

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 2013 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
 C-チステン錠 250mg
 C-チステン錠 500mg
 C-チステン細粒 50%
 C-Cysten Tablets 250mg/500mg
 C-Cysten Fine Granules 50%

剤形	錠 250mg：白色のフィルムコーティング錠 錠 500mg：白色の割線入りフィルムコーティング錠 細粒 50%：白色の散剤（細粒）	
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	錠 250mg：1錠中L-カルボシステイン250mg 錠 500mg：1錠中L-カルボシステイン500mg 細粒 50%：1g中L-カルボシステイン500mg	
一般名	和名：L-カルボシステイン 洋名：L-Carbocysteine	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	錠 250mg	製造承認年月日：2008年2月28日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 販売年月日：1990年7月13日
	錠 500mg	製造承認年月日：2011年4月14日 薬価基準収載年月日：2011年6月24日 販売年月日：2011年6月24日
	細粒 50%	製造承認年月日：2008年2月28日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 販売年月日：1994年7月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：鶴原製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	鶴原製薬株式会社 医薬情報部 TEL:072-761-1456(代表) FAX:072-760-5252 医療関係者向けホームページ http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/member/	

本 IF は 2017 年 1 月改訂（第 13 版）の添付文書の記載に基づき作成した
 最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(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)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境が大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領 2008 が策定された。

IF記載要領 2008 では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IFの様式]

① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。

ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	21
1. 開発の経緯.....	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	21
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	21
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	21
1. 販売名.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	21
2. 一般名.....	2	7. 相互作用.....	21
3. 構造式又は示性式.....	2	8. 副作用.....	21
4. 分子式及び分子量.....	2	9. 高齢者への投与.....	22
5. 化学名(命名法).....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	11. 小児等への投与.....	22
7. CAS登録番号.....	2	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	22
III. 有効成分に関する項目	3	13. 過量投与.....	22
1. 物理化学的性質.....	3	14. 適用上の注意.....	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	15. その他の注意.....	23
3. 有効成分の確認試験法.....	3	16. その他.....	23
4. 有効成分の定量法.....	3	IX. 非臨床試験に関する項目	24
IV. 製剤に関する項目	4	1. 薬理試験.....	24
1. 剤形.....	4	2. 毒性試験.....	24
2. 製剤の組成.....	4	X. 管理的事項に関する項目	25
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	5	1. 規制区分.....	25
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	2. 有効期間又は使用期限.....	25
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	3. 貯法・保存条件.....	25
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....	6	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	25
7. 溶出性.....	6	5. 承認条件等.....	25
8. 生物学的試験法.....	12	6. 包装.....	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	12	7. 容器の材質.....	25
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	12	8. 同一成分・同効薬.....	25
11. 力価.....	12	9. 国際誕生年月日.....	26
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	12	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	12	11. 薬価基準収載年月日.....	26
14. その他.....	12	12. 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.....	26
V. 治療に関する項目	13	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	26
1. 効能又は効果.....	13	14. 再審査期間.....	26
2. 用法及び用量.....	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	26
3. 臨床成績.....	13	16. 各種コード.....	26
VI. 薬効薬理に関する項目	14	17. 診療報酬上の注意.....	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	14	X I. 文献	27
2. 薬理作用.....	14	1. 引用文献.....	27
VII. 薬物動態に関する項目	15	2. その他の参考文献.....	27
1. 血中濃度の推移・測定法.....	15	X II. 参考資料	27
2. 薬物速度論的パラメータ.....	18	1. 主な外国での発売状況.....	27
3. 吸収.....	19	2. 海外における臨床支援情報.....	27
4. 分布.....	19	X III. 備考	27
5. 代謝.....	19	その他の関連資料.....	27
6. 排泄.....	19		
7. トランスポーターに関する情報.....	20		
8. 透析等による除去率.....	20		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21		
1. 警告内容とその理由.....	21		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

C-チステン錠 250mg :

C-チステン錠は、鶴原製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、1988年7月26日に承認を取得、1990年7月13日上市した。

1991年12月7日「慢性副鼻腔炎の排膿」効能追加の一部変更承認取得。

2008年2月28日に製品名を「C-チステン錠」から「C-チステン錠 250mg」に医療事故防止のため名称変更承認得て、2008年6月20日より販売。

2016年5月11日 生産効率向上のための処方及び規格及び試験方法の一部変更承認取得。

C-チステン錠 500mg :

