

※ 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」

※※ カルボシステイン錠 500mg「ツルハラ」
 Carbocisteine Tablets250mg/500mg

※※ カルボシステイン細粒 50%「ツルハラ」
 Carbocisteine Fine Granules50%

	※※錠 250mg	※※錠 500mg	※※細粒 50%
承認番号	23100AMX 00103000	23100AMX 00102000	23100AMX 00104000
薬価収載	2019年6月		
販売開始	1990年7月	2011年6月	1994年7月
効能追加	1991年12月		

貯法	室温保存
使用期限	外箱、容器に表示

【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

※※【組成・性状】

組成

カルボシステイン錠250mg「ツルハラ」は1錠中L-カルボシステイン250mg および添加物としてポビドン、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、カルナウバロウを含有する。

カルボシステイン錠500mg「ツルハラ」は1錠中L-カルボシステイン500mg および添加物として乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、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、タルク、カルナウバロウを含有する。

カルボシステイン細粒 50%「ツルハラ」は1g中L-カルボシステイン500mg および添加物として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、軽質無水ケイ酸を含有する。

製剤の性状

カルボシステイン錠 250mg「ツルハラ」は直径約 9.1mm、厚さ約 4.3mm、質量約 297mg の白色のフィルムコーティング錠で、識別記号は 250 である。

カルボシステイン錠 500mg「ツルハラ」は直径約 11.2mm、厚さ約 5.2mm、質量約 584mg の白色の割線入りフィルムコーティング錠で、識別記号は TSU273 である。

カルボシステイン細粒 50%「ツルハラ」は白色の散剤で、においはなく、味はわずかに酸味がある。又、1包の内容量 1g の分包品もある。

			直径：約 9.1mm 厚さ：約 4.3mm 質量：約 297mg
			直径：約 11.2mm 厚さ：約 5.2mm 質量：約 584mg

【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

【用法・用量】

L-カルボシステインとして通常成人1回500mg (カルボシステイン錠 250mg「ツルハラ」2錠、カルボシステイン錠 500mg「ツルハラ」1錠、カルボシステイン細粒 50%「ツルハラ」1g) 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。

【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)

- 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。]
- 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

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。

1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 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。

- 肝機能障害、黄疸 : AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-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。
- 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。

2) 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*	発疹、湿疹、紅斑、浮腫、発熱、呼吸困難等
その他	痒痒感

* : 投与を中止すること。

(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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。]

(5) 適用上の注意

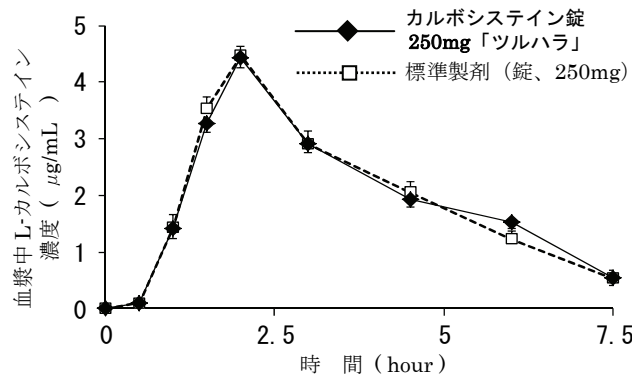
薬剤交付時 : PTP包装の薬剤は PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 (PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

※※【薬物動態】

(1) 生物学的同等性試験

カルボシステイン錠 250mg「ツルハラ」と標準製剤 2錠 (L-カルボシステインとして 500mg) を、クロスオーバー法により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、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。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、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。

