・hr 照射時点

試験項目：性状、溶出性、含量、純度試験（類縁物質）、硬度

| 試験項目 [規格] | 開始時 | 室温（25℃、 60%RH、6 ヶ月） | 曝光（120 万 Lux・hr） |
|---|----------------------|------------------------|----------------------|
| 性状 [白色、円形のフィルムコーティング錠] | 白色、円形のフィルムコーティング錠 | 白色、円形のフィルムコーティング錠 | 白色、円形のフィルムコーティング錠 |
| 溶出性（最小値-最大値）（%）[水、パドル法、75rpm、15分：80%以上] | 99.8 (99.3-100.5) | 99.2 (98.6-100.2) | 97.3 (90.2-100.1) |
| 含量（残存率*）（%）[95.0-105.0%] | 100.44 (100) | 100.09 (99.6) | 99.67 (99.2) |
| 類縁物質（%）[設定なし**] | 0.06 | 0.07 | 0.06 |
| 硬度（N）[設定なし] | 97 | 88 | 92 |

※ 開始時 100%

※※個々の類縁物質：0.13%以下（構造決定の閾値）

<結論>

いずれの試験条件においても変化は認められなかった。

3.無包装状態における安定性⁵⁾

<目的>

カルボシステイン錠 250mg「JG」（日本薬局方 L-カルボシステイン錠）の無包装状態における安定性を確認するため、無包装安定性試験を実施した。

<結果>

試験条件：

加温：40±2℃、遮光、気密容器、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月

加湿：25±2℃、75±5%RH、遮光、開放、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月

曝光：約 2000Lux 照射、25℃、気密容器、総照射量 120 万 Lux・hr 照射時点

試験項目：性状、溶出性、含量、純度試験（類縁物質）、硬度

| 試験項目 [規格] | 開始時 | 加温 (40℃) | | |
|---|----------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| | | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 性状 [白色、円形のフィルムコーティング錠] | 白色、円形のフィルムコーティング錠 | 白色、円形のフィルムコーティング錠 | 白色、円形のフィルムコーティング錠 | 白色、円形のフィルムコーティング錠 |
| 溶出性 (最小値-最大値) (%) [水、パドル法、75rpm、15分: 80%以上] | 99.8 (99.3-100.5) | 95.9 (71.8※-100.0) | 98.8 (98.5-99.1) | 97.8 (87.5-101.4) |
| 含量 (残存率※※) (%) [95.0-105.0%] | 100.44 (100) | 99.66 (99.2) | 99.88 (99.4) | 99.61 (99.2) |
| 類縁物質 (%) [設定なし※※※] | 0.06 | 0.08 | 0.10 | 0.11 |
| 硬度 (N) [設定なし] | 97 | 98 | 99 | 100 |

| 試験項目 [規格] | 開始時 | 加湿 (25℃、75%RH) | | | 曝光 (120万 Lux・hr) |
|---|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| | | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 | |
| 性状 [白色、円形のフィルムコーティング錠] | 白色、円形のフィルムコーティング錠 | 白色、円形のフィルムコーティング錠 | 白色、円形のフィルムコーティング錠 | 白色、円形のフィルムコーティング錠 | 白色、円形のフィルムコーティング錠 |
| 溶出性 (最小値-最大値) (%) [水、パドル法、75rpm、15分: 80%以上] | 99.8 (99.3-100.5) | 96.6 (85.4-100.4) | 99.1 (98.6-99.9) | 98.0 (91.8-100.6) | 99.8 (98.1-100.3) |
| 含量 (残存率※※) (%) [95.0-105.0%] | 100.44 (100) | 98.71 (98.3) | 99.74 (99.3) | 99.37 (98.9) | 99.44 (99.0) |
| 類縁物質 (%) [設定なし※※※] | 0.06 | 0.06 | 0.07 | 0.07 | 0.06 |
| 硬度 (N) [設定なし] | 97 | 72 | 70 | 67 | 80 |

※6 ベッセル中 1 ベッセル不適合、追加 6 ベッセル実施し適合

※※開始時 100%

※※※個々の類縁物質: 0.13%以下 (構造決定の閾値)

