

気道分泌細胞正常化剤

日本薬局方 フドステイン錠

クリアナル®錠 200mg
Cleanal® TABLETS

貯法：室温保存

使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

*再審査結果 2014年6月

承認番号	21300AMZ00773
薬価収載	2001年12月
販売開始	2001年12月
再審査結果	2014年6月

【組成・性状】

有効成分 (1錠中)	日局 フドステイン 200mg		
添加物	トウモロコシデンプン, タルク, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, マクロゴール6000		
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠		
外形			
規格	直径(mm) 8.1	厚さ(mm) 4.2	重量(mg) 228
識別コード	021		

【効能・効果】

以下の慢性呼吸器疾患における去痰

気管支喘息, 慢性気管支炎, 気管支拡張症, 肺結核, 塵肺症, 肺気腫, 非定型抗酸菌症, びまん性汎細気管支炎

【用法・用量】

通常, 成人にはフドステインとして1回400mgを1日3回食後経口投与する。

なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 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とき, 肝機能が悪化するおそれがある。〕
- (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。〕

2. 副作用

*臨床試験の総症例634例中, 49例(7.7%)に68件の副作用が認められた。その主な症状は, 食欲不振9件(1.4%), 悪心・嘔吐8件(1.3%), 頭痛6件(0.9%), 腹痛5件(0.8%), 胸やけ, 下痢及び便秘がそれぞれ4件(0.6%)であった。(承認時)

製造販売後調査の総症例4,486例中, 68例(1.5%)に73件の副作用が認められた。その主な症状は, 発疹10件(0.2%), 悪心7件(0.2%), 消化不良及びそう痒症がそれぞれ4件(0.1%), 感覚鈍麻, 腹部不快感及び下痢がそれぞれ3件(0.1%)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

肝機能障害, 黄疸(いずれも頻度不明): AST(GOT), ALT(GPT), ALP, 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。

(2) 重大な副作用(類薬)

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): 類薬(L-カルボシステイン)で, 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)があらわれることが報告されているので, 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。

*(3) その他の副作用

種類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器		食欲不振, 悪心・嘔吐, 胃部不快感, 胸やけ, 下痢	腹痛, 胃痛, 腹部膨満感, 口渇, 便秘, 舌炎	口内炎, 口唇炎
肝臓		AST(GOT), ALT(GPT), ALPの上昇		
腎臓		BUN上昇, 蛋白尿		
過敏症 ^{注)}		発疹, かゆみ	紅斑, 蕁麻疹	
呼吸器				咳嗽, 呼吸困難感
精神神経系		頭痛	ふらつき, しびれ感, めまい, 眠気	
感覚器			耳鳴, 味覚異常	
その他			熱感, 顔面潮紅, 脱力感, 胸部圧迫感, 頻尿, 浮腫	動悸

注) 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。

3. 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。

4. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔ウサギを用いた胎児の器官形成期経口投与試験の600mg/kg(臨床用量の約30倍)で流産, ラットを用いた周産期及び授乳期経口投与試験の2,000mg/kg(臨床用量の約100倍)で出生児の発育抑制がみられている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合は, 授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。〕

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

6. 適用上の注意

薬剤交付時:

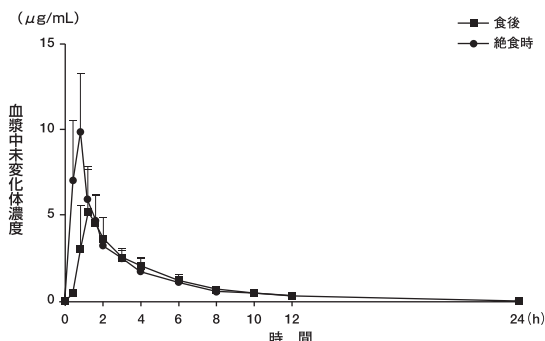
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

【薬物動態】

1. 血漿中濃度^{1,2)}

(1) 食後投与と絶食時投与の比較

健康成人男子に本剤400mgを食後に経口投与した時の血漿中未変化体濃度は, 投与後1.17時間で最高値5.69 µg/mLに達し, 2.7時間の半減期で消失した。絶食時投与(投与12時間前より絶食)の場合, 投与後0.42時間に最高値10.19 µg/mLに達し, 2.6時間の半減期で消失し, 薬物動態パラメータに食事の影響が認められた。



健康成人男子にフドステイン400mgをクロスオーバー法にて食後及び絶食時経口投与したときの未変化体の血漿中濃度 (平均値±標準偏差, n=9)

(2) 高齢者

健康高齢男子に本剤400mgを食後に経口投与した時の血漿中未変化体濃度は、投与後1.94時間で最高値6.70 μg/mLに達し、2.2時間の半減期で消失し、健康成人男子と比べて薬物動態パラメータに有意差は認められなかった。

フドステイン経口投与時の未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2z} [*] (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
健康成人男子 (食後投与, n=9)	5.69 ±2.14	1.17 ±0.43	2.7±0.3	20.49 ±4.24
健康成人男子 (絶食時投与, n=9)	10.19 ±3.34**	0.42 ±0.13**	2.6±0.6	23.41 ±6.03*
健康高齢男子 (食後投与, n=8)	6.70 ±3.44	1.94 ±1.70	2.2±1.1	27.01 ±8.24

(平均値±標準偏差)

