

# 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

気道分泌細胞正常化剤

日本薬局方 フドステイン錠

フドステイン内用液

**クリアナール<sup>®</sup>錠 200mg**

**クリアナール<sup>®</sup>内用液 8%**

**Cleanal<sup>®</sup> TABLETS, ORAL SOLUTION 8%**

剤形	クリアナール錠 200mg：フィルムコーティング錠 クリアナール内用液 8%：内用液	
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	クリアナール錠 200mg：1錠中フドステイン 200mg 含有 クリアナール内用液 8%：1mL 中フドステイン 80mg (8w/v%) 含有	
一般名	和名：フドステイン 洋名：fudosteine	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	錠 200mg	製造販売承認年月日：2001年10月2日 薬価基準収載年月日：2001年12月7日 発売年月日：2001年12月17日
	内用液 8%	製造販売承認年月日：2004年2月27日 薬価基準収載年月日：2004年6月25日 発売年月日：2004年7月6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	錠 200mg	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
	内用液 8%	販売：田辺三菱製薬株式会社 製造販売元：同仁医薬化工株式会社
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土，日，祝日，会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.mt-pharma.co.jp/">https://medical.mt-pharma.co.jp/</a>	

本IFは2015年4月改訂の電子化された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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<https://www.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、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 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 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、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	6	VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 開発の経緯	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	22
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	24
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	26
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	26
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	26
5. 化学名（命名法）	7	5. 代謝	27
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	7	6. 排泄	28
7. CAS 登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	30
III. 有効成分に関する項目	9	8. 透析等による除去率	30
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	1. 警告内容とその理由	31
3. 有効成分の確認試験法	10	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	31
4. 有効成分の定量法	10	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	31
IV. 製剤に関する項目	11	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	31
1. 剤形	11	5. 慎重投与内容とその理由	31
2. 製剤の組成	11	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	12	7. 相互作用	31
4. 製剤の各種条件下における安定性	12	8. 副作用	32
5. 調製法及び溶解後の安定性	13	9. 高齢者への投与	35
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	13	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	35
7. 溶出性	13	11. 小児等への投与	36
8. 生物学的試験法	13	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	13. 過量投与	36
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	14. 適用上の注意	36
11. 力価	14	15. その他の注意	36
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	16. その他	36
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15	IX. 非臨床試験に関する項目	37
14. その他	15	1. 薬理試験	37
V. 治療に関する項目	16	2. 毒性試験	38
1. 効能又は効果	16		
2. 用法及び用量	16		
3. 臨床成績	16		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	41
1. 規制区分.....	41
2. 有効期間又は使用期限.....	41
3. 貯法・保存条件.....	41
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	41
5. 承認条件等.....	41
6. 包装.....	41
7. 容器の材質.....	41
8. 同一成分・同効薬.....	42
9. 国際誕生年月日.....	42
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	42
11. 薬価基準収載年月日.....	42
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.....	42
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....	42
14. 再審査期間.....	42
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	42
16. 各種コード.....	43
17. 保険給付上の注意.....	43
<b>X I. 文献</b> .....	44
1. 引用文献.....	44
2. その他の参考文献.....	44
<b>X II. 参考資料</b> .....	45
1. 主な外国での発売状況.....	45
2. 海外における臨床支援情報.....	45
<b>X III. 備考</b> .....	46
その他の関連資料.....	46

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

フドステインは、1988年エスエス製薬（株）において創製されたシステインを基本骨格とする新しい去痰剤で、非臨床試験においてL-カルボシステインに劣らない気道粘液と粘膜の正常状態への修復作用が認められている。フドステイン錠の臨床応用を目的とした開発は、当初、1990年よりエスエス製薬（株）と同仁医薬化工（株）により開始され、その後、1995年9月より吉富製薬（株）（現：田辺三菱製薬（株））が本剤の開発に参画し、臨床開発が進められた。慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅱ相試験、第Ⅲ相二重盲検群間比較試験、長期投与試験等の結果、去痰剤としての有効性、安全性が確認された。この結果をふまえ、「気管支喘息、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、肺気腫、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎」における去痰を効能・効果として1999年10月に承認申請を行い、2001年10月に承認を取得し、発売するに至った。

また、フドステインの適用となる慢性呼吸器疾患（気管支喘息、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、肺気腫、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎）では、比較的高齢者が多いため、高齢者や固形剤形の嚥下困難な患者にも服用しやすいように内用液剤として開発し、2004年2月に承認を取得、発売するに至った。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 初めての気道分泌細胞正常化剤であり、「気道上皮杯細胞の過形成抑制作用」を示す（ラット）。
- 2) 粘液修復作用、漿液性気道分泌亢進作用及び気道炎症抑制作用が認められている（ウサギ、ラット）。
- 3) 慢性気管支炎、気管支拡張症、気管支喘息などの主要症状である「痰が胸につかえている感じ」、「痰の出しにくさ」に対し、優れた臨床効果を示す（プラセボを用いたフドステイン錠での二重盲検比較試験等）。
- 4) フドステインの錠剤での臨床試験（369例）において、慢性気管支炎72.6%（77/106例）、気管支拡張症58.0%（40/69例）、気管支喘息80.9%（38/47例）など慢性呼吸器疾患の去痰に対して優れた効果が認められている（中等度改善以上）。
- 5) フドステインの錠剤において総症例634例中、49例（7.7%）68件の副作用が認められた。その主な症状は、食欲不振9件（1.4%）、悪心・嘔吐8件（1.3%）、頭痛6件（0.9%）、腹痛5件（0.8%）、胸やけ、下痢及び便秘がそれぞれ4件（0.6%）であった。（承認時）重大な副作用として肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また類薬（L-カルボシステイン）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）があらわれることが報告されている。  
臨床検査値異常の発現率は9.7%（52/537例）であった。その主なものはALT（GPT）上昇3.7%（19/516件）、AST（GOT）上昇3.3%（17/516件）であった。（承認時）  
なお、フドステイン内用液剤では、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。



## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名 :

クリアナール錠 200mg  
クリアナール内用液 8%

## (2) 洋名 :

Cleanal TABLETS  
Cleanal ORAL SOLUTION 8%

## (3) 名称の由来 :

Clear (クリア) & Clean になる (ナール)

## 2. 一般名

## (1) 和名 (命名法) :

フドステイン (JAN)

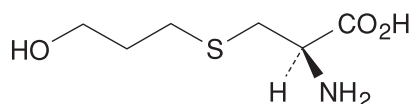
## (2) 洋名 (命名法) :

fudosteine (JAN, INN)

## (3) ステム :

ブロムヘキシン誘導体以外の粘液溶解薬 : -steine

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_6H_{13}NO_3S$

分子量 : 179.24

## 5. 化学名 (命名法)

(2*R*)-2-Amino-3-(3-hydroxypropylsulfanyl) propanoic acid

## 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

クリアナール錠 : SS320A

クリアナール内用液 : SS320AL

## II. 名称に関する項目

---

### 7. CAS 登録番号

13189-98-5



Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

水に溶けやすく、酢酸（100）に溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。  
6mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性：

25℃・93%RH 以下では吸湿は認められず、97%RH で吸湿・潮解性が認められた。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

融点：約 200℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

$pK_{a1} = 3.1$ ,  $pK_{a2} = 8.8$ （滴定法）

(6) 分配係数：

pH2.0～12.0 の領域においてほとんどが水に分配された。

(7) その他の主な示性値：

pH：フドステインの水溶液（1→20）の pH は約 5.5

結晶多形：認められない

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-8.1°（1g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm）

光学異性体：S-フドステインの含量は 0.021～0.023%

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH*1		無色透明ガラス容器	3年6ヵ月	変化なし
	25℃, 60%RH*2		ポリエチレン袋(二重) +ファイバードラム	3年	色差 (b 値) が若干大きくなったが, 他の試験項目は変化なし。
苛酷試験	温度*3	60℃	ガラス容器 (気密)	3ヵ月	性状の変化 (白色～微黄白色→微黄色) が認められたが, 他の試験項目は変化なし。
	湿度*4	25℃, 22%RH	ガラス容器 (開栓)	3ヵ月	変化なし
		25℃, 88%RH	ガラス容器 (開栓)	3ヵ月	変化なし
	光*3	室温, 蛍光灯 (1,000lx)	無色透明ガラス容器 (気密)	3ヵ月	変化なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

- \*1. 試験項目：性状，確認試験，旋光度，純度試験，乾燥減量，強熱残分，分解物，光学異性体，含量
- \*2. 試験項目：性状，色差，液性，確認試験，旋光度，純度試験，乾燥減量，溶状，光学異性体，含量
- \*3. 試験項目：性状，分解物，含量
- \*4. 試験項目：性状，吸湿率，分解物，含量

#### <溶液中での安定性>

溶液の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
酸性溶液* <sup>1</sup>	60℃	褐色ガラスアンプル (密封)	3 ヶ月	変化なし
中性溶液* <sup>2</sup>	60℃	褐色ガラスアンプル (密封)	3 ヶ月	変化なし
	室温，蛍光灯 (1,000lx)	無色透明ガラス容器 (気密)	3 ヶ月	変化なし
アルカリ性溶液* <sup>3</sup>	60℃	褐色ガラスアンプル (密封)	3 ヶ月	性状の変化は認められなかったが，含量が約 20～23%低下し分解物が認められた。

\*1. 0.1mol/L 塩酸試液に溶かした 1%溶液

\*2. 1%水溶液

\*3. 0.1mol/L 水酸化ナトリウム試液に溶かした 1%溶液

試験項目：性状，分解物，含量

### 3. 有効成分の確認試験法

日局「フドステイン」の確認試験法による。

- (1) ペンタシアノニトロシル鉄(Ⅲ)酸ナトリウム試液による呈色反応
- (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