<結論>

加湿条件において硬度にやや変化が認められた。

カルボシステイン錠 500mg 「JG」

1. 加速試験⁶⁾

<目的>

カルボシステイン錠 500mg 「JG」(日本薬局方 L-カルボシステイン錠) の安定性を確認するため、加速試験を実施した。

<結果>

包装形態：PTP／アルミピロー／紙箱

試験条件：40±2℃、75±5%RH、3ロット (n=3)

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性(質量偏差試験)、溶出性、含量(定量法)

| 試験項目[規格] | 経過月数 | |
|---|------------|------------|
| | 開始時 | 6 ヶ月 |
| 性状 [白色、楕円形の割線入りフィルムコーティング錠] | 適合 | 適合 |
| 確認試験 (呈色反応) ※ [液は紫色を呈する] | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性 質量偏差試験 (%) (最小値-最大値) ※ [判定値：15.0%を超えない] | 0.89-1.58 | 0.86-1.51 |
| 溶出性 (%) (最小値-最大値) ※ [水、パドル法、75rpm、30分：85%以上] | 93.2-101.5 | 91.6-101.0 |
| 含量 (定量法) (%) ※ [95.0-105.0%] | 100.3 | 100.0 |

※日本薬局方 L-カルボシステイン錠による

<結論>

加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

2. 苛酷安定性⁷⁾

<目的>

カルボシステイン錠 500mg 「JG」(日本薬局方 L-カルボシステイン錠) の PTP 包装状態における安定性を確認するため、苛酷安定性試験を実施した。

<結果>

試験条件

室温：25±2℃、60±5%RH、遮光、PTP 包装 (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)、
6 ヶ月

曝光：約 2000Lux 照射、25℃、PTP 包装 (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)、
総照射量 120 万 Lux・hr 照射時点

試験項目：性状、溶出性、含量、純度試験 (類縁物質)、硬度

| 試験項目 [規格] | 開始時 | 室温 (25℃、 60%RH、6 ヶ月) | 曝光 (120 万 Lux・hr) |
|---|------------------------|-------------------------|------------------------|
| 性状 [白色、楕円形の割線入りフィルムコーティング錠] | 白色、楕円形の割線入りフィルムコーティング錠 | 白色、楕円形の割線入りフィルムコーティング錠 | 白色、楕円形の割線入りフィルムコーティング錠 |
| 溶出性 (最小値-最大値) (%) [水、パドル法、75rpm、30 分 : 85%以上] | 99.8 (97.6-101.6) | 91.9 (80.2-97.2) | 100.0 (98.1-100.8) |
| 含量 (残存率*) (%) [95.0-105.0%] | 100.32 (100) | 100.02 (99.7) | 99.98 (99.7) |
| 類縁物質 (%) [設定なし**] | 0.06 | 0.07 | 0.06 |
| 硬度 (N) [設定なし] | 160 | 119 | 128 |

※ 開始時 100%

※※個々の類縁物質 : 0.13%以下 (構造決定の閾値)

<結論>

いずれの試験条件においても変化は認められなかった。

3.無包装状態における安定性⁸⁾

<目的>

カルボシステイン錠 500mg「JG」(日本薬局方 L-カルボシステイン錠) の無包装状態における安定性を確認するため、無包装安定性試験を実施した。

<結果>

試験条件 :

