

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

ムコダイン®

錠250mg、錠500mg、細粒50%、DS 33.3%、DS 50%、シロップ5%
MUCODYNE® Tablets 250mg, 500mg, Fine Granules 50%, DS 33.3%, DS 50%, Syrup 5%

剤形	フィルムコーティング錠、細粒剤、ドライシロップ剤、シロップ剤			
製剤の規制区分	該当しない			
規格・含量	錠250mg : 1錠中に 日局L-カルボシステイン250mg含有 錠500mg : 1錠中に 日局L-カルボシステイン500mg含有 細粒50% : 1g中に 日局L-カルボシステイン500mg含有 DS 33.3% : 1.5g中に 日局L-カルボシステイン500mg含有 DS 50% : 1.0g中に 日局L-カルボシステイン500mg含有 シロップ5% : 1mL中に 日局L-カルボシステイン50mg含有			
一般名	和名：L-カルボシステイン (JAN) 洋名：L-Carbocisteine (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	薬価基準 収載年月日	発売年月日
	錠250mg	2001. 3. 9	2001. 7. 6	1981. 1. 1
	錠500mg	1996. 3. 7	1996. 7. 5	1996.10. 1
	細粒50%	2008. 3.13	2008. 6.20	1987.11. 1
	DS 33.3%	2008. 2.28	2008. 6.20	2001.10. 4
	DS 50%	2010. 1.15	2010. 5.28	2010. 5.28
	シロップ5%	1987. 5.29	1987.10. 1	1987.10. 1
開発・製造発売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：杏林製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	杏林製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-409341 03-3293-3412 FAX 03-3293-3475 受付時間：9：00～17：00（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.kyorin-pharm.co.jp/medicalworker/			

本IFは、2009年6月改訂の添付文書(ムコダイン錠250mg、錠500mg、細粒50%、DS 33.3%、シロップ5%)及び2010年5月作成の添付文書(ムコダインDS 50%)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—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があり、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
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	2
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	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	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	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
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	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	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 吸収	18
4. 分布	18
5. 代謝	19
6. 排泄	19
7. 透析等による除去率	19

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	20
1. 警告内容とその理由	20
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	20
8. 副作用	21
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	23
16. その他	23
IX. 非臨床試験に関する項目	24
1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24
X. 管理的事項に関する項目	26
1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	27
8. 同一成分・同効薬	27
9. 国際誕生年月日	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
11. 薬価基準収載年月日	28
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	28
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	28
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
16. 各種コード	28
17. 保険給付上の注意	28
XI. 文献	29
1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	29
XII. 参考資料	30
1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	30
XIII. 備考	30
その他の関連資料	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フランスのLaboratoires Joullieは、アセチルシステイン、メチルシステインを開発し、次の新しい去痰剤を開発するために、各種システイン誘導体のスクリーニングを行ってきた。

その結果、従来のシステイン系薬剤と異なる薬理作用を有するカルボシステインを発見した。

カルボシステインは、気道粘液の調整作用、粘膜の正常化作用により粘液線毛輸送能を改善し、喀痰の喀出を促進する去痰剤として開発が進められた。

その後、慢性副鼻腔炎の鼻汁の排泄、滲出性中耳炎の中耳貯留液の排泄にも優れた効果が認められ適応症の追加が行われた。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ムコダインは粘液の調整作用及び粘膜の正常化作用により喀痰、鼻汁、中耳貯留液の排泄を促進する薬剤である。また、滲出性中耳炎の排液については国内で初めて適応(小児のみ)を有した経口剤である。

(1) 呼吸器疾患

- 1) 痰の構成成分である気道粘液を正常化し、痰の喀出を容易にする。
- 2) 気道粘膜を修復し、痰の喀出を容易にする。
- 3) 急性・慢性呼吸器疾患の痰の喀出を促進し、気道のクリアランスを高める。

(2) 慢性副鼻腔炎

- 1) 障害された副鼻腔粘膜を修復し、線毛運動を回復することにより慢性副鼻腔炎の鼻汁の排泄を促進する(家兎)。
- 2) 慢性副鼻腔炎の鼻漏、後鼻漏、鼻閉等の諸症状を改善する。

(3) 滲出性中耳炎(ムコダインシロップ5%、ムコダインDS 33.3%、ムコダインDS 50% : 幼・小児のみ適応)

- 1) 障害された中耳粘膜を修復し、線毛運動を回復することにより中耳貯留液の排泄を促進する(モルモット)。
- 2) 滲出性中耳炎の鼓膜所見、聴力、ティンパノグラム所見等を改善する。

(4) 剤形

錠剤(250mg・500mg)、50%細粒剤、33.3%・50%ドライシロップ剤、5%シロップ剤と剤形が豊富である。

(5) 副作用

副作用発現率は0.91%(101例/11,066例)であった。

主なものは、食欲不振27例(0.24%)、下痢19例(0.17%)、腹痛15例(0.14%)、発疹11例(0.10%)であった。

(ムコダインDS 50%の剤型追加承認時)

本項の副作用は、ムコダイン錠250mg、錠500mg、細粒50%、K10、シロップ2%、シロップ5%、DS 33.3%、DS 50%を合わせた集計である。

重大な副作用は皮膚粘膜眼症候群(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る。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名：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%

(2) 洋 名：MUCODYNE Tablets 250mg
MUCODYNE Tablets 500mg
MUCODYNE Fine Granules 50%
MUCODYNE DS 33.3%
MUCODYNE DS 50%
MUCODYNE Syrup 5%

(3) 名称の由来：Mucous (粘液) + Dynamic (流動化)、粘液を流動化する薬剤、つまり粘液の排泄を促進する薬剤を意味する。

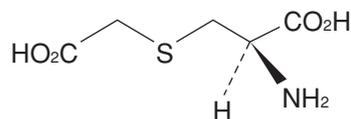
2. 一般名

(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)
carbocysteine (r-INN)

(3) ステム mucolytics, other than bromhexine derivatives：-cysteine (INN)

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)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別 名：S-CMC (S-carboxymethylcysteine)

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

本品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。

(2) 溶解性

本品は、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。

本品は希塩酸又は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

各湿度(60～100%の9段階)に保存する時、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℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=2.29$ $pK_{a2}=3.68$ $pK_{a3}=7.56$

(6) 分配係数

1-オクタノール/水系において0.0である。(pH 2.3～8.0、20℃)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-33.5～-36.5°(pH 6.0水溶液)