日局「フドステイン」の定量法による。

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

	クリアナール錠 200mg (1錠中)	クリアナール内用液 8% (1mL中)
有効成分	日局 フドステイン 200mg	日局 フドステイン 80mg (8w/v%)
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠	褐色・芳香あり・味は甘い・液剤
外形	  	
規格	直径(mm) 8.1 厚さ(mm) 4.2 重量(mg) 228	

## (2) 製剤の物性 :

クリアナール錠 :

硬度 : 9.1~10.4kgf

質量偏差 : 15.0%以下

崩壊試験 : 日局一般試験法「崩壊試験法」(2)適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤の項により試験を行うとき, 崩壊時間は 5.0~6.5 分である。

## (3) 識別コード :

クリアナール錠 : **U021**

クリアナール内用液 : 該当しない

## (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

クリアナール錠 : 該当しない

クリアナール内用液 : pH3.5~4.0 比重  $d_{20}^{20}$  1.080~1.110

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

	クリアナール錠 200mg (1錠中)	クリアナール内用液 8% (1mL中)
有効成分	日局 フドステイン 200mg	日局 フドステイン 80mg(8w/v%)
添加物	トウモロコシデンプン, タルク, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, マクロゴール 6000	D-ソルビトール, DL-リンゴ酸, カラメル, 安息香酸ナトリウム, 香料, バニリン, エチルバニリン, エタノール, グリセリン

## (2) 添加物 :

上記 (1) 項参照

## (3) その他 :

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

### 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

クリアナール錠：

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃, 60%RH		PTP +アルミニウム袋+紙箱	3年	2年目以降外観の変化（白色→若干黄みを帯びる）が認められたが、他の試験項目は変化なし。
			ポリエチレン容器	3年	3年目に外観の変化（白色→若干黄みを帯びる）が認められたが、他の試験項目は変化なし。
加速試験*2	40℃, 75%RH		PTP +アルミニウム袋	6ヵ月	変化なし
			PTP	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度*3	60℃	ガラス容器（気密）	3ヵ月	外観の変化（1ヵ月目：白色→微黄褐色、3ヵ月目：→淡黄褐色）が認められたが、他の試験項目は変化なし。
	湿度*4	25℃, 22%RH	ガラス容器（開栓）	3ヵ月	変化なし
		25℃, 88%RH	ガラス容器（開栓）	3ヵ月	硬度の減少及び水分の増加が認められたが、他の試験項目は変化なし。
	光*4	室温, 蛍光灯（1,000lx）	無色透明ガラス容器（気密）	3ヵ月	変化なし

\*1. 試験項目：外観，色差，確認試験，崩壊試験，類縁物質，含量

\*2. 試験項目：性状，硬度，確認試験，崩壊試験，溶出試験，分解物，重量偏差試験，含量

\*3. 試験項目：性状，硬度，崩壊試験，溶出試験，分解物，含量

\*4. 試験項目：性状，硬度，水分，崩壊試験，溶出試験，分解物，含量

クリアナール内用液：

[試験項目]

苛酷試験：性状，pH，比重，成分含量，分解物の検索，光学異性体

長期保存試験，加速試験：性状，確認試験，pH，比重，微生物限度試験，成分含量，分解物の検索，光学異性体，保存剤

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH, 暗所	褐色のガラス容器, 気密	24ヵ月	24ヵ月間保存した結果，性状，確認試験，pH，比重，成分含量及び保存剤含量については，変化を認めなかった。24ヵ月後では主分解生成物2個を含む10個の分解生成物を認め，その総量は0.47～0.50%であった。光学異性体は経時的に徐々に増加し，24ヵ月後では0.69～0.74%であった。微生物限度試験では，12ヵ月後で細菌及び真菌数はそれぞれ10個未満/mL，大腸菌は検出されなかった。
加速試験	40℃, 75%RH, 暗所	褐色のガラス容器, 気密	6ヵ月	6ヵ月間保存した結果，性状，確認試験，pH，比重，成分含量及び保存剤含量の変化は認められなかった。6ヵ月後では主分解生成物2個を含む10個の分解生成物を認め，その総量は0.67～0.76%であった。光学異性体は経時的に徐々に増加し，6ヵ月後では1.3～1.4%であった。微生物限度試験では，細菌及び真菌数はそれぞれ10個未満/mL，大腸菌は検出されなかった。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	50℃, 暗所	褐色のガラス容器, 気密	3 ヶ月	3 ヶ月間保存した結果, 性状, pH, 比重及び成分含量は変化が認められなかった。しかし, 1 ヶ月後から 10 個の微量の分解生成物を認めた。3 ヶ月後では 2 個の主分解生成物が認められ, 共に約 0.16% であり, 分解生成物の総量は約 0.8% であった。光学異性体については, 1 ヶ月後から増加し, 3 ヶ月後では約 2.0% であった。
		60℃, 暗所	褐色のガラス容器, 気密	3 ヶ月	3 ヶ月間保存した結果, 3 ヶ月後に性状について褐色の色調が濃くなり, においは芳香から特異なにおいに変化し, 成分含量についても, 3 ヶ月後に保存開始時に比べて若干低下が認められたが, pH 及び比重の変化は認められなかった。1 ヶ月後から 10 個の微量の分解生成物を, 3 ヶ月後では 4 個の主分解生成物を認め, 分解生成物の総量は約 1.4% であった。光学異性体については, 1 ヶ月後で約 4.0% と増加し, 3 ヶ月後では約 12% であった。
	光	室温, 1000lx	無色透明及び褐色のガラス容器, 気密	2 ヶ月	2 ヶ月間保存した結果, 無色透明及び褐色のガラス容器共に, 性状, pH, 比重及び成分含量の変化は認められなかった。光学異性体は, わずかに増加が認められ, 2 ヶ月後では約 0.16% であった。

## 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)

クリアナール錠: 該当しない

クリアナール内用液: 「X III. 備考」の項 クリアナール内用液 8% 配合試験成績参照

## 7. 溶出性

クリアナール錠:

日局「フドステイン錠」の溶出性による。すなわち, 試験液に水 900mL を用い, パドル法により, 毎分 75 回転で試験を行うとき, 本品の 20 分間の溶出率は 85% 以上である。

クリアナール内用液:

該当しない

## 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

クリアナール錠:

日局「フドステイン錠」の確認試験による。

薄層クロマトグラフィー

クリアナール内用液:

- (1) 亜硝酸ナトリウム試液との反応 (ガスを発生する)
- (2) ペンタシアノニトロシル鉄(III)酸ナトリウム試液による呈色
- (3) 薄層クロマトグラフィー

#### IV. 製剤に関する項目

##### 10. 製剤中の有効成分の定量法

クリアナール錠：

日局「フドステイン錠」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

クリアナール内用液：

液体クロマトグラフィー

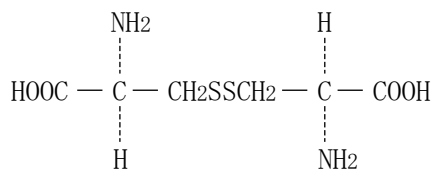
##### 11. 力価

該当しない

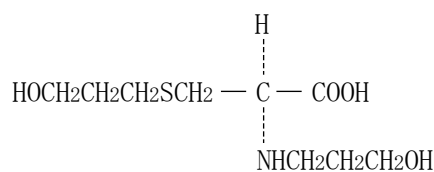
##### 12. 混入する可能性のある夾雑物

クリアナール錠：

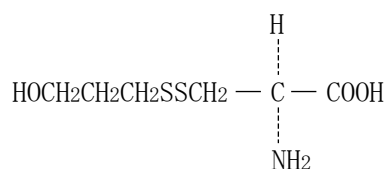
L-シスチン（原薬混在物）



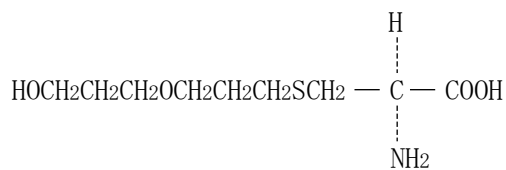
I-1 : (*R*)-2-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ-3-(3-ヒドロキシプロピルチオ)プロピオン酸（原薬混在物）



I-2 : (*R*)-2-アミノ-3-(3-ヒドロキシプロピルジチオ)プロピオン酸（原薬混在物）



I-3 : (*R*)-2-アミノ-3-[3-(3-ヒドロキシプロポキシ)プロピルチオ]プロピオン酸（原薬混在物）



※ L-シスチンは 0.5% 以下，I-1，I-2，I-3 は各 0.2% 以下かつ総量は 0.5% 以下

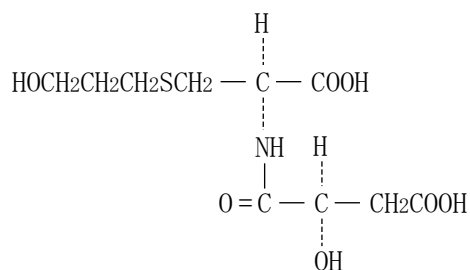
クリアナール内用液：

L-シスチン、I-1、I-2、I-3 の他、分解生成物及び A~J が混入する可能性がある（A~F、I、J は構造未同定）。

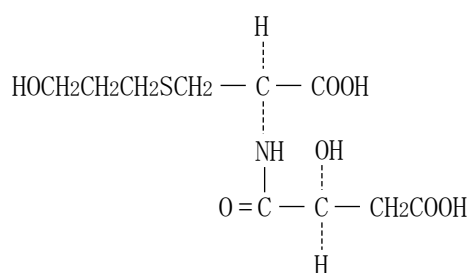
MP：3-メルカプト-1-プロパノール（分解物）

HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

分解生成物 G：(3R)-4-[(1R)-1-カルボキシ-2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)エチルアミノ]-3-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸（反応生成物）