加温 : 40±2℃、遮光、気密容器、3 ヶ月

加湿 : 25±2℃、75±5%RH、遮光、開放、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月

曝光 : 約 2000Lux 照射、25℃、気密容器、

総照射量 60 万 Lux・hr 照射時点、総照射量 120 万 Lux・hr 照射時点

試験項目 : 性状、溶出性、含量、純度試験 (類縁物質)、硬度

| 試験項目 [規格] | 開始時 | 加温 (40℃、3 ヵ月) | 加湿 (25℃、75%RH) | | |
|--|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | | | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 性状 [白色、楕円形の 割線入りフィルムコー ティング錠] | 白色、楕円形の 割線入りフィル ムコーティ ング錠 | 白色、楕円形の割 線入りフィルム コーティング錠 | 白色、楕円形の 割線入りフィル ムコーティ ング錠 | 白色、楕円形の 割線入りフィル ムコーティ ング錠 | 白色、楕円形の 割線入りフィル ムコーティ ング錠 |
| 溶出性 (最小値-最大 値) (%) [水、パドル 法、75rpm、30分： 85%以上] | 99.8 (97.6-101.6) | 101.1 (100.0-102.5) | 97.6 (94.8-100.3) | 96.7 (93.4-99.2) | 96.4 (91.4-101.2) |
| 含量 (残存率*) (%) [95.0-105.0%] | 100.32 (100) | 99.24 (98.9) | 98.95 (98.6) | 99.64 (99.3) | 99.42 (99.1) |
| 類縁物質 (%) [設定 なし**] | 0.06 | 0.10 | 0.06 | 0.07 | 0.07 |
| 硬度 (N) [設定なし] | 160 | 161 | 99 | 100 | 99 |
| 試験項目 [規格] | 開始時 | 曝光 | | | |
| | | 60 万 Lux・hr | 120 万 Lux・hr | | |
| 性状 [白色、楕円形の割線入りフ ィルムコーティング錠] | 白色、円形のフィルム コーティング錠 | 白色、楕円形の割線入り フィルムコーティング錠 | 白色、楕円形の割線入り フィルムコーティング錠 | | |
| 溶出性 (最小値-最大値) (%) [水、 パドル法、75rpm、30分：85% 以上] | 99.8 (97.6-101.6) | 99.2 (94.1-101.7) | 95.8 (91.5-99.4) | | |
| 含量 (残存率*) (%) [95.0-105.0%] | 100.32 (100) | 99.41 (99.1) | 99.46 (99.1) | | |
| 類縁物質 (%) [設定なし**] | 0.06 | 0.06 | 0.06 | | |
| 硬度 (N) [設定なし] | 160 | 119 | 98 | | |

※ 開始時 100%

※※個々の類縁物質：0.13%以下（構造決定の閾値）

<結論>

加湿条件及び曝光条件において硬度にやや変化が認められた。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

カルボシステイン錠 250mg 「JG」

(1)規格及び試験方法

カルボシステイン錠 250mg 「JG」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（水 900mL を用い、パドル法により、毎分 75 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 80%以上）に適合していることが確認されている。

(2)生物学的同等性試験⁹⁾

カルボシステイン錠 250mg 「JG」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 2）」に基づき、カルボシステイン錠 500mg 「JG」を標準製剤とした溶出試験を実施した。

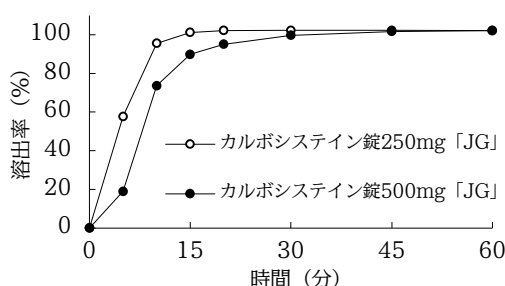
<判定時点における平均溶出率>

| 判定時点 (分) | 平均溶出率 (%) | | 判定基準 | 判定 |
|-------------|-----------|-------|--|----|
| | 標準製剤 | 試験製剤 | | |
| 15 | 89.9 | 101.2 | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 | 適 |

<判定時点における個々の溶出率>

| 判定時点 (分) | 平均溶出率 (%) | 個々の溶出率 (%) 最小値-最大値 | 個々と平均の 差 (%) | 判定基準 | 判定 |
|-------------|--------------|-----------------------|-----------------|--|----|
| 15 | 101.2 | 99.8-101.8 | -1.4~+0.6 | 最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。 | 適 |

<溶出プロファイル>



「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従いカルボシステイン錠 250mg 「JG」の生物学的同等性試験としての溶出試験を実施したところ、標準製剤カルボシステイン錠 500mg 「JG」と溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