C-チステン錠 500mg は、平成 18 年 11 月 24 日改正の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、自社既承認の C-チステン錠 250mg を標準製剤として申請し、2011年1月14日に承認を取得、2011年6月に上市した。

C-チステン細粒 50% :

C-チステン細粒は、鶴原製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、1994年3月15日に承認を取得、1994年7月8日に上市した。

2008年2月28日に製品名を「C-チステン細粒」から「C-チステン細粒 50%」に医療事故防止のため名称変更承認得て、2008年6月20日より販売。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 慢性気道疾患患者の喀痰中の糖タンパク（シアロムチン、スルホムチン、フコムチン）の含量比を正常化することにより痰の粘度を低下させて排泄を容易にする。
- 気管や気管支表面の繊毛を正常化し、痰の輸送を円滑にする。
- 粘膜の肥厚を抑制し、粘膜分泌細胞の過形成を抑制して痰を減少させる。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

C - チステン錠 250m g

C - チステン錠 500m g

C - チステン細粒 50%

(2)洋名

C-Cysten Tablets 250mg

C-Cysten Tablets 500mg

C-Cysten Fine Granules 50%

(3)名称の由来 : 特になし

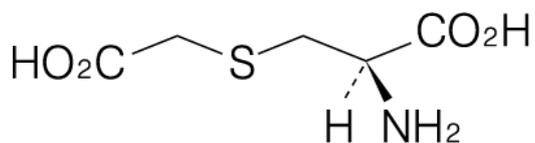
2. 一般名

(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)

(3)ステム : -cysteine

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)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS登録番号

638-23-3

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、わずかに酸味がある。

(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。

(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 :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 $[\alpha]_D^{20}$ -33.0~-36.0°

(乾燥後、1g、0.5M炭酸水素ナトリウム液100mL、100mm)

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

日本薬局方のL-カルボシステインの確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方のL-カルボシステインの定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

C-チステン錠 250mg :

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

C-チステン錠 500mg :

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

C-チステン細粒 50% :

白色の散剤で、においはなく、味はわずかに酸味がある。

			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

(2) 製剤の物性 : 該当資料なし

(3) 識別コード

C-チステン錠 250mg : 250

C-チステン錠 500mg : TSU273

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 : 該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

C-チステン錠 250mg : 1 錠中 L-カルボシステイン 250mg

C-チステン錠 500mg : 1 錠中 L-カルボシステイン 500mg

C-チステン細粒 50% : 1g 中 L-カルボシステイン 500mg

(2) 添加物

C-チステン錠 250mg : 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

C-チステン錠 500mg : 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

C-チステン細粒 50% : 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) その他

記載事項なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

【C-チステン錠 250mg】 処方変更後

加速試験 PTP 包装 40±1℃ 75±5%RH

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験	純度試験
試験開始時	白色 FC 錠	適合	適合	規格に適合	100.0%	適合
6ヶ月	白色 FC 錠	適合	適合	規格に適合	99.7%	適合

加速試験 バラ包装 40±1℃ 75±5%RH

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験	純度試験
試験開始時	白色 FC 錠	適合	適合	規格に適合	100.0%	適合
6ヶ月	白色 FC 錠	適合	適合	規格に適合	100.2%	適合

【C-チステン錠 500mg】

加速試験 PTP 包装 40±1℃ 75±5%RH

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験	純度試験
試験開始時	白色割線入 FC 錠	適合	適合	規格に適合	99.9%	適合
6ヶ月	白色割線入 FC 錠	適合	適合	規格に適合	99.5%	適合

加速試験 バラ包装 40±1℃ 75±5%RH

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験	純度試験
試験開始時	白色割線入 FC 錠	適合	適合	規格に適合	99.9%	適合
6ヶ月	白色割線入 FC 錠	適合	適合	規格に適合	99.3%	適合

【C-チステン細粒 50%】

加速試験 ポリエチレン袋に入れブリキ缶包装 40℃75%RH

	性状	確認試験	粒度試験 a b	定量 (%)
製造時	白色の散剤で、臭い無し、味はわずかに酸味あり	(1)適(2)適	適	100.3%
6箇月	同上	同上	同上	99.2%

