

貯法：室温保存
有効期間：3年

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「ツルハラ」

L-カルボシステイン細粒 カルボシステイン細粒50%「ツルハラ」

Carbocisteine Tablets250mg/Fine Granules50% [TSURUHARA]

	錠250mg	細粒50%
承認番号	23100AMX 00103000	23100AMX 00104000
販売開始	2004年12月	2004年12月

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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カルボシステイン錠250mg 「ツルハラ」	カルボシステイン細粒50% 「ツルハラ」
有効成分	1錠中 L-カルボシステイン 250mg	1g中 L-カルボシステイン 500mg
添加剤	ポビドン、クロスポビドン、 カルメロースカルシウム、 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、 タルク、カルナウバロウ	サッカリンナトリウム水和 物、乳糖水和物、白糖、結 晶セルロース、ヒドロキシ プロピルセルロース、タル ク、軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

販売名	カルボシステイン錠250mg 「ツルハラ」	カルボシステイン細粒50% 「ツルハラ」
剤形	フィルムコーティング錠	散剤
色調	白色	白色
外形		—
大きさ	直径 約9.1mm 厚さ 約4.3mm	—
質量	約297mg	—
識別コード	250	—
におい	—	ない
味	—	わずかに酸味がある

4. 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

6. 用法及び用量

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。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

	1回量	投与回数
カルボシステイン錠250mg「ツルハラ」	2錠	1日3回
カルボシステイン細粒50%「ツルハラ」	1g	経口投与

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

薬類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。

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]

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。

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。

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。

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措置を行うこと。

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。

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

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。

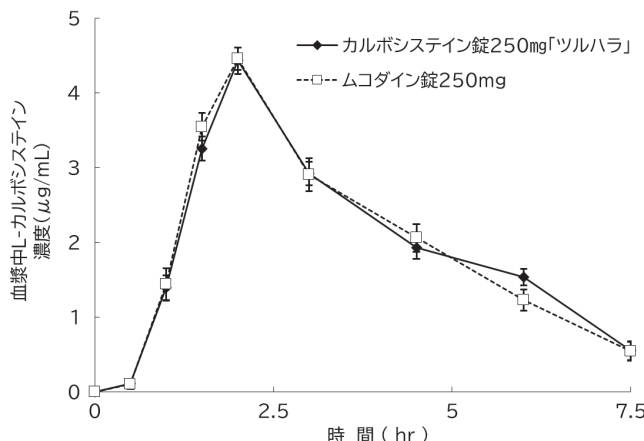
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

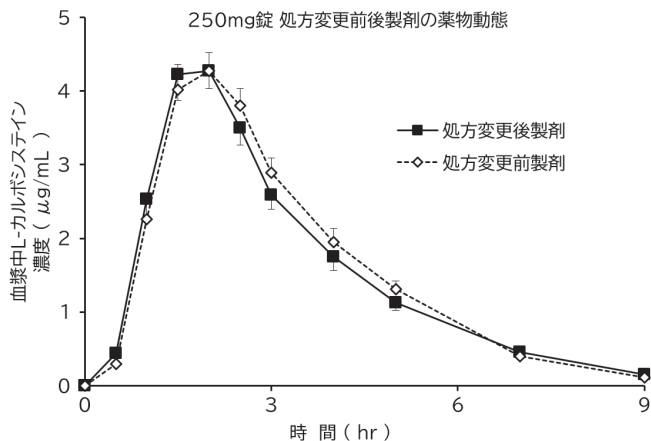
〈カルボシステイン錠250mg「ツルハラ」〉

カルボシステイン錠250mg「ツルハラ」とムコダイン錠250mg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）を、健康成人男子に絶食時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（0.8）～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¹⁾。また、カルボシステイン錠250mg「ツルハラ」の処方変更を行うにあたり、処方変更後製剤と処方変更前製剤について上記と同様の生物学的同等性試験を実施し、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（0.8）～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¹⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-7.5} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カルボシステイン錠 250mg「ツルハラ」	15.0±0.6	4.5±0.2	1.96±0.04	3.8±0.6
ムコダイン錠250mg	14.9±0.8	4.6±0.1	1.88±0.07	2.7±0.4

(Mean±S.E., n=12)