カルボシステイン錠 500mg 「JG」

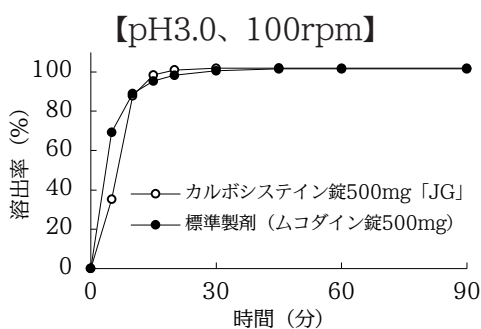
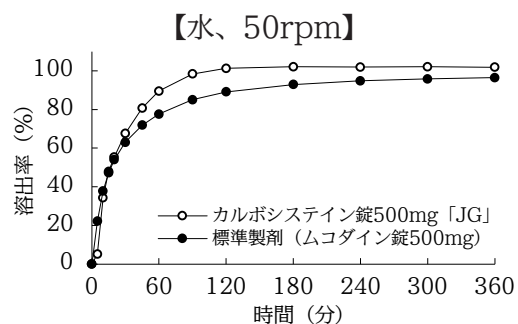
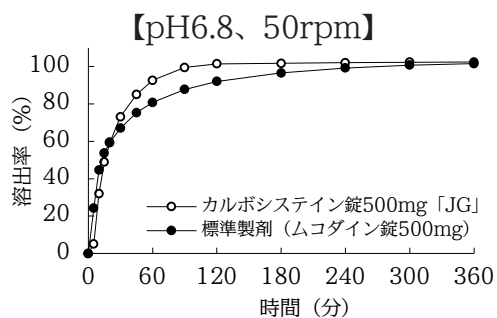
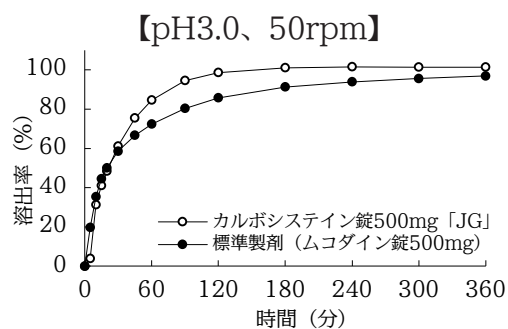
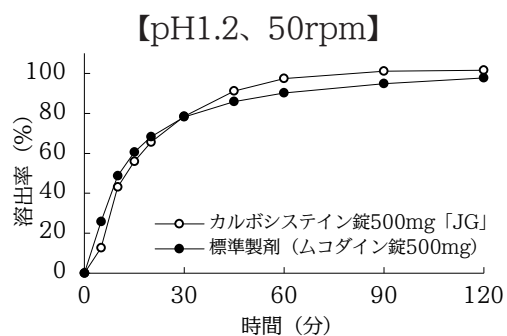
(1)規格及び試験方法

カルボシステイン錠 500mg 「JG」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（水 900mL を用い、パドル法により、毎分 75 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 85%以上）に適合していることが確認されている。

(2)生物学的同等性試験¹⁰⁾

カルボシステイン錠 500mg 「JG」 と標準製剤との溶出挙動の類似性を確認するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）に従い溶出試験を実施した。

<溶出プロファイル>



<判定時点における平均溶出率>

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時点 (min) | 溶出率 (%) | | | 判定基準 | 判定 |
|--------------|-------|---------------|---------|------|-------|--|----|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | 差 | | |
| 50 | pH1.2 | 10 | 48.7 | 43.1 | -5.6 | 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。 | 適 |
| | | 45 | 85.9 | 91.2 | +5.3 | | 適 |
| | pH3.0 | 15 | 44.5 | 41.0 | -3.5 | | 適 |
| | | 120 | 85.8 | 98.6 | +12.8 | | 適 |
| | pH6.8 | 10 | 44.7 | 32.0 | -12.7 | | 適 |
| | | 90 | 87.7 | 99.5 | +11.8 | | 適 |
| | 水 | 10 | 37.8 | 34.4 | -3.4 | | 適 |
| | | 90 | 85.1 | 98.4 | +13.3 | | 適 |
| 100 | pH3.0 | 15 | 95.4 | 98.4 | — | 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 | 適 |