加速試験 分包包装し紙箱に入れる 40℃75%RH

	性状	確認試験	粒度試験 a b	定量 (%)
製造時	白色の散剤で、臭い無し、味はわずかに酸味あり	(1)適(2)適	適	100.3%
6箇月	同上	同上	同上	99.2%

苛酷試験 散剤をそのままシャーレに入れる 光照射(2000ルクス)

	性状	確認試験	粒度試験 a b	定量 (%)
製造時	白色の散剤で、臭い無し、味はわずかに酸味あり	(1)適(2)適	適	100.3%
1 箇月	同上	同上	同上	100.0%

長期保存試験 バラ包装 室温

	性状	確認試験	定量 (%)	溶出 (%)
製造時	白色の散剤で、臭い無し、味はわずかに酸味あり	(1)適(2)適	100.2%	101.1%
3 年	同上	同上	100.6%	102.6%

無包装状態での安定性試験 3 カ月

	40±2°C (気密褐色ガラス瓶 遮光)	60 万 Lux・hr (気密透明ガラス瓶)
外観 (性状)	変化なし	変化なし
溶出	変化なし	変化なし
含量	変化なし	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

C-チステン錠 250mg、C-チステン錠 500mg 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。

C-チステン細粒 50%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。

<溶出挙動における同等性>

C-チステン錠 (鶴原製薬株式会社製造) は、有効成分：L-カルボシステインを含有する製剤であり、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により、ムコダイン錠 (杏林製薬株式会社製造) との同等性が確認されたため製造承認を昭和 63 年 7 月 26 日に得た。その後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号) により、C-チステン錠 250mg と販売名を変更し、平成 20 年 2 月 28 日に製造販売承認を得た。

C-チステン錠 500mg は、有効成分：L-カルボシステインを 500mg 含有する製剤であり、C-チステン錠 250mg と有効成分、効能・効果、用法・用量及び剤型が同一で有効成分の含量が異なる製剤である。従って、生物学的同等性試験を実施するにあたり、薬食審査発第 1124004 号 (平成 18 年 11 月 24 日) において改定された「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」及び「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」に従い試験を行う事とした。

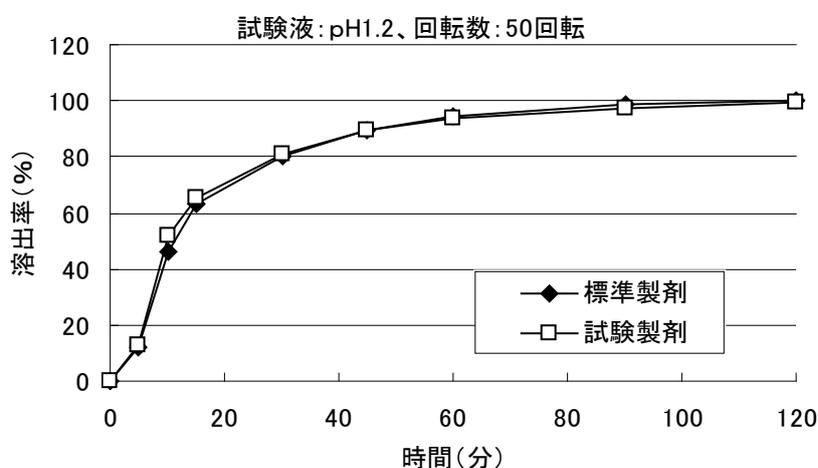
標準製剤：C-チステン錠 250mg(804)

試験製剤：C-チステン錠 500mg(C58-1)

《試験液：pH1.2、回転数：50回転》について

標準製剤及び試験製剤の平均溶出率を次表に示した。

測定時間(分)	平均溶出率 (%)								
	0	5	10	15	30	45	60	90	120
標準製剤： C-チステン錠 250mg(804)	0.0	11.8	46.0	63.0	80.5	89.5	94.3	98.5	100.0
試験製剤： C-チステン錠 500mg(C58-1)	0.0	12.6	51.9	65.2	81.3	89.4	94.0	97.5	99.7
両製剤の溶出率の差		0.8	5.9		0.8	0.1			