分解生成物 H：(3S)-4-[(1R)-1-カルボキシ-2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)エチルアミノ]-3-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸（反応生成物）



※分解生成物 A~J はフドステインと DL-リンゴ酸との反応生成物であることが推測された。

### 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

以下の慢性呼吸器疾患における去痰

気管支喘息，慢性気管支炎，気管支拡張症，肺結核，塵肺症，肺気腫，非定型抗酸菌症，びまん性汎細気管支炎

### 2. 用法及び用量

クリアナール錠：

通常，成人にはフドステインとして1回400mgを1日3回食後経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

クリアナール内用液：

通常，成人には1回5mL（フドステインとして400mg）を1日3回食後経口投与する。

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<sup>1~6)</sup>：

本剤の適応疾患を対象に効果判定が行われた369例中，最終全般改善度で中等度改善以上と評価されたのは266例（72.1%）であった。

疾患名	改善率（%） （中等度改善以上/評価例数）
気管支喘息	80.9（38/47）
慢性気管支炎	72.6（77/106）
気管支拡張症	58.0（40/69）
肺結核	89.7（26/29）
塵肺症	60.5（26/43）
肺気腫	78.9（45/57）
非定型抗酸菌症	88.9（8/9）
びまん性汎細気管支炎	66.7（6/9）
計	72.1（266/369）

1)長岡 滋 他：臨床医薬 2002；18（1）：81-107

2)長岡 滋 他：臨床医薬 2002；18（1）：109-140

3)長岡 滋 他：臨床医薬 2002；18（1）：141-180

4)長岡 滋 他：臨床医薬 2002；18（1）：181-208

5)長岡 滋 他：臨床医薬 2002；18（1）：209-232

6)長岡 滋 他：臨床医薬 2002；18（1）：233-243

(3) 臨床薬理試験：

< 単回投与試験<sup>7)</sup> >

目的	安全性、忍容性の検討
対象	健康成人男子、各用量群 5 例
使用薬剤	1錠中フドステイン 0.25g を含有するフィルムコーティング錠
投与方法	フドステイン 2, 4, 6g を絶食下で単回経口投与。投与後 4 時間までは飲食を禁ずる。
検査項目	診察, バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 体温, 呼吸数), 自・他覚所見, 臨床検査, 心電図, 胸部 X 線, 肺機能検査, 薬物動態
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 診察, バイタルサイン, 自・他覚所見: 特記すべき異常所見は認められなかった。</li> <li>・ 臨床検査: 2g 投与例で, 総ビリルビン, 直接ビリルビン及び黄疸指数において投与後に基準値を超える上昇がみられたが, 逸脱の程度が低いこと, その他の肝胆道系酵素に異常がみられないことから, 本剤との関連はないものと考えられた。</li> <li>・ 心電図, 肺機能検査: 特記すべき異常所見は認められなかった。</li> <li>・ 安全性: 全例「安全である (副作用なし)」と判定した。</li> </ul> <p>以上の結果から, フドステインは単回投与において, 6g まで安全性, 忍容性に問題は無いものと判断した。</p>

7) 高橋規行 他: 臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 7-14

< 反復投与試験<sup>8)</sup> >

目的	安全性、忍容性の検討	
対象	健康成人男子、各用量群 5 例	
使用薬剤	1錠中フドステイン 0.25g を含有するフィルムコーティング錠	
投与方法	フドステイン 1 回 1, 2g を 1 日 3 回 6 日間反復経口投与。投与後 4 時間までは飲食を禁ずる。	
検査項目	診察, バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 体温, 呼吸数), 自・他覚所見, 臨床検査, 心電図, 胸部 X 線, 肺機能検査, 薬物動態	
結果	<p>1 回 2g 1 日 3 回</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 診察, バイタルサイン, 自・他覚所見: 特記すべき異常所見は認められなかった。</li> <li>・ 臨床検査: AST(GOT), ALT(GPT) の上昇が 2 例にみられ, 用量に依存する薬物性肝機能障害と考えられた。</li> <li>・ 心電図, 肺機能検査: 特記すべき異常所見は認められなかった。</li> <li>・ 安全性: 3 例は「安全である」, 2 例は「ほぼ安全である」と判定した。</li> </ul> <p>以上の結果から, 6g/日 (分 3), 6 日間の反復投与では, 用量に依存した軽度の肝機能検査値異常が認められた。</p>	<p>1 回 1g 1 日 3 回</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 診察, バイタルサイン, 自・他覚所見: 特記すべき異常所見は認められなかった。</li> <li>・ 臨床検査: ALT(GPT) の上昇が 1 例にみられた。</li> <li>・ 心電図, 肺機能検査: 特記すべき異常所見は認められなかった。</li> <li>・ 安全性: 4 例は「安全である」, 1 例は「ほぼ安全である」と判定した。</li> </ul> <p>以上の結果から, フドステインの反復投与における安全量は 1 日 3g 未満と考えられた。</p>

8) 関野久之 他: 臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 15-24

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 回 400mg 1 日 3 回食後経口投与である。

## V. 治療に関する項目

### (4) 探索的試験：

フドステインの反復投与試験の結果と、投与対象疾患である慢性呼吸器疾患には高齢者が比較的多いこと、また連続的ではないにしても長期間投与する可能性があることから、安全性を考慮して最高臨床用量は2g以下と推測した。また、非臨床試験成績より、有効性ととも安全性が確保できる用量は1日1.8g（分3）と考えられた<sup>9)</sup>。

目的	有用性、安全性及び位置付けを検討
対象	病態が比較的安定しており、喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者（慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、非活動性肺結核、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎など）：41例
使用薬剤	1錠中フドステイン0.2gを含有するフィルムコーティング錠
投与方法	フドステインを1回0.6g1日3回
評価項目	症状、副作用・随伴症状、臨床検査
結果	最終全般改善度：「中等度改善」以上64% 安全度：「安全である」98% 有用度：「有用」以上64% 副作用：41例中1例（2.4%）に胸やけがみられたが無処置にて消失した。

9)長岡 滋 他：臨床医薬2002；18（1）：67-80

注) 本剤の承認されている用法・用量は1回400mg1日3回食後経口投与である。

### (5) 検証的試験：

#### 1) 無作為化並行用量反応試験<sup>1)</sup>：

目的	有効性、安全性、有用性及び至適用量を設定
対象	病態が比較的安定しており、喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者（慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、非活動性肺結核、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎など）178例
使用薬剤	フドステイン：1錠中フドステイン0.2gを含有する白色のフィルムコーティング錠 プラセボ：フドステインと外観上同一の白色のフィルムコーティング錠
試験方法	二重盲検群間比較
投与方法	投与方法：1日3回食後に指定された薬剤を服用。 1回分 0.6g群：フドステイン1錠とプラセボ2錠 1.2g群：フドステイン2錠とプラセボ1錠 1.8g群：フドステイン3錠
投与期間	観察期間：3～4日（wash-out期間：2週間） 治療期間：2週間
評価項目	症状、副作用・随伴症状、臨床検査

結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>最終全般改善度：「中等度改善」以上の改善率は0.6g群 50.0%，1.2g群 79.2%，1.8g群 77.8%であった。</li> <li>有用度：「有用」以上の有用率は0.6g群 50.0%，1.2g群 72.0%，1.8g群 64.1%であった。</li> <li>副作用・随伴症状：0.6g群 1件（1.8%），1.2g群 4件（6.3%），1.8g群 7件（12.3%）であった。Bonferroniの多重比較検定により検討した結果、各用量群間に有意差は認められなかった。主な症状として嘔気、食欲不振、胃部痛、腹痛等の消化器症状及び頭痛がみられた。</li> </ul> <p>以上より、慢性呼吸器疾患患者に対し、フドステインの有効率は1.2gでほぼプラトーに達していると考えられ、安全性を考慮して、1日1.2g（分3）が臨床推奨用量と判断した。</p>
----	--

最終全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上	Schefféの多重比較
0.6g群	6(14.3)	15(35.7)	4(9.5)	15(35.7)	2(4.8)	42	21(50.0)	1.2g群 > 0.6g群* 1.8g群 > 0.6g群**
1.2g群	15(31.2)	23(47.9)	3(6.2)	6(12.5)	1(2.1)	48	38(79.2)	
1.8g群	14(38.9)	14(38.9)	2(5.6)	6(16.7)	0	36	28(77.8)	

\* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01 (%)

有用度

	非常に有用	有用	やや有用	有用とは思えない	好ましくない	計	有用以上
0.6g群	6(14.3)	15(35.7)	4(9.5)	14(33.3)	3(7.1)	42	21(50.0)
1.2g群	14(28.0)	22(44.0)	5(10.0)	8(16.0)	1(2.1)	48	36(72.0)
1.8g群	12(30.8)	13(33.3)	5(12.8)	6(15.4)	3(7.7)	39	25(64.1)

(%)

