

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（1998年9月）に準拠して作成

去 痰 剤

チスタン[®]糖衣錠 100mg

CYSTANIN[®] SUGAR-COATED TABLETS 100mg

| | |
|--------------------------------|--|
| 剤形 | 糖衣錠 |
| 規格・含量 | 1錠中 日局 L-エチルシステイン塩酸塩 100mg 含有 |
| 一般名 | 和名：L-エチルシステイン塩酸塩 洋名：Ethyl L-Cysteine Hydrochloride |
| 製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日 | 承認年月日：2008年9月10日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（変更銘柄名による収載日） 発売年月日：1969年4月8日 |
| 開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名 | 製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社 |
| 担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号 | TEL. FAX. |

本IFは2019年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
2. 一般名…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名(命名法) …… 2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 2
7. CAS 登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 4
2. 物理化学的性質…………… 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
4. 有効成分の確認試験法…………… 5
5. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 7
7. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
8. 溶出試験…………… 7
9. 生物学的試験法…………… 7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
12. 力価…………… 7
13. 容器の材質…………… 8
14. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績…………… 9

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…………… 11
2. 薬理作用…………… 11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 12
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 12
3. 吸収…………… 13
4. 分布…………… 13
5. 代謝…………… 15
6. 排泄…………… 15
7. 透析等による除去率…………… 15

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…………… 17
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 17
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 17
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 17
5. 慎重投与内容とその理由…………… 17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 17
7. 相互作用…………… 17
8. 副作用…………… 18
9. 高齢者への投与…………… 18
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 19
11. 小児等への投与…………… 19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 19
13. 過量投与…………… 19
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等) 19

| | |
|------------|----|
| 15. その他の注意 | 19 |
| 16. その他 | 19 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|---------|----|
| 1. 一般薬理 | 20 |
| 2. 毒性 | 20 |

X. 取扱い上の注意等に関する項目

| | |
|-----------------------------------|----|
| 1. 有効期間又は使用期限 | 22 |
| 2. 貯法・保存条件 | 22 |
| 3. 薬剤取扱い上の注意点 | 22 |
| 4. 承認条件 | 22 |
| 5. 包装 | 22 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 22 |
| 7. 国際誕生年月日 | 22 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 22 |
| 9. 薬価基準収載年月日 | 23 |
| 10. 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 | 23 |
| 11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 | 23 |
| 12. 再審査期間 | 23 |
| 13. 長期投与の可否 | 23 |
| 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 23 |
| 15. 保険給付上の注意 | 23 |

X I. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 24 |
| 2. その他の参考文献 | 24 |

X II. 参考資料

| | |
|------------|----|
| 主な外国での発売状況 | 25 |
|------------|----|

X III. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 26 |
|----------|----|

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

システインにはシステインに含まれる活性 SH 基が粘液中の蛋白のジスルフィド結合(-S-S-)を開裂することにより、蛋白質を溶解させる作用がある。しかしシステインは不安定なため、田辺三菱製薬株式会社研究所でカルボキシル基をエチルエステル化して安定性を高めた本剤を開発し、去痰剤として製品化した。本剤は 1968 年 8 月に承認され、1969 年 4 月に販売を開始した。その後、2008 年 9 月に販売名変更に伴う再承認を受け、2008 年 12 月に変更銘柄名で薬価収載された。

2017 年 10 月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継し、販売を開始した。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 本剤は粘液溶解作用、繊毛運動亢進作用などを示し(*in vitro*)、臨床試験において、急・慢性気管支炎、肺結核、手術後の喀痰喀出困難における去痰及び慢性副鼻腔炎の排膿に対して効果が認められている。
- (2) 総症例数 1,813 例中 36 件(1.99%)の副作用が報告されている。主な副作用は悪心・嘔吐 17 件(0.94%)、食欲不振 8 件(0.44%)等の消化器症状等であった。(承認時～1972 年 9 月までの調査及び文献調査等に基づき集計)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

チスタニン糖衣錠 100mg

(2) 洋名：

CYSTANIN SUGAR-COATED TABLETS 100mg

(3) 名称の由来：

一般名より

2. 一般名

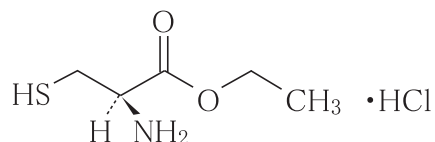
(1) 和名(命名法)：

L-エチルシステイン塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

Ethyl L-Cysteine Hydrochloride (JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_5H_{11}NO_2S \cdot HCl$

分子量：185.67

5. 化学名(命名法)

Ethyl(2*R*)-2-amino-3-sulfanylpropanoate monohydrochloride

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

CSS-102 (開発番号), CEE (略号)

塩酸 L-エチルシステイン

7. CAS 登録番号

868-59-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

なし

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味は初め苦く、後に舌を焼くようである。

(2) 溶解性：

水に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすい。

(3) 吸湿性：

吸湿性である。

臨界湿度：約 70%RH

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 126°C(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 $[\alpha]_D^{20}$ ：-10.0 ~ -13.0° (乾燥後, 2.0g, 1mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------|----------------|----------------------------|------|------|
| 長期保存試験*1 | 25°C, 60%RH | ポリエチレン袋(二重)+ ミニファイバードラム | 2年 | 変化なし |
| 加速試験*1 | 40°C, 75%RH | ポリエチレン袋(二重)+ ミニファイバードラム | 6ヵ月 | 変化なし |
| 苛酷試験*2 | 60°C, 32%RH | 開放容器 | 34日 | 変化なし |

*1. 試験項目：性状, 旋光度, 純度試験, 乾燥減量, 含量

*2. 試験項目：含量

各種溶液中での安定性

| 試験溶液 | 温度 | 結果 |
|---------------------|-----|-----------------|
| 0.1mol/L 塩酸 | 40℃ | 5 時間後に含量低下を認めた。 |
| 0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液 | 18℃ | 30 分後に含量低下を認めた。 |

試験項目：含量

4. 有効成分の確認試験法

日局「L-エチルシステイン塩酸塩」の確認試験による。




5. 有効成分の定量法

日局「L-エチルシステイン塩酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状：

| | | | |
|---------------|---|--|---|
| 有効成分 (1錠中) | 日局 L-エチルシステイン塩酸塩 100mg | | |
| 性状・剤形 | 白色・腸溶性・糖衣錠 | | |
| 外形 |  |  |  |
| 規格 | 直径(mm) 8.4 | 厚さ(mm) 5.1 | 重量(mg) 275 |

(2) 製剤の物性：

硬度：80～140N

(3) 識別コード：

Y-CY

(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

(5) 酸価, ヨウ素価等：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

1錠中 日局 L-エチルシステイン塩酸塩 100mg を含有する。

(2) 添加物：

トウモロコシデンプン, エチルセルロース, リン酸水素カルシウム, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロースフタル酸エステル, ステアリン酸, ヒマシ油, タルク, アラビアゴム, 白糖, ゼラチン, 酸化チタン, 第三リン酸カルシウム, カルナウバロウ, マクロゴール

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

| 試験の種類 | 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|--------------|------------|----------------|------|------|
| 長期保存試験 | 25℃, 60%RH*1 | | PTP+アルミニウム袋+紙箱 | 4年 | 変化なし |
| | 25℃, 60%RH*2 | | ポリエチレン容器 | 4年 | 変化なし |
| 加速試験*3 | 40℃, 75%RH | | PTP+アルミニウム袋 | 3ヵ月 | 変化なし |
| 苛酷試験*3 | 湿度 | 40℃, 75%RH | ガラス容器(気密) | 3ヵ月 | 変化なし |

*1. 試験項目：外観, 崩壊試験, 硬度, 色差, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

*2. 試験項目：外観, 崩壊試験, 硬度, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

*3. 試験項目：性状, 確認試験, 硬度, 崩壊試験, 含量

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)

該当資料なし

7. 混入する可能性のある夾雑物

L-システイン

8. 溶出試験

該当資料なし

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) ニトロプルシドナトリウム試液による呈色反応(SHの確認)

(2) ニンヒドリン試液による呈色反応(第一級アミンの確認)

11. 製剤中の有効成分の定量法

逆滴定法(指示薬法)

12. 力価

該当しない

13. 容器の材質

PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔）＋アルミニウム袋
（アルミニウムラミネートフィルム）＋紙箱
バラ包装：ポリエチレン容器, ポリプロピレンキャップ

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) 次の各種疾患の去痰
 - 急・慢性気管支炎, 肺結核
 - 手術後の喀痰喀出困難
- (2) 慢性副鼻腔炎の排膿

2. 用法及び用量

通常, 1回1錠(L-エチルシステイン塩酸塩 100mg)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) 臨床効果 :

国内 11 施設 124 例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである^{1~6)}。なお, 1日投与量は 300mg である。(有効率は“有効と認められるもの”以上を集計した。)

1) 急・慢性気管支炎, 肺結核, 手術後の喀痰喀出困難

急・慢性気管支炎, 肺結核, 手術後の喀痰喀出困難に対しては有効率 90.0% (54 例/60 例)であり, 喀痰の排出を促進することにより咳嗽, 息切れ, 呼吸困難などの改善が認められている。

2) 慢性副鼻腔炎の排膿

慢性副鼻腔炎に対しては有効率 59.4% (38 例/64 例)であり, 鼻汁の性状や分泌量の改善が認められている。

(2) 臨床薬理試験 : 忍容性試験 :

該当資料なし

(3) 探索的試験 : 用量反応探索試験 :

該当資料なし

(4) 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

(5) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

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

システイン化合物：メチルシステイン, アセチルシステイン, カルボシステイン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

本剤は活性 SH 基が粘液中蛋白のジスルフィド結合(-S-S-)を開裂することにより粘稠度低下作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) ヒトでの作用

ヒトの膿性喀痰を用いた *in vitro* 試験で優れた粘稠度低下作用が認められている⁷⁾。

2) 動物での作用

① 卵白の粘度測定試験で, 強力かつ迅速な粘液溶解作用を示す⁸⁾。

本剤の粘稠度低下作用は活性 SH 基が粘液中蛋白のジスルフィド結合(-S-S-)を開裂するためと考えられている。

② ウサギの摘出気管を用いた *in vitro* 試験で, 緩和な繊毛運動亢進作用を示す⁸⁾。

③ モルモットの気管筋を用いた *in vitro* の実験で, 各種血管作動薬(ブラジキニン, アセチルコリン等)による気管筋の収縮反応を抑制する⁶⁾。

④ ラットを用いた実験で, デキストラン及びホルマリン浮腫に対して緩和な抗浮腫作用を示す⁸⁾。

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 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット)⁹⁾

ラットに ³⁵S-L-エチルシステイン塩酸塩を経口投与すると,投与 3 ~ 6 時間後に最高血中濃度を示す。

(3) 通常用量での血中濃度 :

該当資料なし

(4) 中毒症状を発現する血中濃度 :

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数 :

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(3) 消失速度定数 :

該当資料なし

(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) 血漿蛋白結合率 :

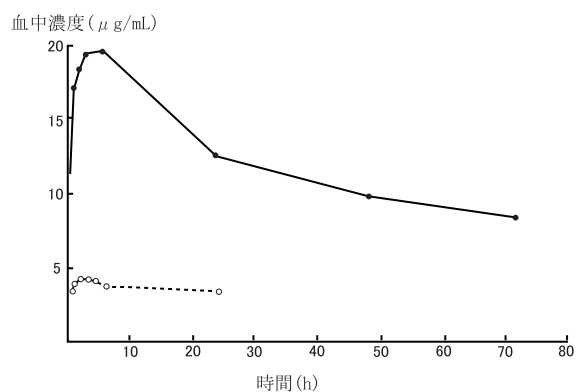
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット) ⁹⁾

³⁵S-L-エチルシステイン塩酸塩をラットに **50mg/kg** 経口投与すると,速やかに吸収され, 3 ~ 6 時間後に最高血中濃度を示す。



ラットに³⁵S-CEE (チスタニン) を投与した時の血中濃度推移

●—● : 50mg/kg p. o.
○- - -○ : 5mg/kg i. v.

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット) ⁹⁾

³⁵S-L-エチルシステイン塩酸塩をラットに **50mg/kg** 経口投与したとき, 投与後 1 時間の脳内濃度は血中濃度の 1/4 程度で, $2.8\mu\text{g/mL}$ であった。

(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

<参考>動物でのデータ(ラット) ⁹⁾

ラットに ³⁵S-L-エチルシステイン塩酸塩を経口投与すると、投与1時間後では、肝臓及び腎臓に高濃度の分布が認められたほか、血液中、口腔、気管、鼻腔、唾液腺などにも比較的高濃度に分布する。

³⁵S-CEE 50mg/kg をラットに経口投与した後の ³⁵S の分布濃度

| 分布部位 | 時間(h) | | | |
|------|---|-------------|-------------|-------------|
| | 1 | 6 | 24 | 72 |
| 血液 | 10.9 ^{a)} (1.00) ^{b)} | 13.5 (1.00) | 8.5 (1.00) | 5.7 (1.00) |
| 血清 | 18.6 (1.76) | 21.6 (1.60) | 10.3 (1.22) | 5.7 (1.00) |
| 脳 | 2.8 (0.28) | 2.7 (0.20) | 2.6 (0.33) | 2.8 (0.49) |
| 肝臓 | 74.2 (6.80) | 43.0 (3.19) | 18.0 (2.12) | 6.5 (1.14) |
| 肺 | 17.4 (1.59) | 19.0 (1.40) | 13.6 (1.60) | 8.5 (1.49) |
| 腎臓 | 50.9 (4.67) | 28.1 (2.08) | 17.8 (2.10) | 8.3 (1.45) |
| 胸腺 | 13.0 (1.19) | 16.6 (1.23) | 15.3 (1.80) | 8.4 (1.47) |
| 心臓 | 7.6 (0.70) | 7.3 (0.54) | 10.9 (1.28) | 9.9 (1.74) |
| 筋肉 | 4.3 (0.39) | 4.8 (0.36) | 3.8 (0.45) | 5.4 (0.95) |
| 睾丸 | 5.8 (0.53) | 7.3 (0.54) | 6.1 (0.72) | 4.7 (0.83) |
| 脾臓 | 21.0 (1.92) | 26.2 (1.94) | 20.6 (2.42) | 9.0 (1.58) |
| 副腎 | 25.4 (2.33) | 28.2 (2.09) | 14.6 (1.72) | 8.4 (1.47) |
| 脂肪 | 4.8 (0.44) | 3.8 (0.28) | 2.7 (0.32) | 2.1 (0.37) |
| 甲状腺 | 9.6 (0.88) | 12.5 (0.93) | 10.0 (1.18) | 6.9 (1.21) |
| 唾液腺 | 19.7 (1.81) | 20.5 (1.52) | 13.5 (1.59) | 7.3 (1.28) |
| 皮膚 | 15.2 (1.40) | 20.0 (1.48) | 16.9 (1.99) | 14.1 (2.48) |

ラット3匹の平均値

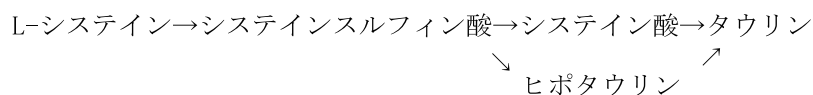
a)³⁵S-CEEを投与した時の分布部位別濃度(単位: $\mu\text{g/g}$)

b)血液中の濃度を基準とした時の値

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝経路¹⁰⁾：(L-システインの代謝として考える)



(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⁹⁾：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット)

ラットに³⁵S-L-エチルシステイン塩酸塩を経口又は腹腔内投与すると、
両投与経路とも4日以内の尿中に約50%、糞中に約10%が排出された。

(2) 排泄率：

上記(1)項参照

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. 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

現段階では定められていない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

現段階では定められていない

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

(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したとの報告がある。〕

(2) 心障害のある患者〔心不全のある患者に悪影響を及ぼすおそれがある。〕

<解説>

(1) 本剤を肝機能障害のある患者に投与したとき、肝機能が悪化したとの報告がある^{a)}。

(2) 本剤を心不全の患者に投与したとき、悪影響を及ぼしたとの報告がある^{b)}。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

現段階では定められていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

現段階では定められていない

(2) 併用注意とその理由：

現段階では定められていない

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例数 1,813 例中 36 件(1.99%)の副作用が報告されている。主な副作用は悪心・嘔吐 17 件(0.94%), 食欲不振 8 件(0.44%)等の消化器症状等であった。

(承認時～1972年9月までの調査及び文献調査等に基づき集計)

1) 重大な副作用と初期症状：

現段階では定められていない

2) その他の副作用：

| 種類 | 頻度 | |
|-------------------|-------------|------------|
| | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐, 食欲不振 | |
| 過敏症 ^{注)} | 発疹等 | |
| その他 | | 咯血, 悪寒, 発熱 |

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(2) 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

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

副作用<抜粋>

| 種類 | 頻度 | |
|-------------------|----------|------|
| | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 ^{注)} | 発疹等 | |

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

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慎重に投与すること。

<解説>

高齢者では一般的に代謝, 排泄等の生理機能が低下していることから, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

現段階では定められていない

11. 小児等への投与

現段階では定められていない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

現段階では定められていない

13. 過量投与

現段階では定められていない

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

- | |
|--|
| <p>(1) 本剤は腸溶性の糖衣錠なので, かまわずに服用すること。</p> <p>(2) 薬剤交付時 :</p> <p>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。]</p> |
|--|

<解説>

- (1) 本剤は胃で分解されずに腸で溶解, 吸収されるように腸溶性の糖衣錠とした。したがって服用にあたってはかまわずに服用するよう患者に指導していただくため記載している。
- (2) 平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき, PTP 誤飲対策の一環として「薬剤交付時」の注意を記載している。

15. その他の注意

現段階では定められていない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 中枢神経系に対する作用

1) 中枢及び自律神経系に対する作用：

瞳孔, 体温に対して作用を示さない。

2) 摘出腸管に対する作用：

10^{-3} g/mL で筋弛緩作用が発現, 10^{-2} g/mL で急激な弛緩を来した。ヒスタミンによる腸管収縮に対しては 10^{-2} g/mL で拮抗する。(モルモット摘出腸管)

3) 摘出気管に対する作用：

10^{-5} g/mL では影響を示さず, 10^{-3} g/mL で急激な弛緩を示した。ヒスタミンによる収縮に対しては 10^{-3} g/mL で拮抗する。(モルモット摘出気管)

(2) 呼吸・循環器系に対する作用

1) 呼吸, 血圧に対する作用：

呼吸に対しては一過性の興奮がみられ, 血圧に対しては 5 ~ 15mmHg の一過性の下降がみられた(ウサギ)。

2) 心運動に対する作用：

20mg/kg 静注では変化がなく, 100mg/kg で心尖運動の振幅の縮小と足点の上行及び心側運動の足点の上行がみられた(ウサギ)。

3) 末梢血管に対する作用：

Krawkow-Pissemiski 法による家兎耳介灌流実験で 10^{-2} g/mL 以上で拡張を認めた。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験：

急性毒性¹¹⁾

(LD₅₀ mg/kg)

| 使用動物 | 投与経路 | 経口 | 皮下 | 静脈内 |
|------|------|---------------|-------|-------|
| | マウス | ♂ | 3,470 | 1,780 |
| | ♀ | 3,650 | 1,550 | 688 |
| ラット | ♂ | 5,000 ~ 5,500 | 2,120 | 725 |
| | ♀ | 5,400 | 2,200 | 725 |

(2) 反復投与毒性試験 :

1) 亜急性毒性

該当資料なし

2) 慢性毒性^{11, 12)}

ラットに1日62.5, 125, 500, 1000mg/kgを6ヵ月間経口投与した観察では, 1000mg/kg投与群のラット胃粘膜に過形成増殖等の所見が認められたが, 他の投与群では体重増加, 死亡率, 飼料摂取量, 腫瘍臓器の培検所見, 臓器重量, 及び組織検査において特に異常は認められていない。

(3) 生殖発生毒性試験¹³⁾ :

ラット及びマウスに1日60, 400, 1,000mg/kg/日を6日間経口投与した試験においては, いずれも対照群に比し, 特に異常は認められていない。

(4) その他の特殊毒性 :

溶血性⁸⁾

$1.0 \times 10^{-3} \text{g/mL}$ 以上では溶血作用を認めたが, $0.5 \times 10^{-3} \text{g/mL}$ 以下では認められなかった。(ウサギ, *in vitro*)

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

湿気を避けて保存, 室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

該当しない

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

チスタニン糖衣錠 100mg：500錠(10錠×50)
1,000錠(バラ)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

該当なし

同効薬：

アセチルシステイン
メチルシステイン塩酸塩
カルボシステイン
ブロムヘキシン塩酸塩
アンブロキシソール塩酸塩
エプラジノン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1968年8月9日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2008年9月10日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：22000AMX02069000

9. 薬価基準収載年月日

2008年12月19日(変更銘柄名による収載日)

10. 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

11. 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

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2233001F1234

15. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 吉村正治 他：チスタニン文献集 No.1 1969：6-12
- 2) 内田茂美 他：チスタニン文献集 No.1 1969：61-67
- 3) 藤江寛忠 他：診療と新薬 1969；6（12）：2313-2321
- 4) 北村 諭 他：薬理と治療 1976；4（7）：1752-1756
- 5) 武藤次郎 他：新薬と臨床 1981；30（8）：1457-1464
- 6) 北村 諭 他：薬理と治療 1978；6（12）：3657-3660
- 7) 副島林造 他：チスタニン文献集 No.1 1969；18-25
- 8) 今村 博 他：チスタニン文献集基礎編 1969：1-36
- 9) 加藤安之 他：応用薬理 1976；11（3）：387-393
- 10) 日本薬剤師研修センター 編：日本薬局方医薬品情報 JPDI 2006, じほう
2006；279-280
- 11) 難波武文 他：非臨床試験に関わる資料1（社内資料）
- 12) 浜島義博 他：非臨床試験に関わる資料2（社内資料）
- 13) 難波武文 他：非臨床試験に関わる資料3（社内資料）

2. その他の参考文献

- a) 長野 準 他：診療 1971；24（2）：264-267
- b) 松島 隆 他：診療 1970；23（4）：751-762

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売していない。)

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし