

貯法：室温保存
有効期間：3年

	承認番号	販売開始
錠250mg	22800AMX00164000	2016年6月
錠500mg	22800AMX00165000	2016年6月

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
カルボシステイン錠250mg「JG」
カルボシステイン錠500mg「JG」
Carbocisteine Tablets

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	有効成分 (1錠中)	添加剤
カルボシステイン錠 250mg「JG」	日局 L-カルボシステイン 250.00mg	クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、フマル酸ステアリルナトリウム、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、カルナウバロウ
カルボシステイン錠 500mg「JG」	日局 L-カルボシステイン 500.00mg	クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、フマル酸ステアリルナトリウム、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、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形・大きさ・重量			本体表示
		表面	裏面	側面	
カルボシステイン錠 250mg「JG」	白色、円形のフィルムコーティング錠				カルボシステイン 250 JG
		直径 8.7mm	厚さ 4.3mm	重量 281mg	
カルボシステイン錠 500mg「JG」	白色、楕円形の割線入りフィルムコーティング錠				カルボシステイン 500 JG
		長径 15.9mm	短径 7.5mm	厚さ 5.2mm 重量 559mg	

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

カルボシステインとして、通常成人1回500mg（250mg錠の場合：本品2錠）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。

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

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。

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

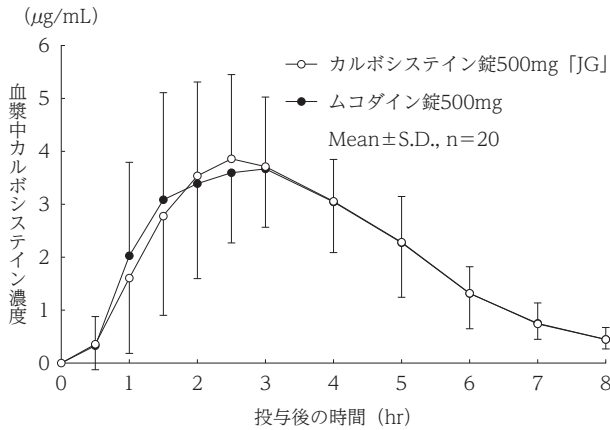
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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500mg「JG」とムコダイン錠500mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（L-カルボシステインとして500mg）健康成人男性に絶食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（0.80）～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⁾。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カルボシステイン錠500mg [JG]	16.48±3.34	4.61±1.02	2.8±1.0	1.3±0.1
ムコダイン錠500mg	16.57±2.18	4.78±0.73	2.5±1.1	1.3±0.1

(Mean±S.D., n=20)

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。

16.8 その他

カルボシステイン錠250mg [JG] 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 別紙2）」に基づき、カルボシステイン錠500mg [JG] を標準製剤とした溶出試験の結果、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた²⁾。

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

咯痰咯出困難を訴える慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、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、咳の強さにおいても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、口渴感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
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、咯痰、鼻汁の排泄を促進する。

〈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咯痰中のシアル酸、フコースの構成比を正常化した⁵⁾。

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⁶⁾ (ラット)。

18.3 杯細胞過形成抑制作用

慢性気道疾患患者の組織学的検査において気道粘膜の杯細胞過形成を抑制した⁷⁾ (外国人データ)。

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⁸⁾ (ラット)。

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^{8), 9)} (ラット)。

fMLPにより刺激したヒト好中球の活性化を抑制した¹⁰⁾ (*in vitro*)。

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^{13), 14)} (ウサギ)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

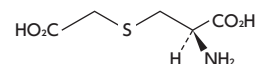
分子量：179.19

性状：白色の結晶性の粉末で、においはなく、僅かに酸味がある。

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。

構造式：



融点：約186°C (分解)

22. 包装

〈カルボシステイン錠250mg [JG]〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

500錠 [プラスチック容器、バラ、乾燥剤入り]

〈カルボシステイン錠500mg [JG]〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

500錠 [プラスチック容器、バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 社内資料：生物学的同等性試験 (錠500mg)
- 社内資料：生物学的同等性試験 (錠250mg)
- 伊藤和彦 他：臨床と研究 1980；57(4)：1296-1309
- 馬場駿吉 他：耳鼻と臨床 1988；34(1)：33-47
- 安岡劭 他：気管支学 1986；8(3)：312-320
- Ishibashi, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2004；487：7-15
- Miskovits, G. et al. : Forum. Ser. R. Soc. Med. 1982；5：1-3

- 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

日本ジェネリック株式会社 お客様相談室
〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号
TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



日本ジェネリック株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目9番1号