1)長岡 滋 他：臨床医薬 2002；18（1）：81-107

注) 本剤の承認されている用法・用量は1回400mg 1日3回食後経口投与である。

2) 比較試験<sup>2)</sup>：

目的	有効性及び安全性を検討
対象	病態が比較的安定しており、喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者（慢性気管支炎，気管支拡張症，肺気腫，非活動性肺結核，塵肺症）153例
使用薬剤	フドステイン：1錠中フドステイン0.2gを含有する白色のフィルムコーティング錠 プラセボ：フドステインと外観上識別不能な白色のフィルムコーティング錠
試験方法	二重盲検群間比較試験
投与方法	フドステインあるいはプラセボを1回2錠1日3回朝，昼，夕いずれも食後投与する。
投与期間	観察期間：2週間 治療期間：2週間
評価項目	症状，副作用・随伴症状，臨床検査，肺機能検査
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>最終全般改善度：「中等度改善」以上の改善率はフドステイン群 64.6%，プラセボ群 23.7%で，Wilcoxonの順位和検定よりフドステイン群はプラセボ群に比して有意な改善を示した。</li> <li>副作用・随伴症状：フドステイン群 5件（6.3%），プラセボ群 2件（2.7%）であった。両群間に有意差は認められなかった。フドステイン群で認められた症状はかゆみ，食欲不振，手足のしびれ，偏頭痛，下痢であった。</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

### 最終全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上	Wilcoxon の順位和検定
フドステイン群	13 (20.0)	29 (44.6)	6 (9.2)	17 (26.2)	0	65	42 (64.6)	** : p < 0.01
プラセボ群	2 (3.4)	12 (20.3)	7 (11.9)	33 (55.9)	5 (8.5)	59	14 (23.7)	

(%)

### 有用度

	非常に有用	有用	やや有用	有用とは思えない	好ましくない	計	有用以上	Wilcoxon の順位和検定
フドステイン群	13 (19.7)	28 (42.4)	7 (10.6)	15 (22.7)	3 (4.5)	66	41 (62.1)	** : p < 0.01
プラセボ群	2 (3.4)	12 (20.3)	7 (11.9)	31 (52.5)	7 (11.9)	59	14 (23.7)	

(%)

2) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 109-140

### 3) 安全性試験<sup>3)</sup> :

目的	有効性，安全性及び有用性を長期投与試験により検討
対象	病態が比較的安定しており，喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者（慢性気管支炎，気管支拡張症，肺気腫，肺結核，塵肺症，びまん性汎細気管支炎，気管支喘息）
使用薬剤	1錠中フドステイン 0.2g を含有する白色のフィルムコーティング錠
試験方法	オープン試験
投与方法	1回 0.4g を 1日 3回朝，昼，夕，原則として食後に投与
投与期間	観察期間：1週間 治療期間：1～24週間
評価項目	症状，副作用・随伴症状，臨床検査，肺機能検査，薬物血中濃度
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>最終全般改善度：「中等度改善」以上の改善率は 82.4%であった。疾患別の改善率は下表のとおりであった。</li> <li>副作用・随伴症状：最終安全度解析対象例 82 例中，副作用・随伴症状は 12 例にみられた。このうち副作用は 5 件 (6.1%) であった（ふらつき，悪心・嘔吐，便秘，胸やけ，下肢のだるさ）。</li> </ul>

### 最終全般改善度

評価週	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上
4週	2 (100)	0	0	0	0	2	2 (100)
8週	5 (38.5)	4 (30.8)	1 (7.7)	3 (23.1)	0	13	9 (69.2)
12週	1 (11.1)	6 (66.7)	2 (22.2)	0	0	9	7 (77.8)
16週	2 (40.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	5	2 (40.0)
20週	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3	2 (66.7)
24週	23 (54.8)	16 (38.1)	3 (7.1)	0	0	42 *	39 (92.9)
計	33 (44.6)	28 (37.8)	8 (10.8)	5 (6.8)	0	74	61 (82.4)

(%)

\* : 25週以上に評価された 3例を含む。

## 疾患別最終全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上
気管支喘息	4 (33.3)	6 (50.0)	2 (16.7)	0	0	12	10 (83.3)
慢性気管支炎	8 (44.4)	9 (50.0)	0	1 (5.6)	0	18	17 (94.4)
気管支拡張症	4 (40.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	0	10	6 (60.0)
肺結核	3 (42.9)	3 (42.9)	1 (14.3)	0	0	7	6 (85.7)
塵肺症	4 (50.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	8	5 (62.5)
肺気腫	8 (53.3)	6 (40.0)	1 (6.7)	0	0	15	14 (93.3)
びまん性汎細気管支炎	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	4	3 (75.0)

(%)

3)長岡 滋 他：臨床医薬 2002；18 (1)：141-180

4) 患者・病態別試験<sup>10)</sup>：

目的	高齢者における薬物動態を測定し、非高齢者の薬物動態と比較検討
対象	65歳以上の健康被験者8例
使用薬剤	1錠中フドステイン0.2gを含有するフィルムコーティング錠
投与方法	投与前日の夕食後、午後10時以降は絶飲食とし、試験当日午前9時（食後30分）にフドステイン0.4gを経口投与する。投与後4時間は絶食とする。
検査項目	バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、自・他覚所見、臨床検査、心電図、薬物動態
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・バイタルサイン、自・他覚所見、心電図：特記すべき異常所見は認められなかった。</li> <li>・臨床検査：基準値を若干逸脱した症例がみられたが、いずれも生理的変動あるいは被験者固有の変動と考えられ、本剤との関連性は認められなかった。</li> <li>・安全性：全例「安全である（副作用なし）」と判定した。</li> <li>・薬物動態：代謝物M1のパラメータで非高齢者との間で有意差がみられたが、未変化体では有意差を示さなかった。しかし、フドステインの作用は未変化体によるものであること、M1のCmaxは低く（未変化体の約1/8）、<math>t_{1/2\alpha}</math>（3.9時間）は臨床で想定される投与間隔に比べて短いことより、加齢によるM1の腎排泄能の低下は、反復投与時でも臨床的に問題はないものと考えられた。</li> </ul>

代謝物 M1：(R)-アセチルアミノ-3-(3-ヒドロキシプロピルチオ)プロピオン酸

代謝物 M2：(R)-アセチルアミノ-3-(2-カルボキシエチルチオ)プロピオン酸

10)中道 昇 他：臨床医薬 2002；18 (1)：45-52

## (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

システイン系

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

- 1) 気道上皮杯細胞の過形成を抑制する。
- 2) 痰のフコース/シアル酸比を正常化することにより痰の粘性や弾性を改善し、線毛により輸送されやすい気道分泌液の状態に再構成する。
- 3) 漿液性分泌を亢進させる。
- 4) 抗炎症作用

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1) 痰（気道粘液）の主成分であるムチンを分泌する杯細胞の過形成抑制作用

###### ① イソプロテレノール誘発試験<sup>11~13)</sup>

気道上皮におけるラットの予防効果モデルとして、杯細胞過形成誘発物質であるイソプロテレノールの投与前にフドステインを反復経口投与した場合、10、30及び100mg/kgで杯細胞の過形成抑制作用がみられた。

更に、ラットの治療効果モデルとして、イソプロテレノール投与により気道上皮の杯細胞を過形成させた後、フドステインを反復経口投与した場合、10、30及び100mg/kgで過形成抑制作用がみられた。

###### ② リポポリサッカライド誘発試験<sup>13~15)</sup>

気道上皮におけるラットの予防効果モデルとして、杯細胞過形成誘発物質であるリポポリサッカライドの投与前にフドステインを反復経口投与した場合、10、30及び100mg/kgで杯細胞の過形成抑制作用がみられた。

更に、ラットの治療効果モデルとして、リポポリサッカライド投与により気道上皮の杯細胞を過形成させた後、フドステインを反復経口投与した場合、10、30及び100mg/kgで過形成抑制作用がみられた。

##### 2) 粘液修復作用<sup>16)</sup>

気管支炎ウサギの痰中フコース/シアル酸比に対して、フドステインの20、100及び500mg/kgの反復経口投与は用量依存的な抑制作用を示し、500mg/kgでは有意な抑制を示した。

##### 3) 漿液性気道分泌亢進作用<sup>17, 18)</sup>

フドステインは500mg/kg経口投与で、ウサギ漿液性気道分泌を有意に増大した。更に、フドステインは500mg/kg経口投与で、気管支肺胞洗浄液中のCl<sup>-</sup>濃度を有意に増大した。

##### 4) 気道炎症抑制作用<sup>19)</sup>

フドステインの10、30及び100mg/kgを、リポポリサッカライド誘発ラットに反復経口投与した時、30及び100mg/kgで気管支肺胞洗浄液中の好中球数の増加を有意に抑制し、10~100mg/kgでcytokine-induced neutrophil chemo-attractant-1(CINC-1)量を有意に抑制した。



(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

クリアナール錠：

#### 1) 食後投与と絶食時投与の比較

健康成人男子にフドステイン錠 400mg を食後に経口投与した時の血漿中未変化体濃度は、投与後 1.17 時間で最高値  $5.69\mu\text{g/mL}$  に達し、2.7 時間の半減期で消失した。絶食時投与（投与 12 時間前より絶食）の場合、投与後 0.42 時間に最高値  $10.19\mu\text{g/mL}$  に達し、2.6 時間の半減期で消失し、薬物動態パラメータに食事の影響が認められた<sup>20)</sup>。