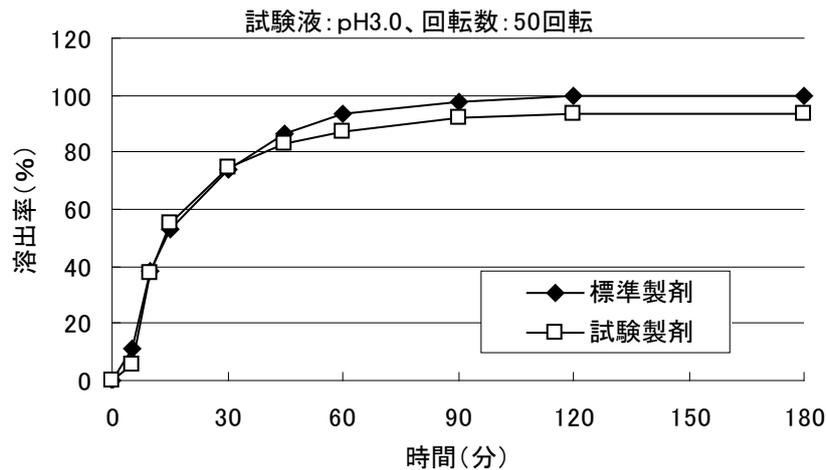
以上の結果、標準製剤が30分以内には平均85%以上溶出しないが、45分に平均溶出率85%以上を示す。標準製剤の平均溶出率40%及び85%付近の適当な2時点（それぞれ10分、45分と設定する）において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差がそれぞれ±10%の範囲であった為、判定基準「標準製剤が規定時間以内に平均溶出率85%以上を示すが30分以内には平均85%以上溶出しない場合：標準製剤の平均溶出率40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。」に適合している。また、個々の溶出率においても最終比較時点（45分）で試験製剤の平均溶出率の±15%の範囲（74.4～104.4%）を超えるものはなかった為、判定基準「標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、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。」に適合している。

従って、試験液：pH1.2（回転数：50回転）において標準製剤と試験製剤は溶出挙動が同等であると判断した。

《試験液：pH3.0、回転数：50回転》について

標準製剤及び試験製剤の平均溶出率を次表に示した。

測定時間(分)	平均溶出率 (%)									
	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180
標準製剤： C-チステン錠 250mg(804)	0.0	11.4	38.1	53.2	73.9	86.3	93.2	97.7	99.7	99.9
試験製剤： C-チステン錠 500mg(C58-1)	0.0	5.6	37.6	55.0	74.4	82.7	87.2	92.0	93.7	93.6
両製剤の溶出率の差			0.5	1.8	0.5	3.6				



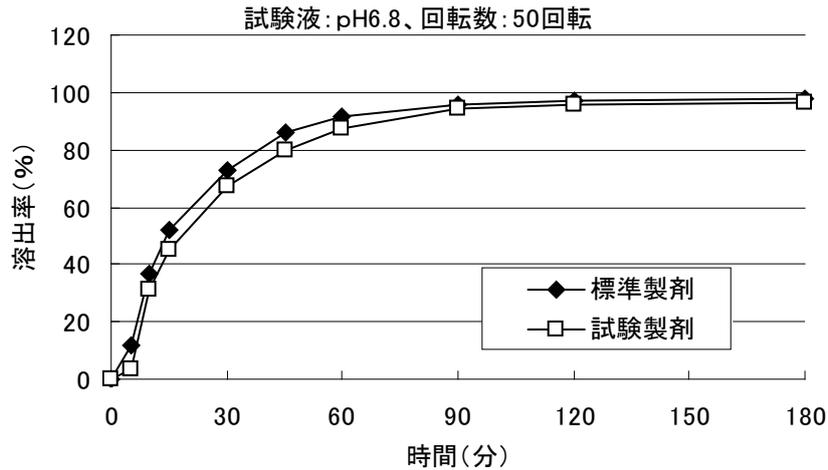
以上の結果、標準製剤が30分以内には平均85%以上溶出しないが、45分に平均溶出率85%以上を示す。標準製剤の平均溶出率40%及び85%付近の適当な2時点（それぞれ10分、45分と設定する）において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差がそれぞれ±10%の範囲であった為、判定基準「標準製剤が規定時間以内に平均溶出率85%以上を示すが30分以内には平均85%以上溶出しない場合：標準製剤の平均溶出率40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。」に適合している。また、個々の溶出率においても最終比較時点（45分）で試験製剤の平均溶出率の±15%の範囲（67.7～97.7%）を超えるものはなかった為、判定基準「標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、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。」に適合している。