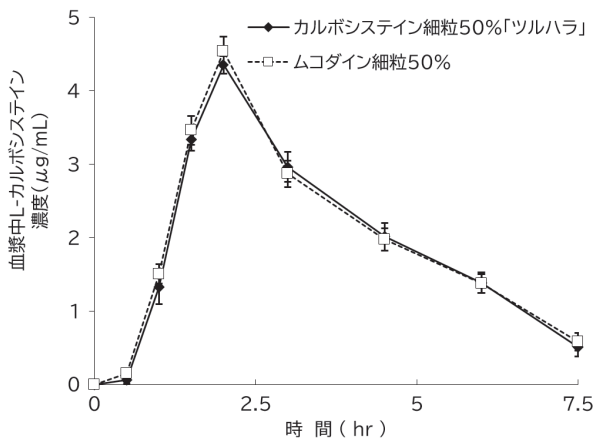


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₉ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
処方変更前製剤 (250mg, 錠剤)	14.3±1.0	4.9±0.2	1.8±0.1	1.3±0.1
処方変更後製剤 (250mg, 錠剤)	13.9±0.9	4.9±0.3	2.2±0.1	1.9±0.2

(Mean±S.E., n=20)

〈カルボシステイン細粒 50%「ツルハラ」〉

カルボシステイン細粒 50%「ツルハラ」とムコダイン細粒50%をクロスオーバー法によりそれぞれ1g (L-カルボシステインとして 500mg)を、健康成人男子に絶食時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 (0.8) ~ 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²⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-7.5} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カルボシステイン細粒 50%「ツルハラ」	14.8±0.8	4.4±0.1	1.92±0.06	3.0±0.4
ムコダイン細粒50%	15.0±0.7	4.7±0.2	1.92±0.06	3.5±0.6

(Mean±S.E., n=12)

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 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、肺炎腫、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³⁾。

〈慢性副鼻腔炎の排膿〉

17.1.2 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⁴⁾。

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

18. 薬効薬理

18.1 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⁵⁾。

〈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〉

18.2 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⁶⁾。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 (ラット)⁷⁾。

18.3 杯細胞過形成抑制作用

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 (ラット)⁸⁾。

18.4 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 (ラット)^{8)、9)}。fMLPにより刺激したヒト好中球の活性化を抑制した (in vitro)¹⁰⁾。

18.5 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¹¹⁾。

〈慢性副鼻腔炎の排膿〉

18.6 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¹²⁾。

18.7 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 (ウサギ)^{13)、14)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: L-カルボシステイン (L-Carbocysteine) [JAN]

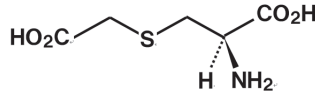
化学名: (2R)-2-Amino-3-carboxymethylsulfanylpropanoic acid

分子式: C₅H₉NO₄S

分子量: 179.19

性状: 本品は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。本品は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。本品は希塩酸又は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

化学構造式:



融点: 約186°C (分解)

22. 包装

〈カルボシステイン錠250mg「ツルハラ」〉

PTP:100錠 (10錠×10)、1,000錠 (10錠×100)

〈カルボシステイン細粒50%「ツルハラ」〉

バラ:100g、500g

分包:1g×1,200包 (乾燥剤入り)

23. 主要文献

- 1) 鶴原製薬株式会社社内資料: 生物学的同等性試験 (錠250mg)
- 2) 鶴原製薬株式会社社内資料: 生物学的同等性試験 (細粒50%)
- 3) 伊藤和彦, 他.: 臨床と研究. 1980; 57 (4): 1296-1309
- 4) 馬場駿吉, 他.: 耳鼻と臨床. 1988; 34 (1): 33-47
- 5) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021; C1415-C1420
- 6) 安岡劭, 他.: 気管支学. 1986; 8 (3): 312-320

- 7) Ishibashi, Y. et al. :Eur. J. Pharmacol. 2004 ;487 :7-15
- 8) Sueyoshi, S. et al. :Int. Arch. Allergy Immunol. 2004 ;134 :273-280
- 9) 石橋祐二, 他. :日本呼吸器学会雑誌. 2001 ;39 :17-23
- 10) Ishii, Y. et al. :Eur. J. Pharmacol. 2002 ;449 :183-189
- 11) 荻原正雄, 他. :気管支学. 1982 ;4 (3) :235-244
- 12) 間島雄一, 他. :耳鼻臨床. 1987 ;80 :1313-1319
- 13) 前山拓夫, 他. :耳鼻咽喉科展望. 1986 ;29 :447-457
- 14) 大橋淑宏, 他. :日本耳鼻咽喉科学会会報. 1985 ;88 :1056-1060

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

26.2 販売元

日医工株式会社

富山市総曲輪1丁目6番21