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従いカルボシステイン錠500mg「JG」の溶出試験を実施し、すべての試験条件において標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

- ・カルボシステイン錠 250mg 「JG」
100錠 [10錠 (PTP) ×10]
500錠 [10錠 (PTP) ×50]
- ・カルボシステイン錠 500mg 「JG」
100錠 [10錠 (PTP) ×10]
500錠 [10錠 (PTP) ×50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリ塩化ビニルフィルム・アルミニウム箔 (PTP)、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム (ピロー)、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○ 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

カルボシステインとして、通常成人 1 回 500mg（250mg 錠の場合：本品 2 錠）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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈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〉

① 国内実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験

喀痰咯出困難を訴える慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、気管支喘息、肺結核などの慢性呼吸器疾患患者を対象に、1 週間の観察期の後カルボシステイン、実薬対照であるメチルシステイン又はプラセボを 2 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。解析対象集団 250 例での全般改善度（軽度改善以上を有効とした場合の有効率）は、カルボシステイン群 72.0%（59/82 例）、メチルシステイン群 64.6%（53/82 例）、プラセボ群 48.8%（42/86 例）であり、カルボシステイン群はプラセボ群と比べて有意に改善した（ $p < 0.01$ ）。また、痰の切れの改善度はカルボシステイン群 58.5%（48/82 例）、メチルシステイン群 51.2%（42/82 例）、プラセボ群 40.7%（35/86 例）であり、カルボシステイン群はプラセボ群と比べて有意に改善した（ $p < 0.01$ ）。その他、痰の回数、咳の頻度、咳の強さにおいてもカルボシステイン群はプラ

セボ群と比べて有意に改善した (p<0.05)。カルボシステイン群の副作用発現頻度は12.0% (11/92 例) であり、主な副作用は、食欲不振、腹部不快感などの消化器症状であった¹¹⁾。

〈慢性副鼻腔炎の排膿〉

②国内実薬対照二重盲検比較試験

慢性副鼻腔炎患者を対象に、カルボシステイン又は実薬対照であるL-システインエチル塩酸塩を4週間投与する二重盲検比較試験を実施した。解析対象集団242例での全般改善度は下表のとおりであり、カルボシステインの有用性が認められている。カルボシステイン群の副作用発現頻度は1.5% (2/134 例)、嘔吐1例、口渇感1例であった¹²⁾。

表 全般改善度

| 薬剤 | | 改善率 | |
|------|---------|----------------------|----------------------|
| | | カルボシステイン | L-システインエチル塩酸塩 |
| 評価項目 | 著明改善 | 20.2%# (25/124 例) | 6.8% (8/118 例) |
| | 中等度改善以上 | 53.2%# (66/124 例) | 32.2% (38/118 例) |
| | 軽度改善以上 | 91.1% (113/124 例) | 84.7% (100/118 例) |

p<0.01

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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、ブロムヘキシン塩酸塩、アセチルシステイン、L-エチルシステイン塩酸塩、L-メチルシステイン塩酸塩、フドステイン 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

カルボシステインは、粘液の調整作用及び粘膜の正常化作用により粘液線毛輸送能を改善し、喀痰、鼻汁の排泄を促進する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

〈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〉

① 粘液構成成分調整作用

慢性気道疾患患者の喀痰中のシアル酸、フコースの構成比を正常化した¹³⁾。

亜硫酸ガス曝露により変化するシアル酸/フコース分解酵素及びシアル酸/フコース合成酵素活性を正常化した。同時に、その分泌粘液の主成分であるムチン（Muc-5ac タンパク質）生成の増加を抑制した¹⁴⁾（ラット）。