従って、試験液：pH3.0（回転数：50回転）において標準製剤と試験製剤は溶出挙動が同等であると判断した。

《試験液：pH6.8、回転数：50回転》について

標準製剤及び試験製剤の平均溶出率を次表に示した。

測定時間(分)	平均溶出率 (%)									
	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180
標準製剤： C-チステン錠 250mg(804)	0.0	11.6	36.5	51.9	72.7	86.0	91.9	95.8	97.3	97.8
試験製剤： C-チステン錠 500mg(C58-1)	0.0	3.6	30.9	44.9	67.0	80.0	87.4	94.3	95.6	96.7
両製剤の溶出率の差			5.6	7.0	5.7	6.0				



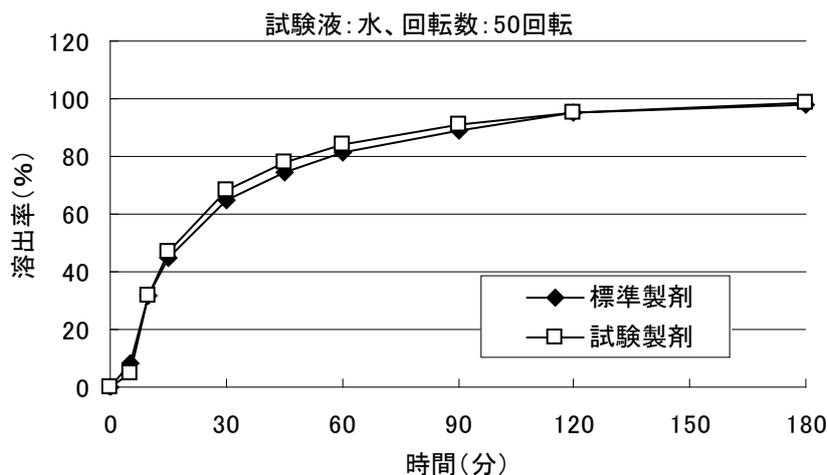
以上の結果、標準製剤が30分以内には平均85%以上溶出しないが、45分に平均溶出率85%以上を示す。標準製剤の平均溶出率40%及び85%付近の適当な2時点（それぞれ10分、45分と設定する）において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差がそれぞれ±10%の範囲であった為、判定基準「標準製剤が規定時間以内に平均溶出率85%以上を示すが30分以内には平均85%以上溶出しない場合：標準製剤の平均溶出率40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。」に適合している。また、個々の溶出率においても最終比較時点（45分）で試験製剤の平均溶出率の±15%の範囲（65.0～95.0%）を超えるものはなかった為、判定基準「標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、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。」に適合している。

従って、試験液：pH6.8（回転数：50回転）において標準製剤と試験製剤は溶出挙動が同等であると判断した。

《試験液：水、回転数：50回転》について

標準製剤及び試験製剤の平均溶出率を次表に示した。

測定時間(分)	平均溶出率 (%)									
	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180
標準製剤： C-チステン錠 250mg(804)	0.0	8.5	31.8	44.6	64.6	74.5	81.2	89.1	95.3	97.7
試験製剤： C-チステン錠 500mg(C58-1)	0.0	4.5	31.6	47.0	68.5	78.1	84.3	91.2	95.4	98.9
両製剤の溶出率の差			0.2	2.4			3.1	2.1		