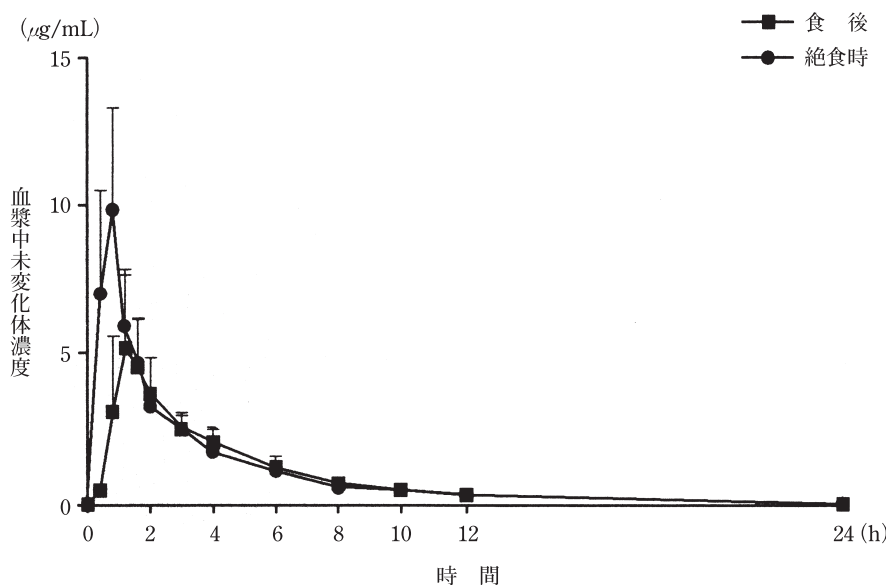


図 健康成人男子にフドステイン錠400mgをクロスオーバー法にて食後及び絶食時経口投与したときの未変化体の血漿中濃度（平均値±標準偏差，n=9）

#### 2) 高齢者

健康高齢男子にフドステイン錠 400mg を食後に経口投与した時の血漿中未変化体濃度は、投与後 1.94 時間で最高値  $6.70\mu\text{g/mL}$  に達し、2.2 時間の半減期で消失し、健康成人男子と比べて薬物動態パラメータに有意差は認められなかった<sup>10)</sup>。

	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{\text{max}}$ (h)	$t_{1/2z}$ <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>0~∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )
健康成人男子 (食後投与, n = 9)	$5.69 \pm 2.14$	$1.17 \pm 0.43$	$2.7 \pm 0.3$	$20.49 \pm 4.24$
健康成人男子 (絶食時投与, n = 9)	$10.19 \pm 3.34^{**}$	$0.42 \pm 0.13^{**}$	$2.6 \pm 0.6$	$23.41 \pm 6.03^*$
健康高齢男子 (食後投与, n = 8)	$6.70 \pm 3.44$	$1.94 \pm 1.70$	$2.2 \pm 1.1$	$27.01 \pm 8.24$

※：最終相の消失半減期

(平均値±標準偏差)

\*：p < 0.05, \*\*：p < 0.01（健康成人男子の食後投与との比較，t検定）

クリアナール内用液：

健康高齢男子に内用液 5mL（フドステインとして 400mg）を絶食時（投与 12 時間前より絶食）に経口投与した時の血漿中未変化体濃度は、投与後 0.57 時間で最高値  $12.60\mu\text{g/mL}$  に達し、2.9 時間の半減期で消失した<sup>21)</sup>。

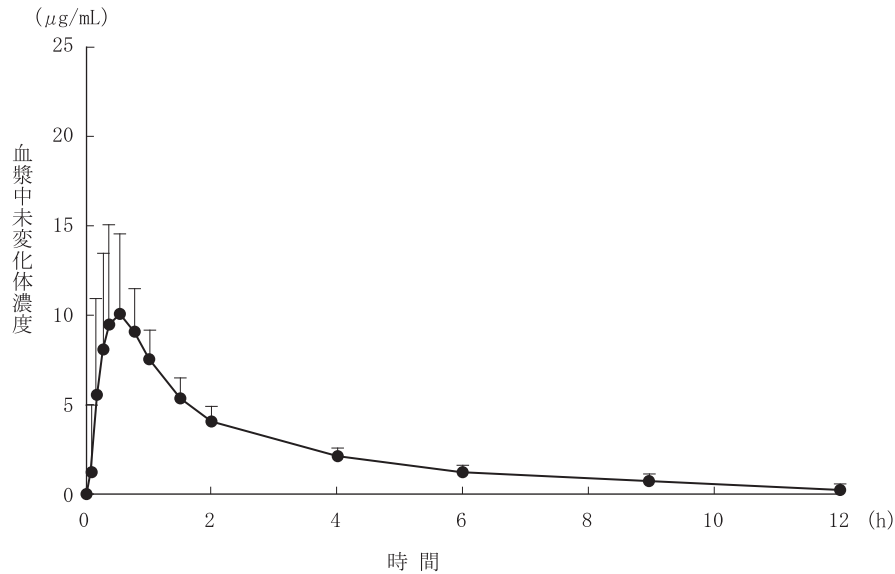


図 健康成人男子に本剤 5mL（フドステインとして 400mg）を経口投与したときの未変化体の血漿中濃度（平均値±標準偏差，n=22）

健康成人男子にフドステイン内用液 5mL（フドステインとして 400mg）を経口投与した時の未変化体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2z</sub> * (h)	AUC <sub>0~∞</sub> (μg・h/mL)
健康成人男子 (絶食時投与, n=22)	12.60±4.14	0.57±0.31	2.9±0.7	27.63±4.72

※：最終相の消失半減期

(平均値±標準偏差)

(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：

クリアナール錠：

1.17 時間（400mg 食後投与），0.42 時間（400mg 絶食時投与）<sup>20)</sup>

クリアナール内用液：

0.57 時間（400mg 絶食時投与）<sup>21)</sup>

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

図 参照

(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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 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

<参考>

動物 (ラット, イヌ) のデータ

25mg/kg を絶食時投与したときの生物学的利用率は, 雄性ラットで 85.5%, 雄性イヌで 79.6%であった。

(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 :

$^{14}\text{C}$ -フドステインは 0.2~20.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度範囲で, 血漿蛋白とほとんど結合しなかった (ヒト, *in vitro*)<sup>22)</sup>。

### 3. 吸収

「血中濃度の推移・測定法」の項参照

<参考>

動物 (ラット, イヌ) のデータ<sup>22, 23)</sup>

$^{14}\text{C}$ -フドステインを 25mg/kg 単回経口投与したときの尿中排泄率からフドステインの吸収率は, ラットで約 96%, イヌで約 93%と推定された。

雄性ラットの空腸及び回腸で吸収率が高かったことから, フドステインは主に小腸で吸収されるものと推察された。

### 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

<参考>

動物（ラット）のデータ<sup>22)</sup>

妊娠 12 日目及び妊娠 18 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -フドステイン 25mg/kg を経口投与すると、放射能は胎盤を通過して胎児全身へ移行した。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>

動物（ラット）のデータ<sup>22)</sup>

分娩後 11 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -フドステイン 25mg/kg を単回経口投与したときの乳汁中濃度は、血漿中濃度に比べて投与後 2 時間まで低い値を示したが、それ以降は高い濃度を示し、放射能の乳汁中への移行が認められた。

(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：

該当資料なし

<参考>

動物（ラット）のデータ<sup>22)</sup>

雄性ラットに対して  $^{14}\text{C}$ -フドステイン 25mg/kg を単回経口投与した場合、放射能は各組織に速やかに移行し、放射能濃度比（組織/血漿）の高い組織は脳、小脳、眼球、ハーダー腺、腎臓、精巣及び前立腺等であった。

## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>22)</sup>：

代謝部位：主に肝臓及び腎臓で代謝されるものと推察される。

VII. 薬物動態に関する項目

代謝経路：

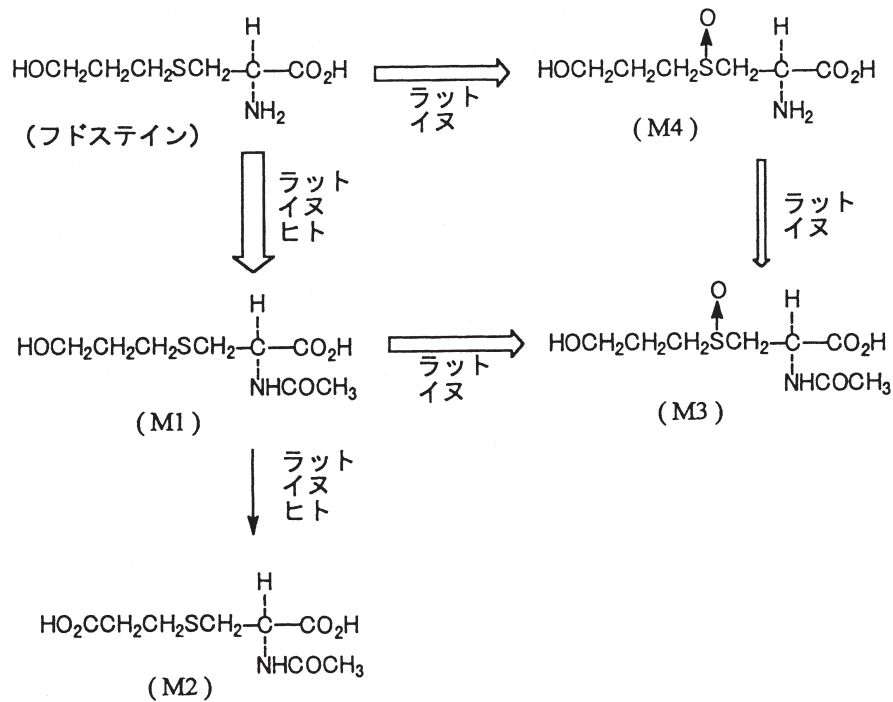


図 推定代謝経路 (ラット, イヌ, ヒト)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種：

該当資料なし

<参考>

動物 (ラット) のデータ

雄性ラットにフドステインを 20, 100 及び 500mg/kg, 1日1回7日間反復経口投与して肝薬物代謝酵素系への影響を検討した結果, 全測定項目で薬物投与群と無投与群間に有意差を示さず, フドステインは肝薬物代謝酵素系に影響を及ぼさなかった。

(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：

代謝物に活性はみられなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

尿中

## (2) 排泄率：

クリアナール錠：

健康成人男子にフドステイン錠 400mg を食後に経口投与した時の、投与後 36 時間までの尿中には、アミノ基の N-アセチル化された代謝物 M1 が 53%，M1 のアルコール部分の酸化された M2 が約 5%，未変化体が約 1%排泄された。絶食時投与（投与 12 時間前より絶食）では、M1 が 43%，M2 が約 6%，未変化体が約 1%排泄された<sup>20)</sup>。

また、健康高齢男子にフドステイン錠 400mg を食後に経口投与した時の、投与後 36 時間までの尿中には、M1 が約 39%，M2 が約 5%，未変化体が約 1%排泄された<sup>10)</sup>。

(% of dose)

	未変化体	M1	M2	合計
健康成人男子 (食後投与, n = 9)	0.6±0.2	53.0±6.3	5.1±1.4	58.7±6.6
健康成人男子 (絶食時投与, n = 9)	0.7±0.2**	43.0±5.0**	6.2±1.5*	49.8±5.5**
健康高齢男子 (食後投与, n = 8)	0.7±0.2	39.2±5.3**	4.7±2.3	44.5±5.8**

(平均値±標準偏差)

\* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01 (健康成人男子の食後投与との比較, t 検定)

健康成人男子にフドステイン錠 400mg を 1 日 3 回、6 日間反復経口投与したときの累積尿中排泄率の総和は、第 2～5 日目で 49.9～55.3%であり、単回投与時と同程度であった<sup>8, 20)</sup>。

健康成人男子にフドステイン錠 1 回 400mg を 1 日 3 回 (7 : 00, 13 : 00, 19 : 00)、6 日間反復投与したときの未変化体、M1 及び M2 の累積尿中排泄率

投与日数	投与回数 (回)	尿中排泄率 (% of dose) <sup>1)</sup>			
		未変化体	M1	M2	合計 <sup>2)</sup>
1 日目	3	0.7±0.2	49.1±7.6	6.4±2.0	56.3±8.3
2 日目	3	0.7±0.1	43.2±8.7 <sup>4)</sup>	6.0±1.8	49.9±9.3 <sup>4)</sup>
3 日目	3	0.7±0.1	47.2±4.4	6.6±2.0	54.6±4.9
4 日目	3	0.7±0.1	46.5±7.2	6.1±1.3	53.4±7.6
5 日目	3	0.7±0.2	48.1±5.6	6.5±1.6	55.3±6.1
6 日目	1	0.7±0.2	52.7±3.3	5.5±2.1	58.9±5.1
総投与量に対する排泄率 <sup>3)</sup>		0.7±0.1	47.2±5.8	6.3±1.6	54.2±6.3

(平均値±標準偏差, n = 7)

1) 各投与日の 24 時間 (6 日目のみ 36 時間) までの累積値

2) 未変化体と M1 と M2 の排泄率の合計

3) 反復投与第 1 日目から第 6 日目までに排泄された累積総排泄量の総投与量 (合計 16 回投与) に対する排泄率

4) p < 0.05 (1 日目に対して, Tukey の多重比較)

クリアナール内用液：

該当資料なし

## (3) 排泄速度：

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 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（現段階では定められていない）

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

該当しない（現段階では定められていない）

## 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（現段階では定められていない）

## 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（現段階では定められていない）

## 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とき、肝機能が悪化するおそれがある。〕
- (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) フドステインの錠剤投与により AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, LDH の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸を来したとする報告がある。  
フドステインの錠剤の臨床試験において AST (GOT) 上昇 3.3% (17/516 例), ALT (GPT) 上昇 3.7% (19/516 例), Al-P 上昇 0.8% (4/497 例) が認められている。  
また、市販後に肝機能障害等の症例も入手している。
- (2) 類薬 (L-エチルシステイン塩酸塩) において、心不全の患者に悪影響を及ぼしたとの報告があること<sup>2)</sup> から、心不全のある患者には慎重投与とした。

## 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（現段階では定められていない）

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

## (2) 併用注意とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

クリアナール錠：

臨床試験の総症例 634 例中、49 例（7.7%）に 68 件の副作用が認められた。その主な症状は、食欲不振 9 件（1.4%）、悪心・嘔吐 8 件（1.3%）、頭痛 6 件（0.9%）、腹痛 5 件（0.8%）、胸やけ、下痢及び便秘がそれぞれ 4 件（0.6%）であった。（承認時）

製造販売後調査の総症例 4,486 例中、68 例（1.5%）に 73 件の副作用が認められた。その主な症状は、発疹 10 件（0.2%）、悪心 7 件（0.2%）、消化不良及びそう痒症がそれぞれ 4 件（0.1%）、感覚鈍麻、腹部不快感及び下痢がそれぞれ 3 件（0.1%）であった。（再審査終了時）

クリアナール内用液：

本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。（承認時）

製造販売後調査の総症例 4,486 例中、68 例（1.5%）に 73 件の副作用が認められた。その主な症状は、発疹 10 件（0.2%）、悪心 7 件（0.2%）、消化不良及びそう痒症がそれぞれ 4 件（0.1%）、感覚鈍麻、腹部不快感及び下痢がそれぞれ 3 件（0.1%）であった。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状：

(1) 重大な副作用

肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：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。

(2) 重大な副作用（類薬）

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）：類薬（L-カルボシステイン）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）があらわれることが報告されているので、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。

<解説>

(1) 重大な副作用

フドステインの錠剤投与により AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸を来したとする報告があることから記載した。

(2) 重大な副作用（類薬）

本剤投与により皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症を来したとする報告はないが、類薬（L-カルボシステイン）において、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症を来したとする報告があることから、重大な副作用（類薬）として記載した。

(3) その他の副作用：

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	食欲不振，悪心・嘔吐，胃部不快感，胸やけ，下痢	腹痛，胃痛，腹部膨満感，口渇，便秘，舌炎	口内炎，口唇炎
肝臓	AST (GOT)，ALT (GPT)，Al-P の上昇		
腎臓	BUN 上昇，蛋白尿		
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹，かゆみ	紅斑，蕁麻疹	
呼吸器			咳嗽，呼吸困難感
精神神経系	頭痛	ふらつき，しびれ感，めまい，眠気	
感覚器		耳鳴，味覚異常	
その他		熱感，顔面潮紅，脱力感，胸部圧迫感，頻尿，浮腫	動悸

注) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

副作用発現状況（フドステインの錠剤承認時までの集計）

調査症例数	634
副作用発現症例数	49
副作用発現症例率	7.7%
副作用発現件数	68
副作用の種類	副作用発現件数 (%)
<b>消化器</b>	
食欲不振	9 (1.4)
悪心・嘔吐	8 (1.3)
腹痛	5 (0.8)
胃痛	3 (0.5)
胃部不快感	3 (0.5)
胸やけ	4 (0.6)
腹部膨満感	2 (0.3)
口渇	2 (0.3)
下痢	4 (0.6)
便秘	4 (0.6)
<b>過敏症</b>	
発疹	3 (0.5)
紅斑	1 (0.2)
かゆみ	2 (0.3)
<b>精神神経系</b>	
頭痛	6 (0.9)
ふらつき	1 (0.2)
しびれ感	2 (0.3)
めまい	1 (0.2)
<b>感覚器</b>	
耳鳴	1 (0.2)
味覚異常	1 (0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)
その他	
熱感	2 (0.3)
顔面潮紅	1 (0.2)
脱力感	1 (0.2)
胸部圧迫感	1 (0.2)
頻尿	1 (0.2)

臨床検査値異常（フドステインの錠剤承認時までの集計）

種類		発現件数/測定件数 (%)
血液学的検査	赤血球減少	1/510 (0.2)
	赤血球増加	1/510 (0.2)
	白血球増加	1/512 (0.2)
	ヘモグロビン減少	1/510 (0.2)
	ヘモグロビン増加	1/510 (0.2)
	ヘマトクリット値減少	1/512 (0.2)
	ヘマトクリット値上昇	2/512 (0.4)
	血小板数減少	3/508 (0.6)
	血小板数増多	1/508 (0.2)
	好中球増多	2/488 (0.4)
	好酸球増多	4/488 (0.8)
	リンパ球減少	1/488 (0.2)
単球増多	1/489 (0.2)	
血液生化学検査	総ビリルビン上昇	2/482 (0.4)
	γ-GTP 上昇	5/480 (1.0)
	AST(GOT)上昇	17/516 (3.3)
	ALT(GPT)上昇	19/516 (3.7)
	Al-P 上昇	4/497 (0.8)
	TTT 上昇	6/260 (2.3)
	ZTT 上昇	2/304 (0.7)
	LAP 上昇	2/281 (0.7)
	総蛋白下降	2/492 (0.4)
	アルブミン減少	1/443 (0.2)
	BUN 上昇	3/510 (0.6)
	クレアチニン上昇	1/509 (0.2)
	総コレステロール減少	1/457 (0.2)
	総コレステロール上昇	1/457 (0.2)
	トリグリセライド減少	1/422 (0.2)
	トリグリセライド上昇	6/422 (1.4)
	血糖上昇	3/312 (1.0)
	尿酸下降	1/430 (0.2)
尿酸上昇	1/430 (0.2)	
電解質	Na 減少	1/462 (0.2)
	Na 上昇	2/462 (0.4)
	K 減少	1/461 (0.2)
	K 上昇	1/461 (0.2)
	Cl 減少	2/461 (0.4)
	Cl 上昇	1/461 (0.2)
尿検査	尿蛋白陽性	4/417 (1.0)
	尿糖陽性	1/416 (0.2)
	尿ウロビリノーゲン陽性	1/413 (0.2)

(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：

その他の副作用（抜粋）			
種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹, かゆみ	紅斑, 蕁麻疹	

注) 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。

## 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。

## &lt;解説&gt;

フドステインの錠剤での臨床試験において、高齢者と非高齢者（65歳未満）の安全性に差は認められなかった。

しかしながら、高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、一般論として減量するなどの注意が必要な旨記載した。

未変化体の血中薬物動態パラメータ及び尿中排泄率においても、高齢者と非高齢者との間に有意な差は認められなかった。しかし、代謝物の一つ（M1）に、最終相の消失半減期（ $t_{1/2z}$ ）の延長、 $AUC_{0-\infty}$ の増加、尿中排泄率の有意な低下が認められ、M1には本剤の主効果薬理作用である杯細胞の過形成抑制作用、粘液修復作用は認められなかった。

年齢別副作用発現率（フドステインの錠剤でのデータ）

年齢	副作用発現率 (%)
≤ 64 歳	8.2 (23/282)
65～74 歳	9.0 (22/244)
75 歳 ≤	3.7 (4/108)

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔ウサギを用いた胎児の器官形成期経口投与試験の600mg/kg（臨床用量の約30倍）で流産、ラットを用いた周産期及び授乳期経口投与試験の2,000mg/kg（臨床用量の約100倍）で出生児の発育抑制がみられている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕

## &lt;参考&gt;

- (1) ラットを用いた試験において、胎児全身あるいは胎児組織へ移行することが確認されている<sup>22)</sup>。また、ウサギの器官形成期経口投与試験の最高用量（600mg/kg：臨床用量の約30倍）で流産<sup>28)</sup>、ラットの周産期及び授乳期経口投与試験の最高用量（2,000mg/kg：臨床用量の約100倍）で出生児の体重増加の抑制等の発育抑制が認められていることから記載した。
- (2) 分娩後11日目の雌性ラット（絶食）に<sup>14</sup>C-フドステインを単回経口投与（25mg/kg）すると、乳汁中放射能濃度は投与後2時間に最高値を示した。投与後4時間以降では血漿中

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

放射能濃度より高い濃度推移を示したことから記載した。なお、投与後 48 時間では最高値の 4.5%になっている<sup>22)</sup>。

### 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

<解説>

本剤は小児を対象とした臨床試験を実施していないことより、平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意」記載要領に基づき、臨床試験データが十分でない場合に準じて記載している。

### 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

クリアナール錠：

**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>

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき PTP 誤飲対策の一環として、「薬剤交付時」の注意を記載している。

クリアナール内用液：該当しない

### 15. その他の注意

該当しない（現段階では定められていない）

### 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<sup>24)</sup>：

フドステインは、臨床用量に比べ大量投与しても、一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系及び泌尿器系並びに血液系に特記すべき作用を示さなかった。

フドステインの一般薬理作用一覧表

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	
一般症状・中枢及び自律神経系に対する作用	1. 一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス ddy, ♂(11)	p.o.	200, 2,000	作用なし
	2. 自発運動量に及ぼす影響	ラット Wistar, ♂ (9~10)	p.o.	200, 2,000	作用なし
	3. 鎮痛作用 (1) 酢酸ライジング法 (2) Haffner 法	マウス ddy, ♂(11)	p.o. p.o.	200, 2,000 200, 2,000	作用なし 作用なし
	4. 抗痙攣作用 (1) ペンチレンテトラゾール (2) ストリキニーネ	マウス ddy, ♂(10~12)	p.o.	200, 2,000 200, 2,000	作用なし 作用なし
	5. 睡眠に及ぼす影響	マウス ddy, ♂(11)	p.o.	200, 2,000	作用なし
	6. 体温に及ぼす影響	ラット Wistar, ♂(10)	p.o.	200, 2,000	作用なし
	7. 摘出回腸に及ぼす影響 (1) アセチルコリン (2) ヒスタミン (3) セロトニン (4) 塩化バリウム	モルモット Hartley, ♂(9)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-3</sup> (M), 10 <sup>-5</sup> (M)	作用なし
循環器系・泌尿器系に対する作用	8. 呼吸数、血圧、心拍数、血流量及び心電図に及ぼす影響	イヌ Beagle, ♀(3)	i.v.	10, 100	作用なし
	9. 腸管輸送能に対する作用	マウス ddy, ♂(9~10)	p.o.	200, 2,000	作用なし
	10. 水及び電解質代謝に及ぼす影響 尿量、尿中ナトリウム、カリウム、塩素イオン濃度	ラット Wistar, ♂ (13~14)	p.o.	200, 2,000	作用なし
血液系に対する作用	11. 血液凝固系に及ぼす影響	ラット Wistar, ♂(8)	p.o.	200, 2,000	作用なし
	12. 血小板凝集能に及ぼす影響	ラット Wistar, ♂(6)	p.o.	200, 2,000	作用なし
	13. 線溶系に及ぼす影響	ラット Wistar, ♂(8)	p.o.	200, 2,000	作用なし



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (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：

- 1) ラット：対照群及び 5,000mg/kg 群で、雌雄ともに観察期間中に死亡例はなく、一般状態及び体重の推移にも異常は認められなかった。観察期間終了時の剖検所見及び病理組織学的所見に異常は認められなかった。
- 2) イヌ：1,000mg/kg 群で、一般状態、体重、剖検及び病理組織学的所見に異常は認められなかった。5,000mg/kg 群では、投与日に嘔吐及び流涎を認めるのみで、その他の観察項目に異常は認められなかった。なお、5,000mg/kg 群では、吐物中に被験物質が認められ、実際の暴露量は 5,000mg/kg より低いものと考えられた。

### (2) 反復投与毒性試験：

#### 1) 亜急性毒性

- ・ラットにおける 13 週間経口投与亜急性毒性試験（125, 500, 2,000mg/kg）では、2,000mg/kg 群の雌で体重増加の抑制が認められたが、死亡例はなく、一般状態の異常も認められなかった。その他、2,000mg/kg 群では雌雄で腎臓重量の増加、雄で摂水量及び尿量の増加が認められた。しかし、腎臓には重量増加を反映した組織学的異常はなく、腎機能にも異常は認められなかった。4 週間の休薬期間終了時には上記の変化は消失し、回復し得る変化であった。以上より無毒性量は 500mg/kg と判断された。
- ・イヌにおける 4 週間経口投与亜急性毒性試験（100, 300, 1,000mg/kg）では、1,000mg/kg 群の雌雄で投与直後に嘔吐が認められたほか、臨床検査値の変動として、アルブミンと総蛋白の減少、雄でトリグリセリド、K 及び尿 pH の低下、雌でヘモグロビン量の減少等の貧血及び尿比重の増加が認められた。以上より無毒性量は 300mg/kg と判断された。

#### 2) 慢性毒性

- ・ラットにおける 12 ヶ月経口投与慢性毒性試験（100, 300, 900mg/kg）では、300mg/kg 以上の群の雄で摂水量の増加、900mg/kg 群で尿量、尿中 Na 及び腎臓重量の増加が認められ、亜急性毒性試験と同質の変化が認められた。上記の変化は 4 週間の休薬により回復し得るものであった。以上より無毒性量は 100mg/kg と判断された<sup>25)</sup>。
- ・イヌにおける 26 週間経口投与慢性毒性試験（100, 250, 625mg/kg）では、最高用量の 625mg/kg 群に臨床検査値の異常が認められたのみで、一般状態の変化、体重及び摂餌量に変化は認められなかった。臨床検査値の変化はいずれも軽度の変動にとどまるものであり、4 週間の休薬によって回復し得る変化であった。以上より無毒性量は 250mg/kg と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>26)</sup>

動物	ラット
投与量	対照群, 125, 500, 2,000mg/kg 群, 1日1回経口投与
投与期間	♂: 交配前9週～交尾成立, ♀: 交配前2週～妊娠7日
結果	親動物では, 2,000mg/kg 群で一般状態, 摂餌量, 体重, 交尾率, 受(授)胎率及び剖検時の臓器重量に影響は認められなかった。また, 黄体数, 着床数, 胎児死亡率, 生存胎児数, 性比, 胎児体重及び胎盤重量への影響もなく, 胎児の外表, 内臓及び骨格検査においても影響は認められなかった。親動物に対する一般毒性学的無毒性量, 親動物の生殖機能に対する無毒性量及び胎児の発生・発育に対する無毒性量は, 2,000mg/kg 以上と判断された。

2) 胎児の器官形成期投与試験<sup>27, 28)</sup>

動物	ラット
投与量	対照群, 125, 500, 2,000mg/kg 群, 1日1回経口投与
投与期間	妊娠7～17日
結果	母動物では, 投与初期に2,000mg/kg 群で体重増加抑制及び摂餌量減少を認めたが, 一般状態, 臓器重量, 妊娠黄体数, 着床数, 妊娠期間及び出産率に影響は認められなかった。2,000mg/kg 群で雌の胎児体重及び雌雄胎児の胎盤重量が減少したが, 着床後胎児死亡率及び性比に影響は認められなかった。また, 胎児の外表, 内臓及び骨格検査においても影響は認められなかった。出生児において生存率, 発育, 行動発達, 一般分化, 情動・学習能及び生殖能ともに影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は500mg/kg, 生殖機能に対する無毒性量は2,000mg/kg 以上, 胎児の発生・発育に対する無毒性量は500mg/kg, 出生児に対する成長・発達に対する無毒性量は2,000mg/kg 以上と判断された。

動物	ウサギ
投与量	対照群, 150, 300, 600mg/kg 群, 1日1回経口投与
投与期間	妊娠6～18日
結果	母動物では, 600mg/kg 群で摂餌量が投与期間の後期以降に減少傾向を示し, 15例中3例に流産を認めた。この3例中2例の摂餌量は著しく減少した。剖検では300mg/kg 及び600mg/kg 群に胃あるいは十二指腸にびらんを認めた。流産については, 本薬による消化管障害による一般状態の悪化, 摂餌量の低下によるものと思われる。しかし, 妊娠黄体数, 着床数, 生存胎児数, 胎児体重及び性比に影響はなく, 胎児の外表, 内臓及び骨格検査で異常頻度の増加は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は150mg/kg, 生殖機能に対する無毒性量は300mg/kg, 胎児の発生・発育に対する無毒性量は600mg/kg 以上と判断された。