② 杯細胞過形成抑制作用

慢性気道疾患患者の組織学的検査において気道粘膜の杯細胞過形成を抑制した¹⁵⁾（外国人データ）。

亜硫酸ガス曝露モデルにおいて気道の杯細胞過形成を抑制した¹⁶⁾（ラット）。

③ 気道炎症抑制作用

亜硫酸ガス曝露により増加する気道への炎症細胞浸潤（数）、活性酸素量及びエラスターゼ活性を抑制した^{16,17)}（ラット）。

fMLP により刺激したヒト好中球の活性化を抑制した¹⁸⁾（*in vitro*）。

④ 粘膜正常化作用

慢性気管支炎患者の気管支粘膜上皮の線毛細胞の修復を促進した¹⁹⁾。

〈慢性副鼻腔炎の排膿〉

① 粘液線毛輸送能改善作用

慢性副鼻腔炎患者で、低下した鼻粘膜粘液線毛輸送能を改善した²⁰⁾。

② 粘膜正常化作用

エンドトキシン注入あるいは亜硫酸ガス曝露による副鼻腔粘膜の障害を軽減し、修復を促進した^{21,22)}（ウサギ）。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

【生物学的同等性試験】²³⁾

<概要>

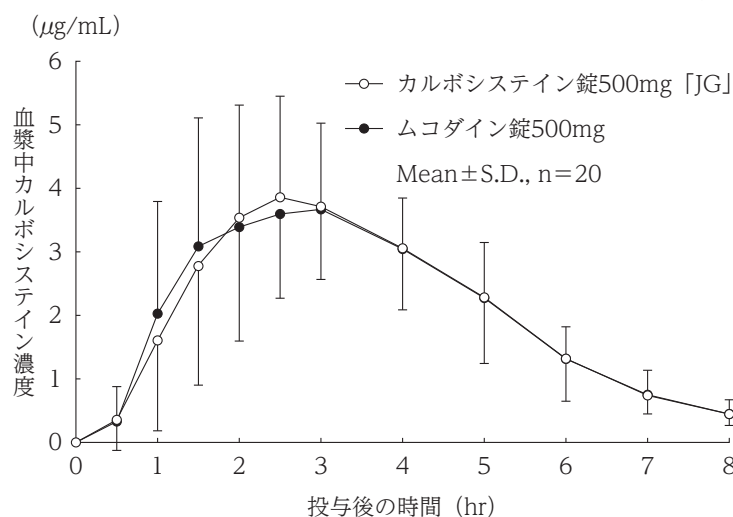
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) に従い、カルボシステイン錠 500mg 「JG」とムコダイン錠 500mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (L-カルボシステインとして 500mg) 健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

<試験結果>

<薬物動態パラメータ>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------------|---|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| カルボシステイン錠 500mg 「JG」 | 16.48±3.34 | 4.61±1.02 | 2.8±1.0 | 1.3±0.1 |
| ムコダイン錠 500mg | 16.57±2.18 | 4.78±0.73 | 2.5±1.1 | 1.3±0.1 |

(Mean±S.D., n=20)



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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間

| パラメータ | AUC ₀₋₈ | Cmax |
|---------------|-------------------------|-------------------------|
| 平均値の差の90%信頼区間 | log(0.9236)~log(1.0440) | log(0.8714)~log(1.0358) |

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

健康成人男性

| 薬剤名 | 投与量 | 投与方法 | kel (hr ⁻¹) |
|---------------------|--------------------------------|--------------|-------------------------|
| カルボシステイン錠 500mg「JG」 | 1錠 (L-カルボシステイン として500mg) | 絶食単回 経口投与 | 0.5429±0.0451 |

(Mean±S.D., n=20)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能が悪化することがある。[11.1.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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）（いずれも頻度不明）

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P、LDHの上昇等があらわれることがある。[9.3 参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

呼吸困難、浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 0.1～5%未満 ^{注)} | 0.1%未満 ^{注)} | 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 | |
| 過敏症 | 発疹 | 湿疹、紅斑 | 浮腫、発熱、呼吸困難 |
| その他 | | そう痒感 | |

注)ムコダイン錠 250mg、錠 500mg、細粒、K10、シロップ 2%、シロップ 5%、DSを合わせた集計である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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 | カルボシステイン錠 250mg 「JG」 カルボシステイン錠 500mg 「JG」 | 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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