*: 最終相の消失半減期

*: p<0.05

** : p<0.01 (健康成人男子の食後投与との比較, t検定)

2. 代謝・排泄¹⁻³⁾

健康成人男子に本剤400mgを食後に経口投与した時の、投与後36時間までの尿中には、アミノ基のN-アセチル化された代謝物M1が53%、M1のアルコール部分の酸化されたM2が約5%、未変化体が約1%排泄された。絶食時投与(投与12時間前より絶食)では、M1が43%、M2が約6%、未変化体が約1%排泄された。

また、健康高齢男子に本剤400mgを食後に経口投与した時の、投与後36時間までの尿中には、M1が約39%、M2が約5%、未変化体が約1%排泄された。

なお、本剤はヒト血漿蛋白とほとんど結合しなかった。

フドステイン経口投与時の未変化体・代謝物の尿中排泄率(投与後36時間まで) (% of dose)

	未変化体	M1	M2	合計
健康成人男子 (食後投与, n=9)	0.6±0.2	53.0 ±6.3	5.1±1.4	58.7 ±6.6
健康成人男子 (絶食時投与, n=9)	0.7±0.2**	43.0 ±5.0**	6.2±1.5*	49.8 ±5.5**
健康高齢男子 (食後投与, n=8)	0.7±0.2	39.2 ±5.3**	4.7±2.3	44.5 ±5.8**

(平均値±標準偏差)

*: p<0.05

** : p<0.01 (健康成人男子の食後投与との比較, t検定)

【臨床成績】⁴⁻⁹⁾

本剤の適応疾患を対象に効果判定が行われた369例中、最終全般改善度で中等度改善以上と評価されたのは、266例(72.1%)であった。

疾患名	改善率 (%) (中等度改善以上/評価例数)
気管支喘息	80.9(38/47)
慢性気管支炎	72.6(77/106)
気管支拡張症	58.0(40/69)
肺結核	89.7(26/29)
塵肺症	60.5(26/43)
肺気腫	78.9(45/57)
非定型抗酸菌症	88.9(8/9)
びまん性汎細気管支炎	66.7(6/9)
計	72.1(266/369)

なお、プラセボとの二重盲検比較試験において、本剤の有効性が確認されている。

【薬効薬理】

1. 痰(気道粘液)の主成分であるムチンを分泌する杯細胞の過形成抑制作用

(1) イソプロテレノール誘発試験¹⁰⁾

気道上皮におけるラットの予防効果モデルとして、杯細胞過形成誘発物質であるイソプロテレノールの投与前に本剤を反復経口投与した場合、10, 30及び100 mg/kgで杯細胞の過形成抑制作用がみられた。

更に、ラットの治療効果モデルとして、イソプロテレノール投与により気道上皮の杯細胞を過形成させた後、本剤を反復経口投与した場合、10, 30及び100mg/kgで過形成抑制作用がみられた。

(2) リポポリサッカライド誘発試験^{10, 11)}

気道上皮におけるラットの予防効果モデルとして、杯細胞過形成誘発物質であるリポポリサッカライドの投与前に本剤を反復経口投与した場合、10, 30及び100mg/kgで杯細胞の過形成抑制作用がみられた。

更に、ラットの治療効果モデルとして、リポポリサッカライド投与により気道上皮の杯細胞を過形成させた後、本剤を反復経口投与した場合、10, 30及び100mg/kgで過形成抑制作用がみられた。

2. 粘液修復作用

気管支炎ウサギの痰中フコース/シアル酸比に対して、本剤の20, 100及び500mg/kgの反復経口投与は用量依存的な抑制作用を示し、500mg/kgでは有意な抑制を示した。

3. 漿液性気道分泌亢進作用

本剤は500mg/kg経口投与で、ウサギ漿液性気道分泌を有意に増大した。更に、本剤は500mg/kg経口投与で、気管支肺胞洗浄液中のCl⁻濃度を有意に増大した。

4. 気道炎症抑制作用

本剤の10, 30及び100mg/kgを、リポポリサッカライド誘発ラットに反復経口投与した時、30及び100mg/kgで気管支肺胞洗浄液中の好中球数の増加を有意に抑制し、10~100mg/kgでcytokine-induced neutrophil chemo-attractant-1(CINC-1)量を有意に抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

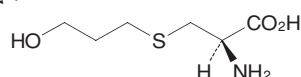
一般名：フドステイン, fudosteine (JAN, INN)

化学名：(2R)-2-Amino-3-(3-hydroxypropylsulfanyl)propanoic acid

分子式：C₆H₁₃NO₃S

分子量：179.24

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
水に溶けやすく、酢酸(100)に溶けにくく、エ
タノール(99.5)にほとんど溶けない。
6mol/L塩酸試液に溶ける。
融点：約200℃(分解)。

【包装】

クリアナール錠200mg：100錠(10錠×10)、
1,000錠(10錠×100)、
1,000錠(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 関野久之 他：臨床医薬 2002；**18**(1)：25-43
- 2) 中道 昇 他：臨床医薬 2002；**18**(1)：45-52
- 3) 木暮敏博 他：薬物動態 1997；**12**(5)：491-513
- 4) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002；**18**(1)：81-107
- 5) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002；**18**(1)：109-140
- 6) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002；**18**(1)：141-180
- 7) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002；**18**(1)：181-208
- 8) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002；**18**(1)：209-232
- 9) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002；**18**(1)：233-243
- 10) Takahashi, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1998；**77**(1)：71-77
- 11) Takahashi, K. et al. : Environ. Toxicol. Pharmacol. 1998；**5**：
173-178

** 2. 文献請求先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

**



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-2-10