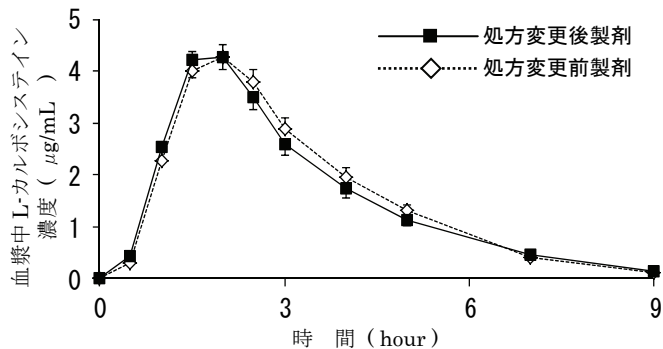
また、カルボシステイン錠 500mg「ツルハラ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、カルボシステイン錠 250mg「ツルハラ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた³⁾。



	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
標準製剤 (錠剤、250mg)	14.9±0.8	4.6±0.1	1.88±0.07	2.7±0.4

(Mean±S.E., n=12)

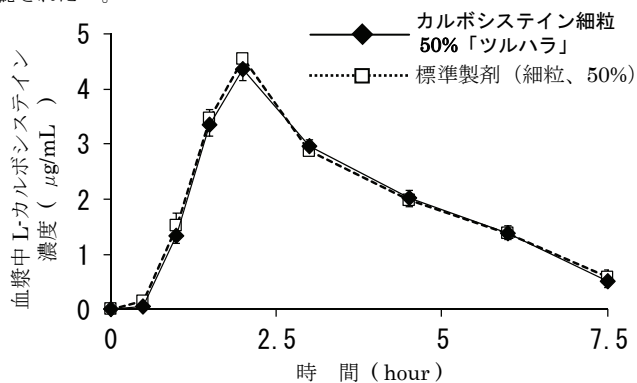
250mg 錠 処方変更前後製剤の薬物動態



	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」と標準製剤 1g (L-カルボシステインとして 500mg) を、クロスオーバー法により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⁴⁾。



	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
標準製剤 (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。

(2) 溶出挙動

※カルボシステイン錠 250mg「ツルハラ」⁵⁾、カルボシステイン錠 500mg「ツルハラ」⁶⁾ 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適合していることが確認されている。

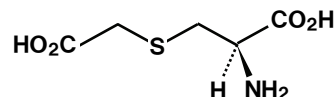
カルボシステイン細粒 50%「ツルハラ」⁷⁾ は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められた L-カルボシステイン細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

亜硫酸ガス長期吸入ラットでみられる気管支粘液細胞に含まれる酸性糖タンパクであるスルホムチンの増加とシアロムチンの減少を抑制し⁸⁾、また、中性糖タンパクであるフコムチンを減少させる。これら喀痰中のムチン含量比を正常化して喀出を容易にする。また、ラットで亜硫酸ガス吸入による気管支表面での繊毛の集簇や消失を抑制し、気管支粘膜の粘液分泌細胞の過形成を抑制して去痰作用を示す⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：L-カルボシステイン (L-Carbocysteine)

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

分子式：C₅H₉NO₄S

分子量：179.19

性状：L-カルボシステイン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。

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。

融点：約 186℃ (分解)

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験 (室温、3 年) の結果、カルボシステイン細粒 50%「ツルハラ」¹⁰⁾ 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。

最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヵ月) の結果、カルボシステイン錠 250mg「ツルハラ」¹¹⁾・カルボシステイン錠 500mg「ツルハラ」¹²⁾ は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。

※※【包装】

錠 250mg：(PTP) 100 錠、1000 錠、6000 錠
(バラ) 1200 錠

錠 500mg：(PTP) 100 錠、1000 錠

細粒 50%：100g、1000g、1g (1 包)×1200 包

【主要文献】

- 1) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 2) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 3) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 4) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 5) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 6) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 7) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 8) Quevauviller, A. et al., : Trerapiewoche, 26, 8244(1976)
- 9) Quevauviller, A. et al., : Poumon Coeur, 26(1), 71(1970)
- 10) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 11) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 12) 鶴原製薬株式会社 社内資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

鶴原製薬株式会社 医薬情報部

〒563-0036 大阪府池田市豊島北 1 丁目 16 番 1 号

TEL：072-761-1456 (代表) FAX：072-760-5252



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

(C34
C45
C58) 113 31-2101
A101-S