- ・くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ムコダイン錠 250mg/500mg

同 効 薬：アンプロキシソール塩酸塩、ブロムヘキシシン塩酸塩、アセチルシステイン、L-エチルシステイン塩酸塩、L-メチルシステイン塩酸塩、フドステイン 等

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、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|-------------------------|------------|------------------|------------|------------|
| カルボシステイン錠 250mg 「JG」 | 2016年2月15日 | 22800AMX00164000 | 2016年6月17日 | 2016年6月17日 |
| カルボシステイン錠 500mg 「JG」 | 2016年2月15日 | 22800AMX00165000 | 2016年6月17日 | 2016年6月17日 |

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|------------------------|-----------------------|---------------------|----------------|----------------------|
| カルボシステイン錠 250mg「JG」 | 2233002F1328 | 2233002F1328 | 124910102 | 622491001 |
| カルボシステイン錠 500mg「JG」 | 2233002F2146 | 2233002F2146 | 124911802 | 622491101 |

14. 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)ジェネリック医薬品品質情報検討会；医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）
<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>（2023/8/4 アクセス）
- 2)第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C1415-C1418
- 3)社内資料：加速試験（錠 250mg）
- 4)社内資料：苛酷安定性試験（錠 250mg）
- 5)社内資料：無包装状態の安定性試験（錠 250mg）
- 6)社内資料：加速試験（錠 500mg）
- 7)社内資料：苛酷安定性試験（錠 500mg）
- 8)社内資料：無包装状態の安定性試験（錠 500mg）
- 9)社内資料：溶出試験（錠 250mg）
- 10)社内資料：溶出試験（錠 500mg）
- 11)伊藤和彦 他：臨床と研究 1980；57（4）：1296-1309
- 12)馬場駿吉 他：耳鼻と臨床 1988；34（1）：33-47
- 13)安岡劭 他：気管支学 1986；8（3）：312-320
- 14)Ishibashi, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2004；487：7-15
- 15)Miskovits, G. et al. : Forum. Ser. R. Soc. Med. 1982；5：1-3
- 16)Sueyoshi, S. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 2004；134：273-280
- 17)石橋祐二 他：日本呼吸器学会雑誌 2001；39：17-23
- 18)Ishii, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2002；449：183-189
- 19)荻原正雄 他：気管支学 1982；4（3）：235-244
- 20)間島雄一 他：耳鼻臨床 1987；80：1313-1319
- 21)前山拓夫 他：耳鼻咽喉科展望 1986；29：447-457
- 22)大橋淑宏 他：日本耳鼻咽喉科学会会報 1985；88：1056-1060
- 23)社内資料：生物学的同等性試験（錠 500mg）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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。

(1) 粉砕

カルボシステイン錠 250mg 「JG」

<目的>

カルボシステイン錠 250mg 「JG」の粉砕後の安定性を確認するため、粉砕後安定性試験を実施した。

<結果>

試験条件：

加温：40±2℃、遮光、気密容器、4週

加湿：25±2℃、75±5%RH、遮光、開放、4週

曝光：約 2000Lux 照射、25℃、気密容器、総照射量 120 万 Lux・hr 照射時点

試験項目：性状、含量、純度試験

| 試験項目 [規格] | 開始時 | 加温 (40℃、4週) | 加湿 (75%RH、4週) | 曝光 (120万 Lux・hr) |
|-------------------------------|--------------|----------------|------------------|---------------------|
| 性状 [白色の粉末*] | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| 含量 (残存率) (%) [95.0-105.0%] | 100.44 (100) | 100.10 (99.7) | 99.98 (99.5) | 99.67 (99.2) |
| 純度試験 (%) [設定なし**] | 0.06 | 0.08 | 0.07 | 0.05 |

※参考規格 (製剤規格 (参考)：白色、円形のフィルムコーティング錠)

※※個々の類縁物質：0.13%以下 (構造決定の閾値)

