

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2008に準拠して作成

気道粘液調整・粘膜正常化剤

ムコチオ錠[®]250mg ムコチオ錠[®]500mg ムコチオシロップ[®]10%

MUCOTHIO Tablets 250mg・500mg・Syrup10%
カルボシステイン製剤

剤形	ムコチオ錠 250mg：フィルムコート錠 ムコチオ錠 500mg：フィルムコート錠 ムコチオシロップ 10%：懸濁シロップ剤				
製剤の規制区分	該当しない				
規格・含量	ムコチオ錠 250mg：1錠中、日局 L-カルボシステイン 250mg 含有 ムコチオ錠 500mg：1錠中、日局 L-カルボシステイン 500mg 含有 ムコチオシロップ 10%：1錠中、日局 L-カルボシステイン 100mg 含有				
一般名	和名：L-カルボシステイン (JAN) 洋名：L-Carbocysteine (JAN)				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	製造販売一部変更承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠 250mg	2007年8月6日 (販売名変更による)	1993年12月22日 (効能・効果追加による)	2007年12月21日 (販売名変更による)	1990年7月13日
	錠 500mg	2011年7月15日	—	2011年11月28日	2012年1月20日
	シロップ10%	2007年8月31日 (販売名変更による)	—	2007年12月21日 (販売名変更による)	1998年7月10日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：小林化工株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	小林化工株式会社 安全管理部 TEL：0776-73-0911 FAX：0776-73-0821 医療関係者向けホームページ：http://www.kobayashikako.co.jp				

本IFは2012年1月改訂(第14版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

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 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

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年が経過した現在、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・医療環境は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新たなIF記載要領が策定された。

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判、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、添付文書で赤枠・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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名 (命名法)	2	
(2) 洋名 (命名法)	2	
(3) ステム	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	2	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	3	
(1) 外観・性状	3	
(2) 溶解性	3	
(3) 吸湿性	3	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	
(5) 酸塩基解離定数	3	
(6) 分配係数	3	
(7) その他の主な示性値	3	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	
3. 有効成分の確認試験法	3	
4. 有効成分の定量法	4	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	5	
(1) 剤形の区別、規格及び性状	5	
(2) 製剤の物性	5	
(3) 識別コード	5	
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	5	
2. 製剤の組成	5	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	
(2) 添加物	6	
(3) その他	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	6	
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8	
7. 溶出性	8	
8. 生物学的試験法	8	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	
11. 力価	9	
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9	
14. その他	9	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	10	
2. 用法及び用量	10	
3. 臨床成績	10	
(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)	10	
(2) 臨床効果	10	
(3) 臨床薬理試験：忍溶性試験	10	
(4) 探索的試験：用量反応探索試験	10	
(5) 検証的試験	10	
1) 無作為化並行用量反応試験	10	
2) 比較試験	10	
3) 安全性試験	10	
4) 患者・病態別試験	10	
(6) 治療的使用	10	
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)	10	
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	10	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	
2. 薬理作用	11	
(1) 作用部位・作用機序	11	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	11	
(3) 作用発現時間・持続時間	11	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	12	
(1) 治療上有効な血中濃度	12	
(2) 最高血中濃度到達時間	12	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	12	
(4) 中毒域	15	
(5) 食事・併用薬の影響	16	
(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	16	
2. 薬物速度論的パラメータ	16	
(1) コンパートメントモデル	16	
(2) 吸収速度定数	16	
(3) バイオアベイラビリティ	16	
(4) 消失速度定数	16	
(5) クリアランス	16	
(6) 分布容積	16	
(7) 血漿蛋白結合率	16	
3. 吸収	16	
4. 分布	16	
(1) 血液-脳関門通過性	16	
(2) 血液-胎盤関門通過性	16	
(3) 乳汁への移行性	17	
(4) 髄液への移行性	17	
(5) その他の組織への移行性	17	
5. 代謝	17	
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	17	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17	
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17	
6. 排泄	17	
(1) 排泄部位及び経路	17	

(2)排泄率	17	8. 同一成分・同効薬	23
(3)排泄速度	17	9. 国際誕生年月日	23
7. 透析等による除去率	17	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		11. 薬価基準収載年月日	23
1. 警告内容とその理由	18	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	23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	18	14. 再審査期間	23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	18	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
5. 慎重投与内容とその理由	18	16. 各種コード	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	18	17. 保険給付上の注意	24
7. 相互作用	18	X I. 文献	
(1)併用禁忌とその理由	18	1. 引用文献	25
(2)併用注意とその理由	18	2. その他の参考文献	25
8. 副作用	18	X II. 参考資料	
(1)副作用の概要	18	1. 主な外国での発売状況	26
(2)重大な副作用と初期症状	18	2. 海外における臨床支援情報	26
(3)その他の副作用	19	X III. 備考	
(4)項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	19	その他の関連資料	27
(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	19	付表1	28
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	19	付表2	29
9. 高齢者への投与	19		
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. 適用上の注意	19		
15. その他の注意	20		
16. その他	20		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	21		
(1)薬効薬理試験 （「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	21		
(2)副次的薬理試験	21		
(3)安全性薬理試験	21		
(4)その他の薬理試験	21		
2. 毒性試験	21		
(1)単回投与毒性試験	21		
(2)反復投与毒性試験	21		
(3)生殖発生毒性試験	21		
(4)その他の特殊毒性	21		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	22		
2. 有効期間又は使用期限	22		
3. 貯法・保存条件	22		
4. 薬剤取扱い上の注意点	22		
(1)薬局での取り扱いについて	22		
(2)薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）	22		
5. 承認条件等	22		
6. 包装	22		
7. 容器の材質	22		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フランスの Joulie 社ではシステインを対照に鎮咳去痰薬の研究を進めてきた、システインは不安定な物質なので、安定にした *N*-アセチルやメチルエステル誘導体が合成されたが、エアゾールとして気道内投与のみしか用いられなかった。同社では経口でも去痰作用を示す誘導体の探索をつづけ、本品を見いだした。