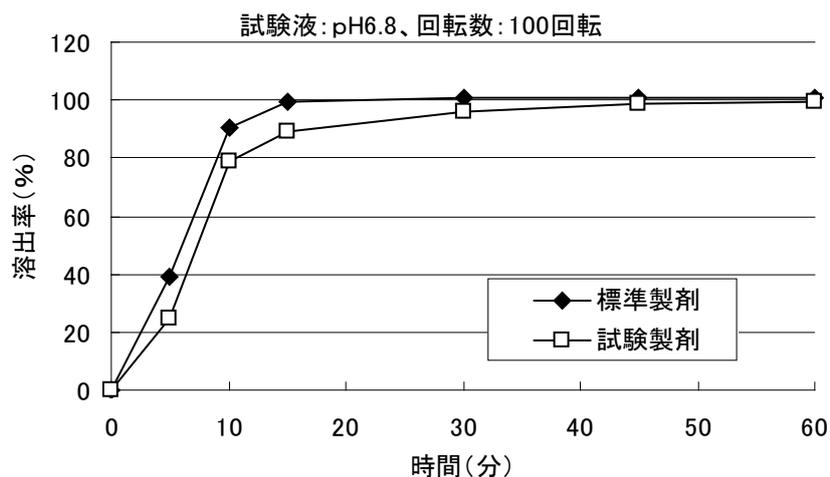
以上の結果、標準製剤が30分以内には平均85%以上溶出しないが、90分に平均溶出率85%以上を示す。標準製剤の平均溶出率40%及び85%付近の適当な2時点（それぞれ15分、90分と設定する）において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差がそれぞれ±10%の範囲であった為、判定基準「標準製剤が規定時間以内に平均溶出率85%以上を示すが30分以内には平均85%以上溶出しない場合：標準製剤の平均溶出率40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。」に適合している。また、個々の溶出率においても最終比較時点（90分）で試験製剤の平均溶出率の±15%の範囲（76.2～106.2%）を超えるものはなかった為、判定基準「標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、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。」に適合している。

従って、試験液：水（回転数：50回転）において標準製剤と試験製剤は溶出挙動が同等であると判断した。

《試験液：pH6.8、回転数：100回転》について

標準製剤及び試験製剤の平均溶出率を次表に示した。

測定時間(分)	平均溶出率 (%)						
	0	5	10	15	30	45	60
標準製剤： C-チステン錠 250mg(804)	0.0	39.3	90.6	99.2	100.9	100.9	100.9
試験製剤： C-チステン錠 500mg(C58-1)	0.0	24.4	79.1	88.9	95.9	98.7	99.2



以上の結果、標準製剤が15分以内に平均溶出率85%以上を示し、試験製剤も15分以内に平均溶出率85%以上を示した為、判定基準「標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：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 $\pm 10\%$ の範囲にある。」に適合していると判断した。また、個々の溶出率においても最終比較時点(15分)で試験製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲(73.9~103.9%)を超えるものはなかった為、判定基準「標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。」に適合している。

従って、試験液: pH6.8(回転数: 100回転)において標準製剤と試験製剤は溶出挙動が同等であると判断した。

以上より標準製剤と試験製剤は生物学的に同等であると判断できた。

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

C-チステン錠 250mg/C-チステン錠 500mg

日局「L-カルボシステイン錠」の確認試験法に準ずる。(ニンヒドリン試液による呈色反応)

C-チステン細粒 50%

- 1) ニンヒドリン反応
- 2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

C-チステン錠 250mg/C-チステン錠 500mg

日局「L-カルボシステイン錠」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

C-チステン細粒 50%

ニンヒドリン反応による紫外可視吸光度測定法

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

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. 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（C-チステン錠 250mg 2錠、C-チステン錠 500mg 1錠、C-チステン細粒 50% 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。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床効果

該当資料なし

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)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

(6)治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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

アセチルシステイン、エチルシステイン、メチルシステイン

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

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¹⁾、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や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²⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・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

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

C - チステン錠 250mg と標準製剤との血中濃度比較による検討

1. 緒言

C - チステン錠 250mg と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血漿中カルボシステイン濃度推移を比較した。

2. 実験方法

(1) 使用薬剤

C - チステン錠 250mg (鶴原)

標準製剤

(2) 対象

あらかじめ健康診断を実施し、異常の認められなかった健康成人男子 12名

(3) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤2錠 (L-カルボシステインとして 500mg) ずつを空腹時経口投与した。

(4) 投与方法

健康成人男子志願者で事前に文書による同意を得られた12名を2群に分け、医師の間診の後、1群にはC - チステン錠 250mg、他群には標準製剤を空腹時経口投与した。1週間の間隔でクロスオーバー法により投与した。

(5) 採血時間

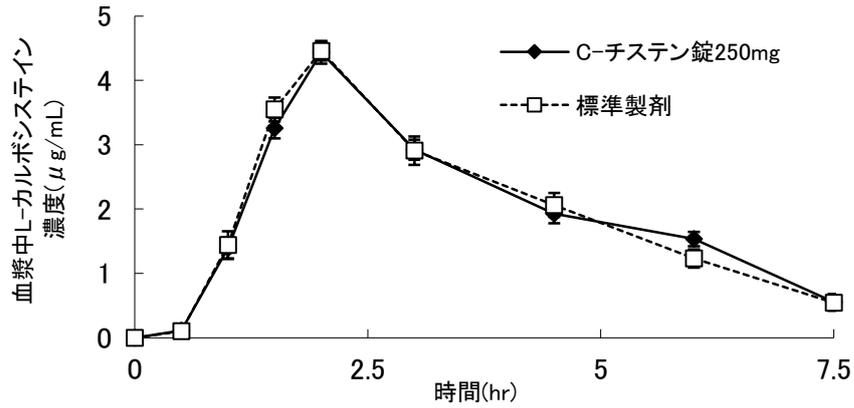
投与前、0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4.5時間、6時間、

7.5時間

3. 結果

血漿中カルボシステイン濃度は、投与後 1.5~2 時間後に最高血漿中濃度(3.50~5.40 μ g/mL)に達した後、徐々に減少した。

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。

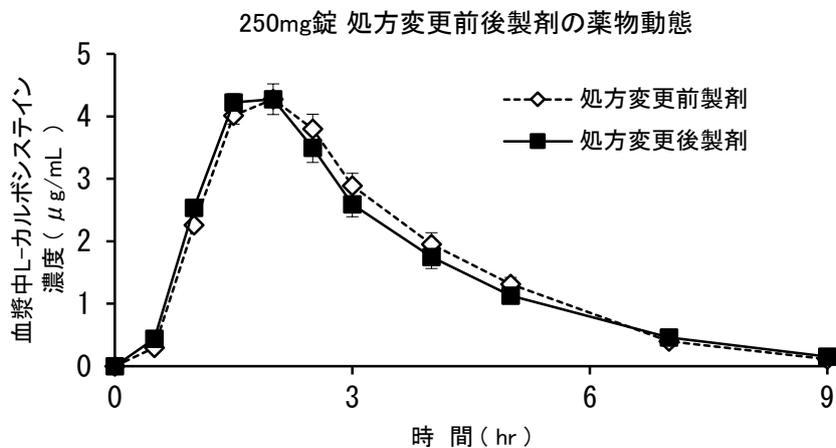


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-7.5} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
C-チステン錠 250mg	15.0±0.6	4.5±0.2	1.96±0.04	3.8±0.6
標準製剤 (錠剤、 250mg)	14.9±0.8	4.6±0.1	1.88±0.07	2.7±0.4

(Mean±S.E., n=12)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

C-チステン錠 250mg 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、C_{max}) 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。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₉ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (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)

《C - チステン細粒 50%》

1. 緒言

C - チステン細粒 50%と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血漿中カルボシステイン濃度推移を比較した。

2. 実験方法

① 使用薬剤

C - チステン細粒 50%
標準製剤

② 対象

あらかじめ健康診断を実施し、異常の認められなかった健康成人男子 12名を対象とした。

③ 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤 1 g (L-カルボシステインとして 500mg) ずつを空腹時経口投与した。

④ 投与方法

健康成人男子志願者で事前に文書による同意を得られた 12名を 2群に分け、医師の問診の後、1群にはC - チステン細粒 50%、他群には標準製剤を空腹時経口投与した。1週間の間隔でクロスオーバー法により投与した。