<結論>

いずれの試験条件においても変化は認められなかった。

<備考 (添付文書記載事項) >

19. 有効成分に関する理化学的知見

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。

カルボシステイン錠 500mg 「JG」

<目的>

カルボシステイン錠 500mg 「JG」の粉碎後の安定性を確認するため、粉碎後安定性試験を実施した。

<結果>

試験条件：

加温：40±2℃、遮光、気密容器、4週

加湿：25±2℃、75±5%RH、遮光、開放、4週

曝光：約 2000Lux 照射、25℃、気密容器、総照射量 120 万 Lux・hr 照射時点

試験項目：性状、含量、純度試験

| 試験項目 [規格] | 開始時 | 加温 (40℃、4週) | 加湿 (75%RH、4週) | 曝光 (120 万 Lux・hr) |
|-------------------------------|--------------|----------------|------------------|----------------------|
| 性状 [白色の粉末*] | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| 含量 (残存率) (%) [95.0-105.0%] | 100.32 (100) | 99.94 (99.6) | 100.21 (99.9) | 99.50 (99.2) |
| 純度試験 (%) [設定なし**] | 0.06 | 0.08 | 0.06 | 0.05 |

※参考規格 (製剤規格 (参考)：白色、楕円形の割線入りフィルムコーティング錠)

※※個々の類縁物質：0.13%以下 (構造決定の閾値)

<結論>

いずれの試験条件においても変化は認められなかった。

<備考 (添付文書記載事項) >

19. 有効成分に関する理化学的知見

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) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

カルボシステイン錠 250mg 「JG」

1. 試験目的

カルボシステイン錠 250mg 「JG」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、通過性試験における経管チューブの通過性を試験した。

2. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤破壊器を使い錠剤に亀裂をいれて、上記と同様の操作を行う。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。チューブサイズは 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. と通過するまで変更する。

3. 判定基準

○：完全崩壊
×：投与困難な崩壊状況

4. 試験結果

崩壊懸濁試験

通過性試験

| 水（約 55℃） | | 亀裂→水（約 55℃） | | 最小通過サイズ | 備考 |
|----------|-----|-------------|-----|---------|----------------|
| 5分 | 10分 | 5分 | 10分 | 8Fr. | ※水（約 55℃）：15分○ |
| × | ×* | × | ○ | | |

8Fr.：8 フレンチ（外径約 2.7mm）

5. 結論

錠剤破壊器で錠剤に亀裂を入れた場合、10分以内に崩壊懸濁し、8Fr.チューブを通過した。

<備考>

本製剤は、マクロゴール 6000 を含有する製剤である。マクロゴール 6000 含有の製剤は、マクロゴール 6000 が 56～61℃で凝固するため温度を高くしすぎるとチューブに入る前に固まってしまう可能性が考えられる。

カルボシステイン錠 500mg 「JG」

1. 試験目的

カルボシステイン錠 500mg 「JG」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、通過性試験における経管チューブの通過性を試験した。

2. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤破壊器を使い錠剤に亀裂をいれて、上記と同様の操作を行う。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。チューブサイズは 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. と通過するまで変更する。

3. 判定基準

○：完全崩壊
×：投与困難な崩壊状況

4. 試験結果

崩壊懸濁試験

通過性試験

| 水 (約 55℃) | | 亀裂→水 (約 55℃) | | 最小通過 サイズ | 備考 |
|-----------|-----|--------------|-----|-------------|---|
| 5分 | 10分 | 5分 | 10分 | 8Fr. | ※1水 (約 55℃) : 15分○ ※2亀裂が小さいと 10分で崩壊懸濁 しない場合がある。 |
| × | ×※1 | × | ○※2 | | |

8Fr. : 8 フレンチ (外径約 2.7mm)

5. 結論

錠剤破壊器で錠剤に亀裂を入れた場合、10分以内に崩壊懸濁し、8Fr.チューブを通過した。

<備考>

本製剤は、マクロゴール 6000 を含有する製剤である。マクロゴール 6000 含有の製剤は、マクロゴール 6000 が 56~61℃で凝固するため温度を高くしすぎるとチューブに入る前に固まってしまう可能性が考えられる。

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo