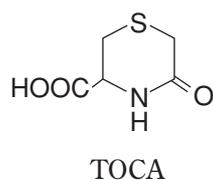
2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温 (4～30℃, 35～90%RH)	24ヵ月	無色びん密栓	変化なし
			無色びん開栓	
加温試験	40℃	6ヵ月	無色びん密栓	変化なし
			無色びん開栓	
加温・加湿試験	40℃, 80%RH	6ヵ月	無色びん密栓	変化なし
			無色びん開栓	
光線照射	5000 lx	6ヵ月	無色びん密栓	変化なし
			無色びん開栓	
溶液状態	1mg/mL水溶液 約100℃	10時間	アンプル密封	約50%の含量低下

(2) 強制分解による生成物

水溶液(約100℃)保存にて生成した主な分解物は3-チオモルフォリノン-5-カルボン酸(TOCA)である。



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(電位差滴定法)による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

販売名	ムコダイン錠250mg	ムコダイン錠500mg
成分・含量 (1錠中)	日局L-カルボシステイン250mg	日局L-カルボシステイン500mg
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
色調	白色	白色
外形	 直径：8.6mm 厚さ：4.5mm 質量：約280mg	 長径：15.1mm 短径：6.6mm 厚さ：5.7mm 質量：約561mg

販売名	ムコダイン細粒50%	ムコダインシロップ5%
成分・含量	日局L-カルボシステイン500mg (1g中)	日局L-カルボシステイン50mg (1mL中)
剤形	細粒剤	シロップ剤
色調	白色	褐色
pH	—	5.5～7.5
味	わずかに酸味がある	甘い
におい	なし	特異な芳香

販売名	ムコダインDS 33.3%	ムコダインDS 50%
成分・含量	日局L-カルボシステイン500mg (1.5g中)	日局L-カルボシステイン500mg (1.0g中)
剤形	ドライシロップ剤	ドライシロップ剤
色調	微赤白色～淡赤白色の微粒状	白色の微粒状
味	甘く酸味がある	—
におい	においはないか又は わずかに特異なにおい	—

(2) 製剤の物性

ムコダイン細粒50%

粒度分布(100ロットの平均値)

850 μ m残留 (日局, 18号ふるい)	500 μ m残留 (日局, 30号ふるい)	75 μ m残留 (日局, 200号ふるい)	75 μ m通過 (日局, 200号ふるい)
全量通過	0.3%	97.4%	2.3%

(3) 識別コード

ムコダイン錠250mg	KP-256
ムコダイン錠500mg	KP-777
ムコダイン細粒50%	KP-303 (包装シートのみ)
ムコダインDS 33.3%	KP-363 (包装シートのみ)
ムコダインDS 50%	KP-364 (包装シートのみ)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定なpH域等

ムコダインシロップ5% [pH: 5.5~7.5, 比重 d_{20}^{20} : 約1.16]

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

Ⅳ. 製剤に関する項目、1. 剤形、(1) 剤形の区別、規格及び性状を参照のこと。

(2) 添加物

製品名	添加物
ムコダイン錠250mg	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)、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース
ムコダイン錠500mg	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)、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク
ムコダイン細粒50%	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、白糖、乳糖水和物、サッカリンナトリウム水和物、ヒドロキシプロピルセルロース
ムコダインDS 33.3%	粉末還元麦芽糖水アメ、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、安息香酸ナトリウム、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ヒドロキシプロピルセルロース、赤色102号、香料
ムコダインDS 50%	粉末還元麦芽糖水アメ、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ヒドロキシプロピルセルロース、香料
ムコダインシロップ5%	D-ソルビトール、ソルビン酸、カラメル、香料、pH調整剤

(3) その他

該当しない

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

(1) ムコダイン錠250mg

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	6年	PTP ポリエチレン容器	変化なし
加速試験 加温・加湿	40℃、75% RH	6ヵ月		変化なし

(2) ムコダイネ錠500mg

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60% RH	48ヵ月	PTP ポリエチレン容器	変化なし
加速試験 加温・加湿	40℃、75% RH	6ヵ月		変化なし

(3) ムコダイネ細粒50%

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	6年	ポリエチレン容器 100g、分包1g	変化なし
加速試験 加温・加湿	40℃、75% RH	6ヵ月	ポリエチレン容器 (100g・500g)、分包1g	変化なし
苛酷試験	加温	50℃	ポリエチレン容器 100g、分包1g	変化なし
	光線照射	蛍光灯下 (5000～6000 lx)		

(4) ムコダイネDS33.3% (分包品及びバラ包装品)

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60% RH	36ヵ月	分包(120包/箱)※	変化なし
			ポリエチレン容器 (100g・500g)	
加速試験 加温・加湿	40℃、75% RH	6ヵ月	分包(120包/箱)※	変化なし
			ポリエチレン容器 (100g・500g)	

※分包：PETニウムフィルムにムコダイネDS 33.3% 1.5gを入れヒートシールをし、紙箱で包装

(5) ムコダイネDS50% (分包品及びバラ包装品)

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60% RH	6ヵ月 (継続中)	分包(120包/箱)※	変化なし
			ポリエチレン容器 (100g・500g)	
加速試験 加温・加湿	40℃、75% RH	6ヵ月	分包(120包/箱)※	変化なし
			ポリエチレン容器 (100g・500g)	

※分包：PETニウムフィルムにムコダイネDS 50% 1gを入れヒートシールをし、紙箱で包装

(6) ムコダインシロップ5%

試験名		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		室温	24ヵ月	褐色ガラス瓶	変化なし
加速試験	加温・加湿	40℃、75% RH	6ヵ月		6ヵ月後、約4% 含量低下を認めた
苛酷試験	加温	50℃	3ヵ月		2ヵ月後に約6%、 3ヵ月後に約8% の含量低下を認めた
	光線照射	蛍光灯下 (約6500 lx)	30日		変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 溶解後の安定性 (ムコダインDS33.3%)

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
懸濁液の 安定性試験	25℃、60% RH	21日間	B型投薬瓶*	変化なし
	5℃			

※試料はB型投薬瓶(容量60mL、ポリプロピレン製)にムコダインDS33.3% 7.5gを入れ、精製水を50mLとし、フタをして手で振とう分散して調製した。

(2) 溶解後の安定性 (ムコダインDS50%)

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
懸濁液の 安定性試験	25℃、60% RH	21日間	B型投薬瓶*	変化なし
	5℃			

※試料はB型投薬瓶(容量150mL、ポリプロピレン製)にムコダインDS 50% 約5gを入れ、精製水を50mLとし、フタをして手で振とう分散して調製した。

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

ムコダイン細粒50%、ムコダインDS 33.3%、ムコダインDS 50%、ムコダインシロップ5%の配合変化資料参照

7. 溶出性

溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率	条件
ムコダイン錠250mg	250mg	15分	80%以上	第2法(パドル法)、75rpm
ムコダイン錠500mg	500mg	30分	85%以上	第2法(パドル法)、75rpm
ムコダイン細粒50%	500mg/g	45分	70%以上	第2法(パドル法)、50rpm
ムコダインDS 50%	500mg/g	15分	85%以上	第2法(パドル法)、50rpm

ムコダイン錠250mg、ムコダイン錠500mg、ムコダイン細粒50%：

日本薬局方外医薬品規格 L-カルボシステイン錠、L-カルボシステイン細粒 溶出試験による。

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

(1) ムコダイン錠250mg、ムコダイン錠500mg

日本薬局方外医薬品規格 L-カルボシステイン錠 確認試験法による。

(2) ムコダイン細粒50%

- 1) ニンヒドリン試液による呈色反応(紫色)
- 2) 酢酸鉛(Ⅱ)紙による呈色反応(黒変)

(3) ムコダインDS 33.3%、ムコダインDS 50%

TLCによる確認

展開溶媒：1-ブタノール・水・酢酸(100)混液(3:1:1)

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定：展開した薄層板にニンヒドリンのアセトン溶液を噴霧した時、試料溶液及び標準溶液から得たスポットは紫色を呈し、それらの R_f 値は等しい。

(4) ムコダインシロップ5%

日本薬局方外医薬品規格 L-カルボシステインシロップ 確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) ムコダイン錠250mg、ムコダイン錠500mg

日本薬局方外医薬品規格 L-カルボシステイン錠 定量法による。

(2) ムコダイン細粒50%

HPLC法により定量する。

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：薄めたトリフルオロ酢酸(1→1000)

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：240nm)

(3) ムコダインDS 33.3%、ムコダインDS 50%

HPLC法により定量する。

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：1-オクタスルホン酸ナトリウム/アセトニトリル

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：240nm)

(4) ムコダインシロップ5%

日本薬局方外医薬品規格 L-カルボシステインシロップ 定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

カルボシステイン合成の過程でL-シスチンの混入の可能性はある。

また、ムコダインシロップ5%では、分解物として3-チオモルフォリノン-5-カルボン酸(TOCA)が考えられる。TOCAとカルボシステインは可逆的な変化である。

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

(1) ムコダイン錠250mg、ムコダイン錠500mg、ムコダイン細粒50%

- 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) ムコダインDS 33.3%、ムコダインDS 50%

- <成人>
- 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
- <小児>
- 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
 - 滲出性中耳炎の排液

(3) ムコダインシロップ5%

- 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
- 滲出性中耳炎の排液

2. 用法及び用量

(1) ムコダイン錠250mg、ムコダイン錠500mg、ムコダイン細粒50%

カルボシステインとして、通常成人1回500mg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。
剤形別の用量は次の通りです。

剤形	1回量	投与回数
ムコダイン錠250mg	2錠	1日3回 経口投与
ムコダイン錠500mg	1錠	
ムコダイン細粒50%	1g	

(2) ムコダインDS 33.3%

- <成人>
通常、成人にカルボシステインとして1回500mg(本剤1.5g)を用時懸濁し、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。
- <小児>
通常、幼・小児にカルボシステインとして体重kg当たり1回10mg(本剤30mg)を用時懸濁し、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) ムコダインDS 50%

<成人>

通常、成人にカルボシステインとして1回500mg(本剤1.0g)を用時懸濁し、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。

<小児>

通常、幼・小児にカルボシステインとして体重kg当たり1回10mg(本剤0.02g)を用時懸濁し、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。

(4) ムコダインシロップ5%

通常、幼・小児に、体重kg当り、カルボシステインとして1日30mg(本剤0.6mL)を3回に分割して経口投与する。

なお、年齢、体重、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)

該当しない

(2) 臨床効果

二重盲検比較試験を含む臨床試験(成人978例、幼・小児578例)について評価した成績の概要は次のとおりである。

1) 成人

気管支喘息、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核及び慢性副鼻腔炎を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

疾患名	有効率(%)	有効以上	やや有効以上
上気道炎		62.4 (58/93)	92.5 (86/93)
急性気管支炎		71.9 (105/146)	94.5 (138/146)
気管支喘息		51.6 (47/91)	86.8 (79/91)
慢性気管支炎		40.1 (83/207)	75.8 (157/207)
気管支拡張症		51.9 (40/77)	77.9 (60/77)
肺結核		29.5 (23/78)	69.2 (54/78)
慢性副鼻腔炎		46.9 (134/286)	93.0 (266/286)

2) 幼・小児

急性気管支炎、気管支喘息、滲出性中耳炎を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

疾患名	有効率(%)	有効以上	やや有効以上
上気道炎		76.2 (48/63)	82.5 (52/63)
急性気管支炎		67.0 (59/88)	88.6 (78/88)
気管支喘息		64.1 (93/145)	83.4 (121/145)
慢性副鼻腔炎		56.8 (63/111)	90.1 (100/111)
滲出性中耳炎		52.4 (89/170)	74.1 (126/170)

(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

A：呼吸器疾患の去痰に関する試験

① プラセボ錠との二重盲検比較試験¹⁾

対象疾患：慢性呼吸器疾患患者（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）で、喀痰喀出困難を訴える患者250例

対 照 薬：プラセボ錠

用法・用量：ムコダイン錠250mg1回2錠を1日3回服用

投与期間：2週間

結 果：軽度改善以上を有効とした場合の有効率は、ムコダイン群72.0%（59例/82例）、プラセボ群48.8%（42例/86例）であり、ムコダイン群はプラセボ群に比べ、有意に改善された（ $p < 0.01$ ）。

痰の切れの改善度はムコダイン群58.5%（48例/82例）、プラセボ群40.7%（35例/86例）であり、ムコダイン群はプラセボ群に比べ、有意に改善された（ $p < 0.01$ ）。また、痰の回数、咳の頻度、咳の強さにおいてもムコダイン群はプラセボ群に比べ、有意に改善された（ $p < 0.05$ ）。

副 作 用：ムコダイン群12.0%（11例/92例）、プラセボ群9.0%（8例/89例）であり、有意差は認められなかった。ムコダイン群の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。プラセボ群では消化器症状のみであった。

[伊藤和彦, 他, 臨床と研究, 57(4), 1296(1980).]

② プラセボシロップとの二重盲検比較試験²⁾

対象疾患：咳、痰を伴う気管支喘息、急性気管支炎などの小児呼吸器疾患患者140例

対 照 薬：プラセボシロップ

用法・用量：ムコダインシロップ(2%)を、カルボシステインとして30mg/kg/日を3～4回に分割投与(2%シロップは1990.2.21に発売中止)

投与期間：7日間

結 果：軽度改善以上を有効とする有効率はムコダイン群80.6%（54例/67例）、プラセボ群63.0%（46例/73例）であり、ムコダイン群はプラセボ群に比べ有意に改善された（ $p < 0.05$ ）。

また、痰の切れの難易度及び喘鳴で、ムコダイン群はプラセボ群に比べ有意に改善された（ $p < 0.05$ ）。

副 作 用：なし

[中山喜弘, 他, 小児科臨床, 30(10), 1823(1977).]

B: 滲出性中耳炎の排液に関する試験

① プラセボシロップとの二重盲検比較試験³⁾

対象疾患：小児滲出性中耳炎患者214例

対照薬：プラセボシロップ

用法・用量：カルボシステインとして約30mg（ムコダインシロップ5%、約0.6mL）/kg/日を3回に分割投与

投与期間：4週間

結果：軽度改善以上の改善率はムコダイン群79.8%（83例/104例）、プラセボ群58.2%（64例/110例）であり、ムコダイン群はプラセボ群に比べ、有意に改善された（ $p < 0.01$ ）。また、貯留液の量、性状、標準純音聴力及びティンパノグラムにおいてムコダイン群はプラセボ群に比べ有意に改善された（ $p < 0.01$ 又は $p < 0.05$ ）。

副作用：ムコダイン群2.5%（3例/121例）：嘔吐2例、湿疹1例

プラセボ群1.6%（2例/122例）：蕁麻疹1例、発疹1例

[熊沢忠躬, 他, 耳鼻咽喉科展望, 30(6), 719(1987).]

C: 慢性副鼻腔炎に関する試験

① 二重盲検比較試験⁴⁾

慢性副鼻腔炎患者242例を対象に、ムコダイン錠250mg 1回2錠、1日3回、4週間投与による多施設二重盲検比較試験を実施したところ、本剤の有用性が確認された。

ムコダイン群の副作用は1.5%（2例/134例）、嘔吐1例、口渇感1例であった。

[馬場駿吉, 他, 耳鼻, 34(1), 33(1988).]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

① 慢性副鼻腔炎患者での鼻粘膜粘液線毛輸送機能の検討⁵⁾

慢性副鼻腔炎患者（17～75歳の27例）を対象として、カルボシステイン1500mg/日を4週間連続経口投与し、サッカリン法を用い、鼻粘膜粘液線毛輸送機能を測定した。その結果、カルボシステインは低下した鼻粘膜粘液線毛輸送機能を改善することが認められた。

[間島雄一, 他, 耳鼻臨床, 80(8), 1313(1987).]

② 小児滲出性中耳炎患者での耳管の線毛性排泄機能の検討⁶⁾

小児滲出性中耳炎患者（鼓膜換気チューブ留置術を施行した4～14歳の52例）に対して、サッカリンを使用して耳管の線毛性排泄機能検査を実施した。

52例中38例にカルボシステインを1日30mg/kg投与（原則として4週間）し、投与前後のサッカリン時間を測定した。

14例は非投与群として、初回測定後1ヵ月に再度検査を施行し、カルボシステイン投与群と比較した。カルボシステイン投与群では明らかにサッカリン時間の改善が認められ、投与期間が長期に及ぶほど効果が明らかで、耳管の線毛性排泄機能の改善に有用であった。

[三谷幸恵, 他, 耳鼻咽喉科展望, 39(1), 69(1996).]

(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

該当資料なし

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

アンブロキシール、ブロムヘキシン、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、フドステイン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

気道、鼻腔、副鼻腔及び中耳の上皮粘膜、粘液腺などに作用

2) 作用機序

気道、鼻腔、副鼻腔及び中耳の上皮粘膜は、線毛細胞で覆われており、その粘液線毛システムは、異物や粘液の排泄に重要な働きを担っている。カルボシステインは、粘液の構成成分のバランスを改善し、障害された粘膜上皮を正常化することにより粘液線毛輸送能を改善し、喀痰の喀出、慢性副鼻腔炎の鼻汁の排泄、滲出性中耳炎の中耳貯留液の排泄を促進する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 気道に対する作用

① 粘液構成成分調整作用

慢性気管支炎患者にカルボシステインを投与すると、喀痰の構成成分であるシアル酸、フコースの構成比が、健康成人の気道粘液の構成比に近いところまで回復することが認められた⁷⁾。

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する。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) 生成の増加を抑制する(ラット)⁸⁾。

② 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⁹⁾。

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)¹⁰⁾。

③ 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する(ラット)^{10), 11)}。

fMLPにより刺激したヒト好中球の活性化を抑制する¹²⁾。

④ 粘膜正常化作用

慢性気管支炎患者にカルボシステインを投与し、投与前後に気管支ファイバースコープにて粘膜生検を行い、走査型電子顕微鏡にて粘膜上皮を観察したところ、障害された気道粘膜の線毛細胞が修復されることが認められた¹³⁾。

2) 副鼻腔に対する作用

① 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⁵⁾。

② 粘膜正常化作用

エンドトキシンにより副鼻腔炎を作成した家兎にカルボシステイン 100, 200mg/kg/日を2週間経口投与した結果、肉眼、光学顕微鏡、電子顕微鏡による観察で副鼻腔粘膜を修復することが認められた¹⁴⁾。

また、亜硫酸ガスを吸入させ副鼻腔炎を作成した家兎に、亜硫酸ガス吸入中あるいは吸入後にカルボシステイン 200mg/kg/日を経口投与した結果、線毛運動の低下を抑制し、また、線毛運動を回復させることが認められた¹⁵⁾。

3) 中耳に対する作用

① 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⁶⁾。

② 粘膜正常化作用

二酸化窒素ガスを吸入させ、滲出性中耳炎を作成したモルモットにカルボシステイン100, 200mg/kg/日投与し、中耳粘膜を走査型及び透過型電子顕微鏡で観察した結果、粘膜の障害を軽減し修復を促進することが認められた¹⁶⁾。

また、亜硫酸ガスを吸入させ、滲出性中耳炎を作成した家兎に、亜硫酸ガス吸入中あるいは吸入後にカルボシステイン200mg/kg/日を経口投与した結果、線毛運動の低下を抑制し、また、線毛運動を回復させることが認められた¹⁷⁾。

③ 中耳貯留液排泄促進作用

二酸化窒素ガスを吸入させ、滲出性中耳炎を作成したモルモットにカルボシステイン100, 200mg/kg/日投与し、中耳の貯留液の存在を観察した。カルボシステイン投与群では、貯留率が減少することが認められた¹⁶⁾。

また、亜硫酸ガスを吸入させ、滲出性中耳炎を作成した家兎に、亜硫酸ガス吸入中あるいは吸入後にカルボシステイン200mg/kg/日を経口投与した結果、中耳の貯留液の排泄を促進させることが認められた¹⁷⁾。

④ 炎症抑制作用

滲出性中耳炎モデル(モルモット)において好中球の活性酸素産生能を抑制する¹⁸⁾。

(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

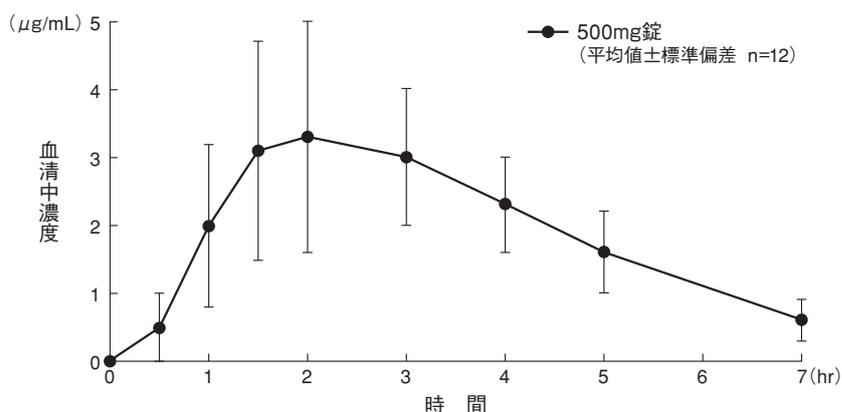
(2) 最高血中濃度到達時間

Ⅶ. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推移・測定法、(3) 臨床試験で確認された血中濃度、1) 各種薬剤のヒトにおける単回投与を参照のこと。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 各種薬剤のヒトにおける単回投与

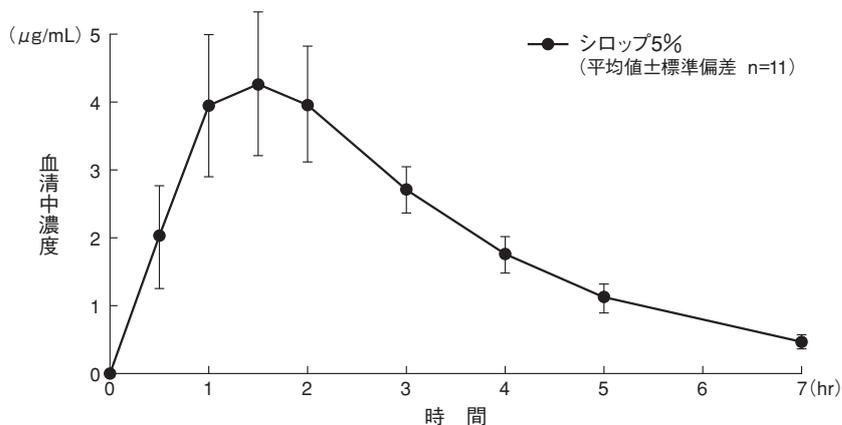
健康成人男子にカルボシステインとして500mgを単回投与したとき、血中濃度は下図の如く推移した^{19)~24)}。



健康成人におけるムコダイン錠500mg投与時の血清中濃度推移

ムコダイン錠250mg、500mg、細粒50% (各500mg) の薬物速度論的パラメータ

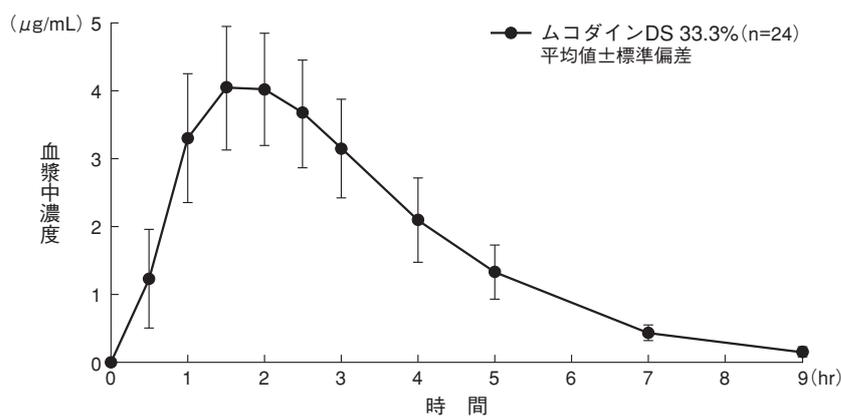
	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	AUC _{0→7} (μg·hr/mL)	Kel (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)
ムコダイン錠250mg	2.2	4.8	16.5	0.45	1.6
ムコダイン錠500mg	2.3	3.8	13.6	0.49	1.6
ムコダイン細粒50%	1.8	4.9	15.9	0.50	1.4



健康成人におけるムコダインシロップ5% (500mg) 投与時の血清中濃度推移

ムコダインシロップ5%の薬物速度論的パラメータ

	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	AUC _{0→7} (μg·hr/mL)	Kel (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)
ムコダインシロップ5%	1.5	4.3	14.7	0.44	1.6

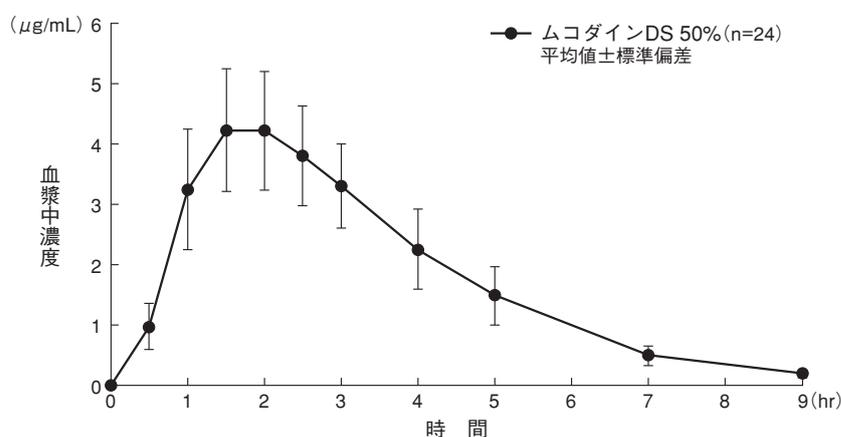


健康成人におけるムコダインDS 33.3% (500mg) 投与時の血漿中濃度推移

ムコダインDS 33.3%の薬物速度論的パラメータ

	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0→9} (µg·hr/mL)	Kel (hr ⁻¹)
ムコダインDS 33.3%	1.8±0.4	4.26±0.88	1.30±0.14	15.7±2.76	0.539±0.0522

(平均値±標準偏差)



健康成人におけるムコダインDS 50% (500mg) 投与時の血漿中濃度推移

ムコダインDS 50%の薬物速度論的パラメータ

	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0→9} (µg·hr/mL)	Kel (hr ⁻¹)
ムコダインDS 50%	1.8±0.4	4.41±0.987	1.36±0.13	16.4±3.34	0.515±0.0485

(平均値±標準偏差)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当しない

(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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推移・測定法、(3) 臨床試験で確認された血中濃度、1) 各種薬剤のヒトにおける単回投与を参照のこと。

(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

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²⁵⁾。

3. 吸収

吸収率(外国)：健康成人2例に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²⁶⁾。

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

[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、甲状腺及び脾で高く、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時間以後の消長はいずれの組織も血液と同様であった。

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。

また、妊娠ラットでは1時間後に母体血液の0.1%の濃度が胎児及び羊水に認められ、胎盤関門を通過することが認められた²⁷⁾。

(1) 血液—脳関門通過性

上記[参考]の項参照

(2) 血液—胎盤関門通過性

上記[参考]の項参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[参考]

哺育中ラットに¹⁴C-カルボシステインを50mg/kgの用量で単回経口投与したときの血漿及び乳汁中放射能濃度を測定した結果、血漿中放射能濃度は投与後1時間に最高濃度(32.57 $\mu\text{g eq./mL}$)となった後、速やかに低下して投与後4時間には4.93 $\mu\text{g eq./mL}$ となった。その後はやや緩やかに低下し、投与後24及び48時間にはそれぞれ0.30及び0.09 $\mu\text{g eq./mL}$ となった。乳汁中放射能濃度は投与後4時間に最高濃度(8.89 $\mu\text{g eq./mL}$)となった後、やや緩やかに低下し、投与後24及び48時間にはそれぞれ1.49及び0.46 $\mu\text{g eq./mL}$ となった。また、乳汁中放射能の消失半減期(11.1時間)は血漿(10.1時間)とほぼ同程度であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

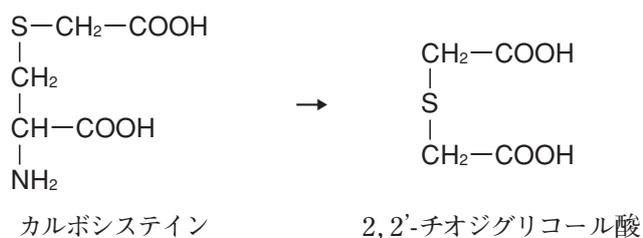
(5) その他の組織への移行性

4. 分布 [参考] の項参照

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (外国)

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²⁸⁾。



(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

尿中

(2) 排泄率 (外国)

健康成人2例に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²⁶⁾。

(3) 排泄速度

Ⅶ. 薬物動態に関する項目、6.排泄、(2)排泄率を参照のこと。

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

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

[解説]

一般的な注意事項として記載した。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、過敏症をおこす可能性があることから、投与しないこと。

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。]

[解説]

(1) 国内においてムコダインを投与された患者で、肝機能異常(悪化)が発現した症例が報告されたため記載した。

(2) 外国においてメチルシステインのエアロゾル製剤で心不全の患者2例に悪影響を及ぼしたとの報告がある²⁹⁾ため慎重投与とした。

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

総症例11,066例中、101例(0.91%)に副作用が認められ、主な副作用は食欲不振27例(0.24%)、下痢19例(0.17%)、腹痛15例(0.14%)、発疹11例(0.10%)であった。

(ムコダインDS50%の剤型追加承認時)

本項の副作用は、ムコダイン錠250mg、錠500mg、細粒50%、K10、シロップ2%、シロップ5%、DS 33.3%、DS 50%を合わせた集計である。

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

[解説]

- 1) 国内において本剤を投与された患者で、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) を発現した症例が報告されたため記載した。
- 2) 国内において本剤を投与された患者で、肝機能障害、黄疸を発現した症例が報告されたため記載した。
- 3) 国内において本剤を投与された患者で、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、ショックを発症した症例が集積されたため記載した。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	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		掻痒感	

注) 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
項目別副作用発現率及び臨床検査値異常

総症例数	11,066例
副作用発現例数	101例 (0.91%)

副作用の種類		発現件数	発現率 (%)
皮膚付属器障害	紅斑性発疹	1	0.01
	湿疹	5	0.05
	蕁麻疹	1	0.01
	掻痒	5	0.05
	発疹	11	0.10
胃腸系障害	胃腸障害	1	0.01
	嘔気	7	0.06
	嘔吐	5	0.05
	下痢	19	0.17
	口渇	6	0.05
	食欲不振	27	0.24
	腹痛	15	0.14
	鼓腸放屁	2	0.02
	舌苔	1	0.01
呼吸器系障害	咳の増悪	1	0.01
	鼻漏亢進	1	0.01
	鼻出血	1	0.01
その他	動悸	1	0.01
	傾眠	1	0.01
	頭痛	2	0.02
	全身の圧迫感	1	0.01

臨床検査値の異常変動は総ビリルビン上昇2件、ALT (GPT) の上昇、好中球増加、リンパ球減少各1件が認められた。

(ムコダイン錠250mg、錠500mg、細粒50%、K10、シロップ2%・5%、DS 33.3%・50%の承認時のデータ及び使用成績調査を含む)

(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

○ムコダイン錠250mg

性別、年齢別、基礎疾患別などでは副作用発現率に差は認められなかった。

使用期間別では7日以下 [18/1697 (1.06%)] が8日以上 [17/3514 (0.48%)] に比べ有意に発現率が高かった。

合併症別では、あり [24/2061 (1.16%)] が、なし [12/3174 (0.38%)] に比べ有意 ($p < 0.01$) に高かった。

(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

[解説]

発疹等の過敏症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ため減量するなど注意すること。

[解説]

一般的な注意事項として記載した。

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。]

[解説]

臨床試験で妊婦への投与に関する安全性は確立していないため記載した。

動物実験において本剤の生殖に及ぼす影響、催奇形性は認められていない^{30),31)}。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目、2. 毒性試験、(3) 生殖発生毒性試験を参照のこと。

11. 小児等への投与

該当しない。

小児投与量については、Ⅴ. 治療に関する項目、2. 用法及び用量を参照のこと。

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

ムコダイン錠250mg、ムコダイン錠500mg

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。]

[解説]

PTP包装の薬剤の誤飲防止に必要なかつ重要な一般的事項を記載した。

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)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

① 催眠時間に対する作用

マウスにカルボシステイン 500mg/kg を経口投与し、30分後にヘキシバルビタール 50mg/kg を腹腔内投与したが睡眠延長作用は認められなかった³²⁾。同様にカルボシステイン 500mg/kg を経口投与し、ペントバルビタール 45mg/kg を腹腔内投与したが、催眠時間に変化は認められなかった。

② 正常体温に対する作用

マウスにカルボシステイン 500mg/kg を経口投与し、4時間ないし5時間まで経時的に体温を測定したが影響は認められなかった³²⁾。

③ 鎮痛作用

雄マウスにカルボシステイン 500mg/kg を経口投与し、圧刺激法で反応を観察した結果、80分間の測定時間内に疼痛閾値の上昇は認められなかった³²⁾。

2) 呼吸、心拍数に対する作用

カルボシステイン 25, 50, 100mg/kg 静注において、麻酔下イヌの呼吸、心拍数にはほとんど影響は認められなかった³²⁾。

3) 自律神経系に対する作用

頸動脈閉塞、迷走神経刺激、又はアドレナリン、ノルアドレナリン、アセチルコリン、イソプレナリンの注射によって生じる麻酔ビーグル犬の頸動脈圧の変化に対するカルボシステイン (25, 50mg/kg 静注) の作用を調べた結果、これらの処置によって生じる血圧の変化に影響を与えず、自律神経には作用しないと判断された。

4) 平滑筋に対する影響

カルボシステイン 10^{-3} M の高濃度でも、雄モルモットの摘出回腸の自動運動に影響を与えず、また、アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによる収縮に対しても影響を与えなかった³²⁾。

(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^{33), 34)}

動物種・性		投与経路	LD ₅₀ : mg/kg		
			経口	皮下	腹腔内
マウス	♂		8400	9000	2980
	♀		8400	9100	3600
ラット	♂		> 15000	10600	7800
	♀		> 15000	10300	7800

(Litchfield-Wilcoxon法、7日間観察)

(2) 反復投与毒性試験

- 1) ラット(♂、♀)にカルボシステイン187.5、375、750及び1500mg/kgを1ヵ月間経口投与した結果、無毒性量は375mg/kgであった³⁴⁾。
- 2) ラット(♂、♀)にカルボシステイン87.5、175、350及び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³⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前・妊娠初期、胎児器官形成期³⁰⁾、周産期及び授乳期^{30)、35)}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、死亡胎児数、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、胎児に何ら影響を与えず、骨格形成にも異常を認めなかった³¹⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 発癌性試験

マウス(♂、♀)にカルボシステイン200、600、1200mg/kgを18ヵ月間連続経口投与し、発癌性を検討した結果、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

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

商品名	使用期限	根拠
ムコダイン錠250mg	製造の翌月より5年	安定性試験結果に基づく
ムコダイン錠500mg	製造の翌月より3年	
ムコダイン細粒50%	製造の翌月より5年	
ムコダインDS 33.3%	製造の翌月より3年	
ムコダインDS 50%	製造の翌月より3年	
ムコダインシロップ5%	製造の翌月より2年	

3. 貯法・保存条件

ムコダイン錠250mg、錠500mg、細粒50%、DS 33.3%、DS 50%：室温保存

ムコダインシロップ5%：室温保存、開栓後は汚染防止のため、使用の都度必ず密栓し冷所に保存すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、14. 適用上の注意を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

商品名	包装	
ムコダイン錠250mg	PTP包装	100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)、2,100錠(21錠×100)、3,000錠(10錠×300)
	バラ包装	500錠
ムコダイン錠500mg	PTP包装	100錠(10錠×10)、630錠(21錠×30)、1,000錠(10錠×100)、2,100錠(21錠×100)
	バラ包装	500錠
ムコダイン細粒50%	分包包装	1g×120包(3包×40)、1g×600包(3包×200)、1g×1,200包(3包×400)
	バラ包装	500g
ムコダインDS 33.3%	分包包装	1.5g×120包
	バラ包装	100g、500g
ムコダインDS 50%	分包包装	1.0g×120包
	バラ包装	100g、500g
ムコダインシロップ5%	瓶入包装	500mL×1本、500mL×10本

7. 容器の材質

商品名	包装形態	包装材料	包装材質
ムコダイン錠250mg ムコダイン錠500mg	PTP包装	シート	ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		内袋	ポリエチレン、セロハン
	バラ包装	瓶	ポリエチレン
		パッキン キャップ	ポリエチレン ポリエチレン
ムコダイン細粒50%	分包包装	分包	ポリエチレン、セロハン
	バラ包装	瓶	ポリエチレン
		中栓	ポリエチレン
		パッキン キャップ	ポリエチレン、ポリプロピレン ポリプロピレン
ムコダインDS 33.3%	分包包装	分包	アルミ箔、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート
	バラ包装	瓶	ポリエチレン
		中栓	ポリエチレン
		パッキン キャップ	ポリエチレン、ポリプロピレン ポリプロピレン
ムコダインDS 50%	分包包装	分包	アルミ箔、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート
	バラ包装	瓶	ポリエチレン
		中栓	ポリエチレン
		パッキン キャップ	ポリエチレン、ポリプロピレン ポリプロピレン
ムコダインシロップ5%	瓶入り包装	ボトル	褐色ガラス
		中栓	ポリエチレン
		キャップ	ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：アンブロキシソール、ブロムヘキシン、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、
フドステイン等

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

商品名	承認年月日	承認番号
ムコダイン錠250mg (旧販売名「ムコダイン錠」)	2001年3月9日 (1980年10月25日)	21300AMZ00187000 ((55AM) 1585)
ムコダイン錠500mg	1996年3月7日	20800AMZ00187000
ムコダイン細粒50% (旧販売名「ムコダイン細粒」)	2008年3月13日 (1986年10月29日)	22000AMX00665000 ((61AM) 4413)
ムコダインDS 33.3% (旧販売名「ムコダインDS」)	2008年2月28日 (2001年3月14日)	22000AMX00207000 (21300AMZ00203000)
ムコダインDS 50%	2010年1月15日	22200AMX00052000
ムコダインシロップ5%	1987年5月29日	16200AMZ00870000

○「ムコダイン細粒」及び「ムコダインDS」は、「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について(平成16年6月2日付 薬食発0602009号)」に基づき、2008年6月「ムコダイン細粒50%」、「ムコダインDS 33.3%」と販売名を変更した。

11. 薬価基準収載年月日

商 品 名	薬価基準収載年月日
ムコダイン錠250mg (旧販売名「ムコダイン錠」)	2001年 7月 6日 (1980年12月25日)
ムコダイン錠500mg	1996年 7月 5日
ムコダイン細粒50% (旧販売名「ムコダイン細粒」)	2008年 6月20日 (1987年10月 1日)
ムコダインDS 33.3% (旧販売名「ムコダインDS」)	2008年 6月20日 (2001年 7月 6日)
ムコダインDS 50%	2010年 5月28日
ムコダインシロップ5%	1987年10月 1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

(1) 効能又は効果追加年月日及びその内容

- 1) 慢性副鼻腔炎の排膿 : 1988年11月30日 「ムコダイン錠250mg」、「ムコダイン細粒50%」、
「ムコダインシロップ5%」
- 2) 滲出性中耳炎の排液 : 1988年11月30日 「ムコダインシロップ5%」
- 3) 小児適用の追加 : 2003年 1月22日 「ムコダインDS 33.3%」

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日(ムコダイン錠250mg) : 1988年1月4日

内 容 : カテゴリー1

14. 再審査期間

6年間 : 1980年10月25日～1986年10月24日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)における「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

商 品 名	HOT番号(9桁)	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
ムコダイン錠250mg	103835401	2233002F1174	610453119
ムコダイン錠500mg	103841501	2233002F2022	610407447
ムコダイン細粒50% (旧販売名「ムコダイン細粒」)	103826201 (〃)	2233002C1062 (2233002C1020)	620007112 (612220507)
ムコダインDS 33.3% (旧販売名「ムコダインDS」)	114065101 (〃)	2233002R1030 (2233002R1022)	620007113 (610453120)
ムコダインDS 50%	119899701	2233002R2029	621989901
ムコダインシロップ5%	103843901	2233002Q1035	612220508

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 伊藤和彦, 他, 臨床と研究, 57 (4), 1296 (1980).
- 2) 中山喜弘, 他, 小児科臨床, 30 (10), 1823 (1977).
- 3) 熊沢忠躬, 他, 耳鼻咽喉科展望, 30 (6), 719 (1987).
- 4) 馬場駿吉, 他, 耳鼻, 34 (1), 33 (1988).
- 5) 間島雄一, 他, 耳鼻臨床, 80 (8), 1313 (1987).
- 6) 三谷幸恵, 他, 耳鼻咽喉科展望, 39 (1), 69 (1996).
- 7) 安岡 劭, 他, 気管支学, 8 (3), 312 (1986).
- 8) Ishibashi Y., et al., Eur. J. Pharmacol., 487, 7 (2004).
- 9) Miskovits G., et al., Forum. Ser. R. Soc. Med., 5, 1 (1982).
- 10) Sueyoshi S., et al., Int. Arch. Allergy Immunol., 134, 273 (2004).
- 11) 石橋祐二, 他, 日本呼吸器学会雑誌, 39, 17 (2001).
- 12) Ishii Y., et al., Eur. J. Pharmacol., 449, 183 (2002).
- 13) 荻原正雄, 他, 気管支学, 4 (3), 235 (1982).
- 14) 前山拓夫, 他, 耳鼻咽喉科展望, 29 (補6), 447 (1986).
- 15) 大橋淑宏, 他, 日本耳鼻咽喉科学会会報, 88, 1056 (1985).
- 16) 大橋淑宏, 他, 日本耳鼻咽喉科学会会報, 91, 71 (1988).
- 17) 大橋淑宏, 他, 日本耳鼻咽喉科学会会報, 88, 1051 (1985).
- 18) 太神尚士, 他, 耳鼻咽喉科免疫アレルギー, 19, 158 (2001).
- 19) 上條信二, L-カルボシステイン錠250mgの生物学的同等性試験 (社内資料).
- 20) 今井 淳, L-カルボシステイン錠500mgの生物学的同等性試験 (社内資料).
- 21) 上條信二, L-カルボシステイン細粒50%の生物学的同等性試験 (社内資料).
- 22) 上條信二, L-カルボシステインシロップ5%の生物学的同等性試験 (社内資料).
- 23) 前田 彰, L-カルボシステインDS 33.3%の生物学的同等性試験 (社内資料).
- 24) 藤田雅巳, L-カルボシステインDS 50%の生物学的同等性試験 (社内資料).
- 25) 石川哲久, 他, L-カルボシステインの血清タンパク結合率の測定 (社内資料).
- 26) Waring R. H., et al., Drug Met. Disposition, 10 (1), 61 (1982).
- 27) 入倉 勉, 他, 医薬品研究, 8 (2), 191 (1977).
- 28) Lennox B. T., et al., Xenobiotica, 8 (10), 621, 1978.
- 29) Von A. Erlach, Wiener Medizinische Wochenschrift, 111 (39), 628 (1961).
- 30) 伊藤隆太, 他, 東邦医会誌, 24 (4), 652 (1977).
- 31) 伊藤隆太, 他, 東邦医会誌, 24 (4), 663 (1977).
- 32) 柳浦才三, 他, 応用薬理, 12 (5), 777 (1976).
- 33) 杉本 勉, L-カルボシステインのマウスによる急性毒性試験 (社内資料).
- 34) 北川晴雄, 他, 応用薬理, 14 (4), 567 (1977).
- 35) 川畑 司, 他, 基礎と臨床, 13 (4), 1311 (1979).

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	製品名
フランス	RHINATHIOL
スイス	RHINATHIOL
ドイツ	TRANSBRONCHIN
イギリス	MUCODYNE
スペイン	ACTITHIOL
イタリア	LISOMUCIL
フィンランド	REODYN
アルゼンチン	MUCOLITIC
メキシコ	MUCOLIN

(Index Nominum : International Drug Directory 19th edition, 2007による)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

なし

情報提供サービスのご案内

弊社製品の情報を電話、インターネットによりお届けしております。
弊社製品についてお知りになりたい事などございましたら、お気軽にご利用ください。

● 製品に関するお問い合わせ・ご意見

弊社製品に関するお問い合わせ、ご意見等はお電話でのお問い合わせのみとなります。
下記の窓口までご連絡ください。

電話 **0120-409341** または **03-3293-3412**

FAX **03-3293-3475**

受付時間 9:00～17:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)

担当部署 くすり情報センター

● キョーリン製薬ホームページ

弊社ホームページの「医療用医薬品情報」に添付文書、インタビューフォーム、剤形写真などの製品情報を掲載しております。下記アドレスにアクセスしてください。

URL **<http://www.kyorin-pharm.co.jp/>**

<掲載情報>

●医療用医薬品情報

添付文書、くすりのしおり、インタビューフォーム、
剤形写真、規制区分 など

●添付文書等改訂情報

●新発売製品情報

●新薬開発情報

製造販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