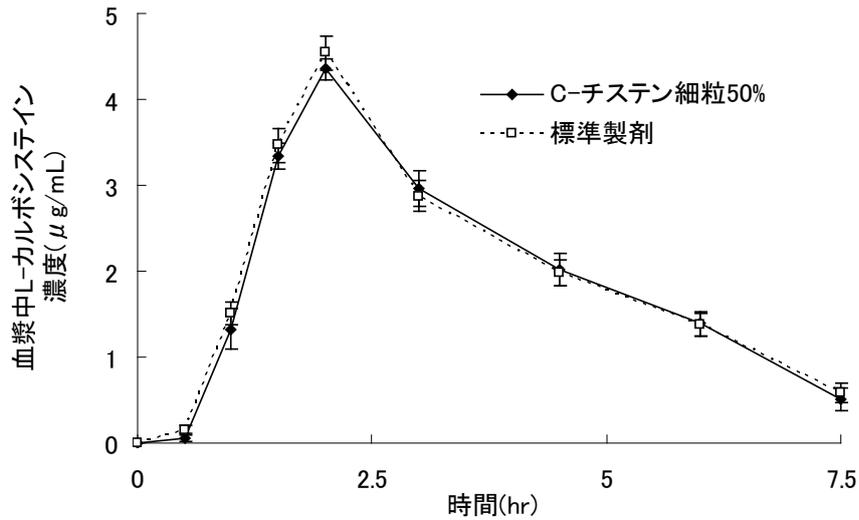
⑤ 採血時間

投与前、0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4.5時間、6時間、7.5時間

3. 結果

血漿中カルボシステイン濃度は、投与後 1.5～2 時間後に 3.50～5.40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最高血漿中濃度に達した後、徐々に減少した。

得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) 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。



平均値±S.E.、n=12

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-7.5} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
C-チステン細粒 50%	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

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと)

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

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)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

5. 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(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)排泄部位及び経路

該当資料なし

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び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時、肝機能が悪化することがある。〕
- 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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2)併用注意とその理由

該当記載事項なし

8. 副作用

(1)副作用の概要

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。

(2)重大な副作用と初期症状 (頻度不明)

1. 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。
2. 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。

3. 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。

(3)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	掻痒感

*：投与を中止すること。

(4)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

(5)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

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

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減量するなど注意すること。

10. 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。〕

11. 小児等への投与

該当記載事項なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。）

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照)

該当資料なし

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)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)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)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 : 該当しない

有効成分 : 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年 (安定性試験に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

(「規制区分」及び「貯法・保存条件」の項を参照のこと)

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14.適用上の注意」の項を参照のこと)

(3) 調剤時の留意点について

5. 承認条件等

なし

6. 包装

C-チステン錠 250mg : (PTP) 100錠、1000錠、6000錠
(バラ) 1200錠

C-チステン錠 500mg : (PTP) 100錠、1000錠

C-チステン細粒 50% : 100g、1000g、1g (1包) ×1200包

7. 容器の材質

C-チステン錠 250mg : PTP : ポリ塩化ビニル アルミ箔

C-チステン錠 500mg : PTP : ポリ塩化ビニル アルミ箔

C-チステン細粒 50% : バラ包装 : ポリエチレン袋

分包包装 : ポリエチレン・セロファン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : ムコダイン錠 250mg、ムコダイン錠 500mg

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
C-チステン錠 250mg (旧販売名「C-チステン錠」)	2008年2月28日 (1988年7月26日)	22000AMX00135000 (16300AMZ00829000)
C-チステン錠 500mg	2011年1月14日	22300AMX00099000
C-チステン細粒 50% (旧販売名「C-チステン細粒」)	2008年2月28日 (1994年3月15日)	22000AMX00136000 (20600AMX00743000)

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
C-チステン錠 250mg (旧販売名「C-チステン錠」)	2008年6月20日 (1990年7月13日)
C-チステン錠 500mg	2011年6月24日
C-チステン細粒 50% (旧販売名「C-チステン細粒」)	2008年6月20日 (1994年7月8日)

12. 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

錠 250mg : 『慢性副鼻腔炎の排膿』追加 1991年12月7日

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
C-チステン錠 250mg	103832303	2233002F1271	620006926
C-チステン錠 500mg	120779801	2233002F2081	622077901
C-チステン細粒 50%	103827902	2233002C1054	620006925

17. 診療報酬上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Quevauviller, A. et al., : Trerapiewoche, 26, 8244(1976)
- 2) Quevauviller, A. et al., : Poumon Coeur, 26(1), 71(1970)

2. その他の参考文献

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

X III. 備考

その他の関連資料

なし



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

文献請求先：鶴原製薬（株）医薬情報部