ムコチオ錠 250mg (旧：ムコチオ錠) は、小林化工(株)が後発医薬品として開発を企画し、薬発第 698 号 (昭和 55 年 5 月 30 日付) に基づき、規格及び試験方法の設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1989 年 (平成元年) 10 月に承認を取得し、1990 年 (平成 2 年) 7 月に薬価収載され、発売に至った。(付表 1 参照)。その後、1993 年 (平成 5 年) 12 月 22 日付で「慢性副鼻腔炎の排膿」の効能・効果の一部変更承認を取得した。

ムコチオシロップ 10% (旧：ムコチオ S10) は、小林化工(株)が後発医薬品として開発を企画し、薬発第 698 号 (昭和 55 年 5 月 30 日付) に基づき、規格及び試験方法の設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1998 年 (平成 10 年) 3 月に承認を取得し、同年 7 月に薬価収載され、発売に至った。

2007 年 (平成 19 年) 12 月には、医療事故防止対策に基づく販売名の変更 (薬食審査発第 0922001 号通知) により、製品名を「ムコチオ錠」から「ムコチオ錠 250mg」及び「ムコチオ S10」から「ムコチオシロップ 10%」に改めた。

ムコチオ錠 500mg は、小林化工(株)が後発医薬品の規格追加品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号 (平成 17 年 3 月 31 日付) に基づき申請を行い、2011 年 (平成 23 年) 7 月に承認を取得した (付表 2 参照)。

ムコチオ錠 250mg は、2004 年 (平成 16 年) 2 月に、また 500mg は承認時に品質再評価に適合している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ①ムコチオ錠 250mg は 1 錠中、日局 L-カルボシステイン 250mg を含有する白色のフィルムコート錠である。
- ②ムコチオ錠 500mg は 1 錠中、日局 L-カルボシステイン 500mg を含有する白色のだ円形の割線入りフィルムコート錠である。
- ③ムコチオシロップ 10%は、1mL 中、L-カルボシステイン 100mg を含有する白色の懸濁シロップ剤である。
- ④本剤は上気道炎 (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、肺結核における去痰及び慢性副鼻腔炎の排膿に効果を発揮する。
- ⑤副作用 (頻度不明)
重大な副作用として皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)・中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、肝機能障害・黄疸、ショック・アナフィラキシー様症状があらわれたとの報告がある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ムコチオ[®]錠 250mg
ムコチオ[®]錠 500mg
ムコチオ[®]シロップ10%

(2) 洋名

MUCOTHIO Tablets 250mg
MUCOTHIO Tablets 500mg
MUCOTHIO Syrup 10%

(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)

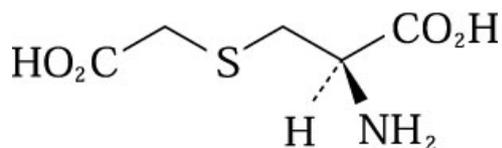
L-Carbocysteine (JAN)

(3) ステム¹⁾

メシステイン系の喀痰溶解薬：-steine

3. 構造式又は示性式

構造式：



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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ムコチオ錠250mg・500mg：

記号番号：KSMO (治験薬コード)

ムコチオシロップ10%：

記号番号：CRBS (治験薬コード)

7. CAS登録番号

638-23-3 (L-Carbocysteine)

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

各種溶媒における溶解性

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。

各種 pH 緩衝液に対する溶解度²⁾

試験液 (37°C)	溶解度 (mg/mL)
pH1.2	8.8
pH4.0	3.5
pH6.8	4.5
水	3.1

(3) 吸湿性³⁾

各湿度 (60~100%の9段階) に保存するとき、97%RH以上で、経時的直線的に吸湿傾向を示したが、94%RH以下では、ほとんど吸湿性を示さなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約186°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数²⁾

pK_1 : 2.29

pK_2 : 3.68

pK_3 : 7.56

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値⁴⁾

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -33.5 \sim -36.5^\circ$ 本品を乾燥し、その約 5g を精密に量り、水 20mL 及び水酸化ナトリウム溶液 (13→100) に溶かし、1mol/L 塩酸試液及び 0.1mol/L 塩酸試液を加え、pH6.0 に調整した後、更に水を加えて正確に 50mL とする。この液につき、層長 100mm で測定する。

2. 有効成分の各種条件下における安定性³⁾

室温で24ヵ月間 (瓶入密栓状態、瓶入開栓状態)、40°Cで6ヵ月間 (瓶入密栓状態、瓶入開栓状態)、40°C相対湿度80%で6ヵ月間 (瓶入密栓状態、瓶入開栓状態) および光線照射 (5,000Lux) で6ヵ月間 (瓶入密栓状態、瓶入開栓状態) 保存しても変化は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法⁴⁾

(日局L-カルボシステインの確認試験による。)

(1) 酢酸鉛(Ⅱ)試液による沈殿物生成反応

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法⁴⁾

(日局 L-カルボシステインの定量法による。)

本品を乾燥し、その約 0.25g を精密に量り、0.1mol/L 過塩素酸 20mL を正確に加えて溶かし、酢酸 (100)50mL を加え、過量の過塩素酸を 0.1mol/L 酢酸ナトリウム液で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 17.92mg $C_5H_9NO_4S$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

製品名	有効成分の 名称・含量	性状	外形		
			直径	厚さ	重量
ムコチオ錠250mg	1錠中、 日局L-カルボシステイン 250mg含有	白色のフィルムコート錠	 約9.2mm	 約5.0mm	約312mg
ムコチオ錠500mg	1錠中、 日局L-カルボシステイン 500mg含有	白色のだ円形の割線入り フィルムコート錠	 長径：約17.2mm 短径：約7.4mm	 約5.0mm	約580mg
ムコチオ シロップ10%	1mL中、 日局L-カルボシステイン 100mg含有	振り混ぜるとき、 白色の均一な懸濁液	—————		

(2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 製剤に関する項目 7. 溶出性」の項参照

(3) 識別コード

製品名	薬物本体	PTPシート
ムコチオ錠250mg	KN 256	KN256 250mg
ムコチオ錠500mg	KN 332	KN332 500mg
ムコチオシロップ10%	—————	—————

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

ムコチオ錠250mg、ムコチオ錠500mg：

該当しない

ムコチオシロップ10%：

pH：2.0～4.0

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ムコチオ錠250mg：

1錠中、日局L-カルボシステイン250mg含有

ムコチオ錠500mg：

1錠中、日局L-カルボシステイン500mg含有

ムコチオシロップ10%：

1mL中、日局L-カルボシステイン100mg含有

(2) 添加物

製品名	添加物
ムコチオ錠250mg	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、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、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400
ムコチオ錠500mg	軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、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1500、酸化チタン
ムコチオシロップ10%	結晶セルロース、カルメロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、粉末還元麦芽糖水アメ、ソルビン酸、香料、エタノール

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意⁴⁾

【取扱い上の注意】

注意：ムコチオシロップ10%は、用事よく振り混ぜて服用すること。
また、ガラス瓶入包装の為、取扱いには十分注意すること。

4. 製剤の各種条件下における安定性⁵⁾

ムコチオ錠250mg：

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	25℃、75%RH	無包装品	30日	性状	*1	*1
				溶出試験	93.0	94.0
				定量試験(対表示量%)	98.6	98.1
	40℃		30日	性状	*1	*1
				溶出試験	93.0	92.6
				定量試験(対表示量%)	98.6	98.7
	蛍光灯照射		50日 (120万Lux・hr)	性状	*1	*1
				溶出試験	93.0	94.8
				定量試験(対表示量%)	98.6	97.9
加速試験	室内自然条件下	PTP包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				定量試験(対表示量%)	98.5~100.4	98.2~100.6
	40℃、75%RH	PTP包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				定量試験(対表示量%)	98.5~100.4	98.0~101.1
		ガラスビン包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				定量試験(対表示量%)	98.5~100.4	98.3~100.4
長期保存試験	室温	PTP包装品 (最終包装品)	36ヵ月	性状	*1	*1
				溶出試験	93.7~111.3	90.7~98.6
				定量試験(対表示量%)	100.2~103.1	99.0~102.2

*1：白色のフィルムコート錠

*2：「IV. 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、3年間）の結果、ムコチオ錠250mg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。

ムコチオ錠500mg：

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				質量偏差試験	*3	*3
				溶出試験	91.1～96.9	95.9～100.7
				定量試験(対表示量%)	98.6～99.7	98.6～99.5
		ポリエチレン製容器入り (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				質量偏差試験	*3	*3
溶出試験	91.1～97.4	88.4～99.0				
定量試験(対表示量%)	98.6～99.7	98.2～99.2				

*1：白色のだ円形の割線入りフィルムコート錠

*2：「IV. 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

*3：日局（JP15）一般試験法 製剤均一性試験法 2. 質量偏差試験に適合した。

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）の結果、ムコチオ錠500mg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。

ムコチオシロップ10%：

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	室温	褐色ガラスビン	30日	性状	*1	*1
				pH	3.29	3.23
				純度試験	0.09	0.30
				定量試験(対表示量%)	99.0	100.2
	40℃		30日	性状	*1	*1
				pH	3.29	2.95
				純度試験	0.09	0.85
				定量試験(対表示量%)	99.0	99.3
	冷蔵庫 (3℃)		30日	性状	*1	*1
				pH	3.29	3.22
				純度試験	0.09	0.22
				定量試験(対表示量%)	99.0	100.9
蛍光灯照射	50日 (120万Lux・hr)	性状	*1	*1		
		pH	3.29	3.05		
		純度試験	0.09	0.56		
		定量試験(対表示量%)	99.0	98.0		
加速試験	40℃、75%RH	褐色ガラスビン (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				定量試験(対表示量%)	100.0～100.5	97.2～101.4
長期保存試験	室温	褐色ガラスビン (最終包装品)	36ヵ月	性状	*1	*1
				pH	3.40～3.48	3.11～3.16
				純度試験	0.18～0.19	0.50～0.61
				定量試験(対表示量%)	97.3～100.0	98.2～98.5

*1：振り混ぜるとき、白色の均一な懸濁液

*2：「IV. 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、3年間）の結果、ムコチオシロップ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。

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）⁴⁾

ナウゼリンシロップ、ピソルボン液は配合直後に結晶が析出する。その他、サルタノールシロップ、セフspan細粒、セプチコールドライシロップ、セlestaminシロップ、セオフィリン末、ノイチームシロップ、ベネトリンシロップ、ポンタールシロップ、リンデロンシロップ、レフトーゼシロップなどと配合変化がある。

7. 溶出性⁶⁾

<溶出挙動における同等性：生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験>

ムコチオ錠500mg：

ムコチオ錠500mg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」に基づき、ムコチオ錠250mg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。（「VII. 薬物動態に関する項目」参照）

<公的溶出試験への適合性：品質再評価に基づく溶出試験>

ムコチオ錠250mg：

日本薬局方外医薬品規格第三部L-カルボシステイン錠の溶出試験により試験を行うとき、これに適合することが確認されている。

試験条件

日局溶出試験法（パドル法）

回転数：75min⁻¹

試験液：水、900mL

溶出規格：15分間の溶出率は80%以上である。

試験結果

15分間の溶出率は89.2～99.7%であり、規格に適合した（n=18）。

ムコチオ錠500mg：

日本薬局方外医薬品規格第三部L-カルボシステイン錠の溶出試験により試験を行うとき、これに適合することが確認されている。

試験条件

日局溶出試験法（パドル法）

回転数：75min⁻¹

試験液：水、900mL

溶出規格：30分間の溶出率は85%以上である。

試験結果

30分間の溶出率は91.1～96.9%であり、規格に適合した（n=54）。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ムコチオ錠250mg、ムコチオ錠500mg：

- (1) ニトロプルシドナトリウムによる呈色反応
- (2) ニンヒドリン試液による呈色反応
- (3) 薄層クロマトグラフィー
- (4) 亜硝酸ナトリウム試液によるガスの発生

ムコチオシロップ10%：

- (1) ニンヒドリン試液による呈色反応
- (2) ジアゾ化体の分解による窒素ガスの発生
- (3) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

ムコチオ錠250mg、ムコチオ錠500mg、ムコチオシロップ10%：

液体クロマトグラフィー（内標準法）

検出器：紫外吸光光度計

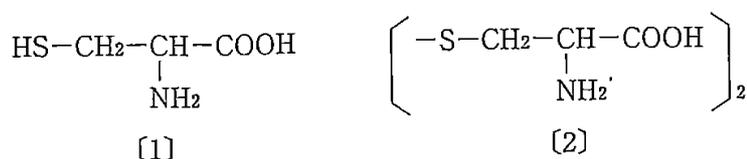
測定波長：240nm

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物⁴⁾

混在が予想される他のアミノ酸には、システイン〔1〕及びシスチン〔2〕がある。標準溶液は試料溶液を500倍に希釈したものであるため、個々の他のアミノ酸の許容量はL-カルボシステインとして0.2%以下である。



13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

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

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

カルボシステインとして、通常成人1回500mg（250mg錠：2錠、500mg錠：1錠、シロップ：5mL）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（2009年4月以降承認品目）

ムコチオ錠 250mg・シロップ 10%：該当しない

ムコチオ錠 500mg：該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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⁷⁾

粘液溶解剤、粘液修復液、粘膜潤滑剤：L-エチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、L-メチルシステイン塩酸塩、ブロムヘキシシン塩酸塩、アンブロキシソール塩酸塩、セネガシロップ、ヨウ化カリウム、アンモニウムイキョウ精、キョウニン水

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

気道での作用は慢性気道疾患患者の喀痰中のシアル酸とフコスの構成比の正常化作用（粘液成分の調整）、慢性気管支炎患者の気管支粘膜上皮の繊毛細胞の修復促進作用（粘膜正常化）、副鼻腔での作用として慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液繊毛輸送機能低下の改善作用、副鼻腔粘膜障害修復作用、中耳での作用は中耳腔貯留液排泄促進作用、粘膜正常化作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

<参考>

気道に対する作用

粘液構成成分調整作用：

慢性気道疾患患者の喀痰中のシアル酸、フコスの構成比を正常化する。亜硫酸ガス曝露により変化するシアル酸／フコース分解酵素およびシアル酸／フコース合成酵素活性を正常化する。同時に、その分泌粘液の主成分であるムチン（Muc-5ac 蛋白質）生成の増加を抑制する（ラット）。

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する。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する（ラット）。

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）、活性酸素量およびエラスターゼ活性を抑制する（ラット）。fMLPにより刺激したヒト好中球の活性化を抑制する。

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する。

副鼻腔に対する作用

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する。

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、修復を促進する（ウサギ）。

中耳に対する作用

粘液線毛輸送能改善作用：

滲出性中耳炎患者で耳管の粘液線毛輸送能を改善する。

粘膜正常化作用：

亜硫酸ガス（ウサギ）あるいは二酸化窒素（モルモット）曝露による中耳粘膜の障害を軽減し、さらに粘膜の修復を促進する。

中耳貯留液排泄促進作用：

亜硫酸ガス（ウサギ）あるいは二酸化窒素（モルモット）曝露による実験的滲出性中耳炎病態モデルにおいて、中耳腔貯留液の排泄を促進する。

炎症抑制作用：

滲出性中耳炎モデルにおいて好中球の活性酸素産生能を抑制する（モルモット）

(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⁸⁾

製品名	投与量	Tmax(hr)
ムコチオ錠250mg	500mg	2.7±0.2
ムコチオシロップ ¹⁰⁾		1.8±0.1

(Mean±S. E.、n=14)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁸⁾

<生物学的同等性試験>

ムコチオ錠250mg：

医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について（生物学的同等性に関する試験基準） 薬審第718号（昭和55年5月30日付）

ムコチオ錠250mgと標準製剤を、それぞれ2錠(L-カルボシステイン500mg)を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に水180mLとともに絶食単回経口投与した。第Ⅰ期と第Ⅱ期の休薬期間は7日間とした。治験薬の投与前、投与1、1.5、2、2.5、3、4、5、6及び8時間後の計10時点に採血を行い液体クロマトグラフィーにて血清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)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された(図、表)。

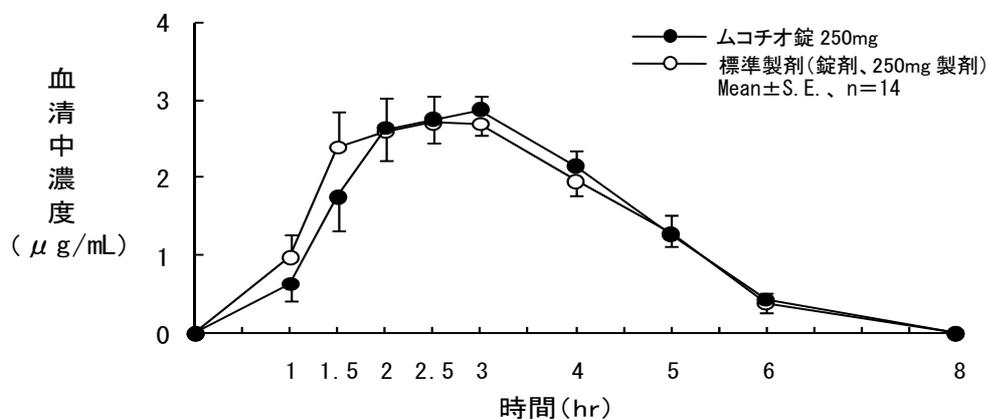


図 250mg錠投与時のL-カルボシステイン血清中濃度推移

表 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→8hr} (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ムコチオ錠 250mg	10.30±0.68	3.53±0.25	2.7±0.2	1.17±0.06
標準製剤(錠剤、250mg製剤)	10.47±0.65	3.55±0.25	2.5±0.3	1.29±0.09

(Mean±S. E.、n=14)

血清中濃度並びに 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。

ムコチオ錠 500mg :

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ついて 医薬審第 64 号 (平成 12 年 2 月 14 日付)、後発品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 薬食審査発第 1124004 号 (平成 18 年 11 月 24 日付)

<試験条件>

試験方法：日本薬局方 (JP15) 一般試験法 溶出試験法 (パドル法)

試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2 (日局溶出試験 第 1 液)
②pH3.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)
③pH6.8 (日局溶出試験 第 2 液)
④水

回転数：50min⁻¹ 試験液①～④
100min⁻¹ 試験液②

<判定基準>

(1) 平均溶出率

試験液①、試験液② (100min⁻¹)

標準製剤及び試験製剤が 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±10%の範囲にある。

試験液②、④

標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点 (10 分及び 30 分) において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

試験液③

標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点 (10 分及び 15 分) において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

(2) 個々の溶出率

試験液①、試験液② (100min⁻¹)

最終比較時点 (15 分) における試験製剤の個々の溶出率について、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。

試験液②、④

最終比較時点 (30 分) における試験製剤の個々の溶出率について、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。

試験液③

最終比較時点 (15 分) における試験製剤の個々の溶出率について、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。

<試験結果>

ムコチオ錠 500mg は、ムコチオ錠 250mg を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、両剤の生物学的同等性が確認された。

図 ムコチオ錠 500mg の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

● 試験製剤(ムコチオシロップ 10%)
○ 標準製剤(シロップ剤、10%)
n=12

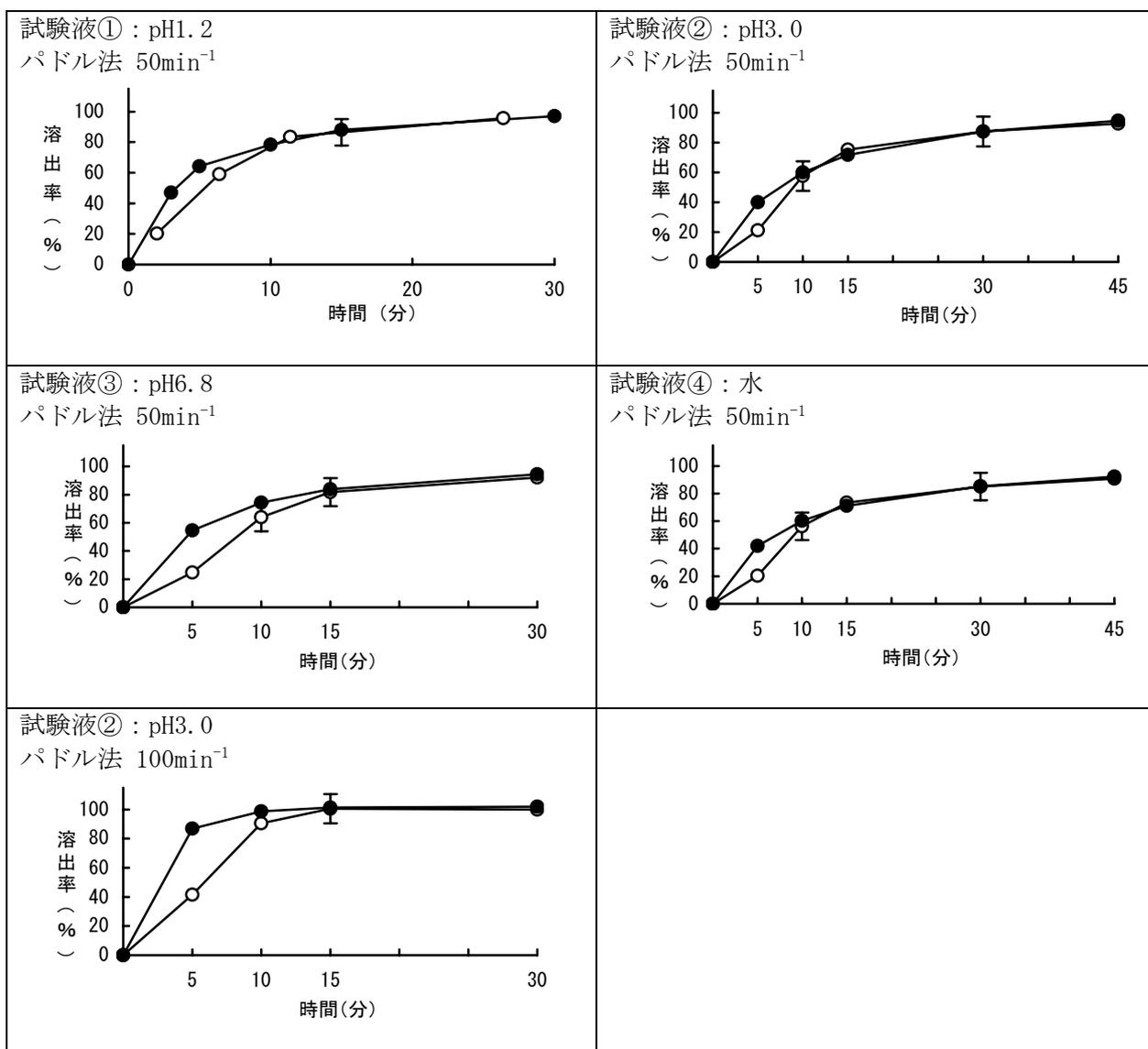


表 ムコチオ錠 500mg の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				試験製剤 (ムコチオ錠 500mg)	標準製剤 (ムコチオ錠 250mg)	判定
方法	攪拌数	試験液	判定時点	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法 (パドル法)	50min ⁻¹	①pH1.2	15分	88.1	86.4	適合
		②pH3.0	10分	60.0	57.6	適合
			30分	87.5	87.5	
		③pH6.8	10分	74.4	64.0	適合
	15分		83.9	81.8		
	④水	10分	60.3	56.2	適合	
30分		85.3	85.1			
	100min ⁻¹	②pH3.0	15分	101.3	100.6	適合

(n=12)

(試験製剤の個々の溶出率)

試験条件				ムコチオ錠 500mg		判定
方法	攪拌数	試験液	判定時点	個々の溶出率(%)	平均溶出率(%)±S.D.	
溶出試験法 (パドル法)	50min ⁻¹	①pH1.2	15分	92.6、90.5、92.1、81.6、89.9、86.0、91.1、86.0、93.2、81.8、84.8、87.3	88.1±4.07	適合
		②pH3.0	30分	83.3、92.4、83.8、84.7、93.0、93.0、87.4、78.0、88.5、88.1、88.3、89.8	87.5±4.48	適合
		③pH6.8	15分	87.6、87.3、81.5、91.8、81.7、77.1、84.2、87.1、86.5、80.5、75.3、86.7	83.9±4.81	適合
		④水	30分	89.7、90.0、90.7、80.1、91.1、82.9、83.8、83.1、82.4、81.9、83.9、84.1	85.3±3.90	適合
	100min ⁻¹	②pH3.0	15分	103.6、99.8、99.0、103.1、99.3、104.7、99.8、101.7、101.5、99.3、100.0、103.5	101.3±2.01	適合

(n=12)

ムコチオシロップ 10% :

医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について(生物学的同等性に関する試験基準) 薬審第718号(昭和55年5月30日付)

ムコチオシロップ10%と標準製剤を、それぞれ5mL(L-カルボシステイン500mg)を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与した。第I期と第II期の休薬期間は7日間とした。治療薬の投与前、投与0.5、1、1.5、2、3、4、6、8及び12時間後の計10時点で採血を行い、液体クロマトグラフィーにて血清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)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された(図、表)。

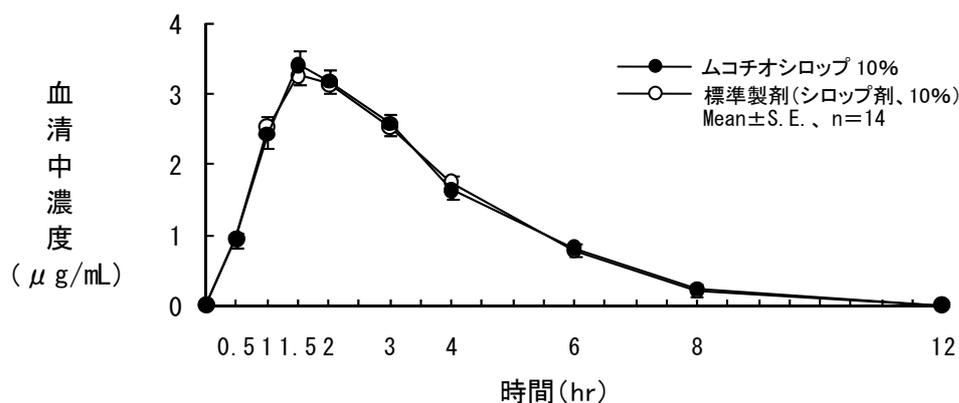


図 シロップ10%投与時のL-カルボシステイン血清中濃度推移

表 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→12hr} (µg·hr/mL)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ムコチオシロップ10%	13.15±0.51	3.52±0.17	1.8±0.1	2.09±0.15
標準製剤(シロップ剤、10%)	13.18±0.62	3.39±0.12	1.7±0.1	2.16±0.09

(Mean±S.E.、n=14)

血清中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間帯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

該当しない

(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) コンパートメントモデル

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

血清蛋白結合率は0%であり、カルボシステインは血清蛋白に結合しないとの報告がある。²⁾

3. 吸収

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

吸収部位：該当資料なし

吸収率：健康成人2例に750mgの³⁵S-カルボシステインを経口投与したとき、投与後24時間における尿中の³⁵Sの総量は約97%、72時間では約98%であった。以上よりカルボシステインは、90%以上吸収されると考えられる。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

¹⁴C-カルボシステイン 50mg/kg を Wistar 系雄ラットに経口投与したところ、大脳では1時間後にピークを示す分布が認められ、血液脳関門を通過することが認められたとの報告がある。³⁾

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

¹⁴C-カルボシステイン50mg/kgを妊娠ラットに経口投与したところ、1時間後に母体血液の0.1%の濃度が胎仔および羊水に認められ、胎盤関門を通過することが認められたとの報告がある。³⁾

(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

以下の報告がある。³⁾

<参考>

¹⁴C-カルボシステイン 50mg/kg を Wistar 系雄ラットに経口投与したところ、投与後 3 時間までは肝、胸腺、腎、松果体、甲状腺および脾で高く、大脳、筋肉で低かった。肝、胸腺、脂肪組織、心、脾が 3 時間まで、甲状腺、肺が 6 時間まで上昇したが、他組織では血液と同様に 1 時間後にピークを示し、その後減少した。6 時間以降の消長はいずれの組織も血液と同様であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

健康成人にカルボシステイン 1g を経口投与し、2~4 時間尿について検討したところ、未変化体が主であり、次に 2,2'-チオジグリコール酸(TDGA)が確認され、無機硫酸塩は検出されなかった。

(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

排泄部位：尿中との報告がある。³⁾

(2) 排泄率

該当資料なし

健康成人2例に750mgの³⁵S-カルボシステインを経口投与したとき、投与後24時間における尿中の³⁵Sの総量は約97%、72時間では約98%であったとの報告がある。³⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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

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

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

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

重大な副作用（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

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 ^{注)}	発疹、湿疹、紅斑等、浮腫、発熱、呼吸困難
その他	痒痒感

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。

(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

【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

重大な副作用（頻度不明）

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。

その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、湿疹、紅斑等、浮腫、発熱、呼吸困難

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

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、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

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

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、更には穿孔をお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

Ⅷ. 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）

(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

以下の報告がある。³⁾

投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)			
	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	8,400	8,400	>15,000	>15,000
皮下	9,000	9,100	10,600	10,300
腹腔内	2,980	3,600	7,800	7,800

(Litchfield-wilcoxon法, 7日間観察)

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

亜急性毒性：

ラット（♂♀）にカルボシステイン187.5、375、750および1,500mg/kgを1ヵ月間経口投与した結果、最大無作用量は375mg/kgであった。

慢性毒性：

ラット（♂♀）にカルボシステイン87.5、175、350および700mg/kgを6ヵ月間経口投与した結果、無毒性量は雄で87.5mg/kg、雌で175mg/kgと考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

ラットに妊娠前・妊娠初期、胎仔器官形成期、周産期・授乳期に経口投与した試験では、カルボシステインによる母体への影響は認められず、また着床数、死亡胎仔数、外表奇形、内臓異常、骨格異常に及ぼす影響は認められなかった。また妊娠ウサギを用いた催奇形性試験でも、母体、着床数、胎仔に何ら影響を与えず、骨格形成にも異常を認めなかった。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

発がん性試験：

マウス（♂♀）にカルボシステイン200、600および1,200mg/kgを18ヵ月間連続経口投与し、発がん性を検討した結果、特にカルボシステイン投与群に特異的に多発した腫瘍はなく、また器官特異性の腫瘍発生も認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ムコチオ錠250mg 該当しない
ムコチオ錠500mg 該当しない
ムコチオシロップ10% 該当しない
有効成分：L-カルボシステイン 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に表示）（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

【取扱い上の注意】

注意：ムコチオシロップ10%は、用事よく振り混ぜて服用すること。
また、ガラス瓶入包装の為、取扱いには十分注意すること。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安定性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ムコチオ錠 250mg：

PTP：100錠（10錠×10シート）、1000錠（10錠100シート）

バラ：1000錠

ムコチオ錠 500mg：

PTP：100錠（10錠×10シート）

ムコチオシロップ 10%：

瓶：500mL

7. 容器の材質

ムコチオ錠 250mg・500mg：

PTP包装

シート：ポリ塩化ビニル(PVC)、アルミ箔(金属)

ピロー：ポリエチレン(PE)、ポリプロピレン (PP)

箱：紙

バラ包装

中栓、詰め物、緩衝材：ポリエチレン (PE)

瓶：ガラス

キャップ：金属

箱：紙

ムコチオシロップ 10% :

キャップ：ポリプロピレン (PP)

中栓：ポリエチレン (PE)

ガラス：瓶

箱：ダンボール

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、ムコダイン細粒 50%、ムコダイン DS33.3%、ムコダイン DS50%、ムコダインシロップ 5% (杏林製薬株式会社)

同効薬：アンブロキシソール塩酸塩、ブロムヘキシン塩酸塩、アセチルシステイン、エチルシステイン塩酸塩、メチルシステイン塩酸塩

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
ムコチオ錠 250mg (旧：ムコチオ錠)	2007年8月6日 (1989年10月26日)	21900AMX01127000 ((1AM)607)
ムコチオ錠 500mg	2011年7月15日	22300AMX00736000
ムコチオシロップ 10% (旧：ムコチオ S10)	2007年8月31日 (1998年3月12日)	21900AMX01127000 ((10AM)463)

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
ムコチオ錠 250mg (旧：ムコチオ錠)	2007年12月21日 (1990年7月13日)
ムコチオ錠 500mg	2011年11月28日
ムコチオシロップ 10% (旧：ムコチオ S10)	2007年12月21日 (1998年7月10日)

注) 旧販売名：ムコチオ錠 経過措置期間終了：2008年8月31日

ムコチオ S10 経過措置期間終了：2008年8月31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

ムコチオ錠 250mg :

効能・効果追加 (1993年12月22日付承認)

慢性副鼻腔炎の排膿

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、投薬 (あるいは投与) 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
ムコチオ錠250mg	103836101	2233002F1263	620006141
ムコチオ錠500mg	121087301	2233002F2090	622108701
ムコチオシロップ10%	103849101	2233002S1040	620006142

17. 保険給付上の注意

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) 医薬品製造指針 追補 2004
- 2) (財)日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集(Orange Book)No.19
- 3) (財)日本公定書協会編：日本薬局方医薬品情報 2011(JPDI)
- 4) 第十六改正日本薬局方 解説書
- 5) 小林化工株式会社・社内資料（安定性試験）
- 6) 小林化工株式会社・社内資料（溶出試験）
- 7) JAPAN DRUGS 編：日本医薬品総覧 2008～2009
- 8) 小林化工株式会社・社内資料（生物学的同等性試験）

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・医薬品の製造は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について 薬発第698号（昭和55年5月30日付）
- ・医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について（生物学的同等性に関する試験基準） 薬審第718号（昭和55年5月30日付）
- ・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ついて 医薬審第64号（平成12年2月14日付）
- ・医薬品の承認申請について 薬食発第0331015号（平成17年3月31日付）
- ・医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について 薬食審査発第0922001号（平成17年9月22日付）
- ・後発品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 薬食審査発第1124004号（平成18年11月24日付）

付表1

薬発第 698 号(昭和 55 年 5 月 30 日付)に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2- (1) 医療用医薬品より改変

		新有効成分含有製 剤（先発医薬品）	その他の医薬品 （後発医薬品）	剤形追加に係る医 薬品 （後発医薬品）
イ 起原又は発見の 経緯及び外国に おける使用状況 等に関する資料	1 起原又は発見の 経緯	○	×	○
	2 外国における使 用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医 薬品との比較検 討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性 質並びに規格及 び試験方法等に 関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性 質等	○	×	×
	3 規格及び試験方 法	○	○	○
ハ 安定性に関する 資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急 性毒性、慢性毒 性、催奇形性そ の他の毒性に関 する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影 響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△		
	9 局所刺激	△		
ホ 薬理作用に関す る資料	1 効力を裏付ける 試験成績	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代 謝、排泄に関す る資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験 成績に関する資 料	臨床試験の試験成 績	○	×	○

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される

付表 2

薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2 - (1) 医療用医薬品より改変

		新有効成分含有医薬品 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤型追加に係る医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される

製造販売元



小林化工株式会社

919-0603 福井県あわら市矢地5-15