3) 周産期及び授乳期投与試験

動物	ラット
投与量	対照群, 125, 500, 2,000mg/kg 群, 1日1回経口投与
投与期間	妊娠17日～分娩後21日
結果	母動物では, 2,000mg/kg 群で体重の増加抑制, 摂餌量の減少及び摂水量の増加が認められたが, 分娩及び哺育への影響は認められなかった。2,000mg/kg 群で1腹児数が低値を示した。出生児の体重は2,000mg/kg 群で低値を示した。離乳後の体重増加量も雄児で減少し, 茎亀頭と包皮との分離が遅れたことから, 2,000mg/kg は出生児の発育に影響を及ぼすと推察されたが, 生存率, 行動発達及び学習能への影響は認められなかった。出生児の生殖機能試験において, 交尾率及び受(授)胎率に影響はなかったが, 2,000mg/kg 群で1腹児数(F2)が低値を示した。母動物の一般毒性学的無毒性量は500mg/kg, 生殖機能に対する無毒性量は500mg/kg, 出生児の成長・発達に対する無毒性量は500mg/kg と判断された。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の特殊毒性：

#### 1) 抗原性試験

モルモットの全身性アナフィラキシー反応	異常なし
モルモットの PCA 反応	異常なし
マウスを用いラットをレシピエントとした PCA 反応	異常なし

本薬は抗原性を有しないものと判断された。

#### 2) 変異原性試験

##### ① 細菌を用いた復帰突然変異試験

ネズミチフス菌，大腸菌を使用した復帰突然変異試験において突然変異原性を示さなかった。

##### ② 染色体異常試験

チャイニーズハムスター卵巣上皮由来株細胞を用いた染色体異常試験で CHO 細胞に対して染色体異常を誘発しなかった。

##### ③ マウス小核試験

強制経口投与可能な最大量投与によって小核出現率は上昇せず，*in vitro* で染色体異常誘発性を有しないものと判断された。

#### 3) がん原性試験

ラットを用いたがん原性試験では，900mg/kg 群の雄に組織球肉腫及び脾臓の腺房細胞腺腫の発生頻度の増加がみられたが，対照群との間に有意差はなく，加齢性の自然発生病変，ラットに特異的と考えられ，ヒトへの影響は少ないものと考えられた。

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：該当しない

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（安定性試験結果に基づく）

## 3. 貯法・保存条件

室温保存

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

## (1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

## (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

クリアナール内用液：

取扱い上の注意

開封後は必ず密栓して保管し，なるべく速やかに使用すること

## (3) 調剤時の留意点について：

該当しない

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

クリアナール錠 200mg：100錠（10錠×10），1,000錠（10錠×100），1,000錠（バラ）

クリアナール内用液 8%：500mL

## 7. 容器の材質

クリアナール錠：

PTP包装：PTP（ポリプロピレンフィルム＋アルミニウム箔）＋アルミニウム袋（アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム）＋紙箱

バラ包装：着色ポリエチレン容器，ポリプロピレンキャップ

クリアナール内用液：褐色ガラス容器＋紙箱

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

スペリア錠 200, スペリア内用液 8% (久光)

同効薬：

L-エチルシステイン塩酸塩, カルボシステイン, アンブロキシロール塩酸塩, ブロムヘキシン塩酸塩等, その他の去痰剤

### 9. 国際誕生年月日

2001年10月2日

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

クリアナール錠 200mg：

承認年月日：2001年10月2日

承認番号：21300AMZ00773000

クリアナール内用液 8%：

承認年月日：2004年2月27日

承認番号：21600AMZ00423000

### 11. 薬価基準収載年月日

クリアナール錠 200mg：2001年12月7日

クリアナール内用液 8%：2004年6月25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

該当しない

### 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2014年6月27日

内容：「薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない」との結果であった。

### 14. 再審査期間

クリアナール錠 200mg：

2001年10月2日～2009年10月1日 (8年)

クリアナール内用液 8%：

2004年2月27日～2009年10月1日

### 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

販売名	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
クリアナール錠 200mg	114556402	2233004F1025	610451028
クリアナール内用液 8%	116260802	2233004S1023	620001926

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 81-107
- 2) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 109-140
- 3) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 141-180
- 4) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 181-208
- 5) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 209-232
- 6) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 233-243
- 7) 高橋規行 他：臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 7-14
- 8) 関野久之 他：臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 15-24
- 9) 長岡 滋 他：臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 67-80
- 10) 中道 昇 他：臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 45-52
- 11) Takahashi, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1998 ; 77 (1) : 71-77
- 12) 高橋光一 他：社内資料
- 13) 高橋光一 他：社内資料
- 14) Takahashi, K. et al. : Environ. Toxicol. Pharmacol. 1998 ; 5 : 173-178
- 15) 高橋光一 他：社内資料
- 16) 高橋光一 他：社内資料
- 17) 高橋光一 他：社内資料
- 18) 水野博之 他：社内資料
- 19) 山口修司 他：社内資料
- 20) 関野久之 他：臨床医薬 2002 ; 18 (1) : 25-43
- 21) 社内資料
- 22) 木暮敏博 他：薬物動態 1997 ; 12 (5) : 491-513
- 23) 木暮敏博 他：薬物動態 1997 ; 12 (5) : 525-530
- 24) 鳴海直美 他：社内資料
- 25) 高橋秀俊 他：薬理と治療 1997 ; 25 (9) : 2249-2277
- 26) 谷幡 務 他：薬理と治療 1997 ; 25 (9) : 2279-2286
- 27) 谷幡 務 他：薬理と治療 1997 ; 25 (9) : 2287-2298
- 28) 谷幡 務 他：薬理と治療 1997 ; 25 (9) : 2299-2305

2. その他の参考文献

- a) 松島 隆 他：診療 1970 ; 23 (4) : 751-762

---

X II. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売されていない）

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

#### <参考> クリアナール内用液 8%配合試験成績

#### 試験条件

配合比：本剤及び配合薬剤をそれぞれ成人 1 日最大用量（適宜増減の範囲は含まず）の割合で混合し，調製した。

クリアナール内用液：1 日最大用量 15mL

配合薬剤：1 日最大用量

保存条件：配合試験液を室温（室内散光）及び冷所保存（5℃，暗所）

保存形態：無色透明のガラス容器（気密）

#### 試験項目

外観，におい，pH，比重，残存率（フドステイン含量），再懸濁性\*

試験期間は 14 日とし，配合時，1 日後，3 日後，5 日後，7 日後，14 日後に試験を行った。

※再懸濁性：判定は以下のとおりとした。

良：9 回以下振り混ぜたとき均一に懸濁する。

やや良：10～19 回振り混ぜたとき均一に懸濁する。

不良：20 回以上振り混ぜたとき均一に懸濁する。

本資料は，クリアナール内用液を他剤と混和した時のクリアナール内用液の物理化学的安定性を試験したものであり，臨床的検討を加えたものでないことに留意すること。（他剤の物理化学的安定性については検討していない。）

分類	配合薬品名	配合比		保存条件	項目	測定時点						
		本剤	配合薬			配合時	1 日後	3 日後	5 日後	7 日後	14 日後	
鎮咳剤	フスコデ配合シロップ (マイラン EPD)	15mL	10mL (そのまま混合)	室温	外観	褐色澄明液	褐色澄明液	褐色澄明液	褐色澄明液	褐色澄明液	褐色澄明液	
					におい	芳香	芳香	芳香	芳香	芳香	芳香	
					pH	3.67	3.65	3.65	3.68	3.67	3.65	
					比重	1.096	1.096	1.096	1.096	1.096	1.096	
					残存率	100.0	100.6	99.8	99.4	99.7	100.6	
					冷所	外観	褐色澄明液				褐色澄明液	褐色澄明液
						におい	芳香				芳香	芳香
						pH	3.67				3.67	3.66
						比重	1.096				1.096	1.096
						残存率	100.0				100.1	100.4
気管支拡張剤	メブチンシロップ (大塚製薬)	15mL	20mL (そのまま混合)	室温	外観	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	
					におい	芳香	芳香	芳香	芳香	芳香	芳香	
					pH	3.74	3.73	3.74	3.75	3.74	3.73	
					比重	1.115	1.116	1.116	1.116	1.116	1.116	
					残存率	100.0	100.5	100.4	99.5	100.1	99.8	
					冷所	外観	淡褐色澄明液				淡褐色澄明液	淡褐色澄明液
						におい	芳香				芳香	芳香
						pH	3.74				3.74	3.76
						比重	1.115				1.116	1.116
						残存率	100.0				99.7	99.6

分類	配合薬品名	配合比		保存条件	項目	測定時点										
		本剤	配合薬			配合時	1日後	3日後	5日後	7日後	14日後					
気管支拡張剤	ホクナリンドライシロップ0.1%小児用(マイランEPD)	15mL	2g(薬剤2gを精製水15mLで溶解後、混合)	室温	外観	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液					
					におい	芳香	芳香	芳香	芳香	芳香	芳香					
					pH	3.64	3.62	3.64	3.64	3.64	3.62					
					比重	1.069	1.070	1.070	1.070	1.070	1.070					
					残存率	100.0	100.3	100.3	99.4	100.3	100.1					
					冷所	外観	淡褐色澄明液				淡褐色澄明液	淡褐色澄明液				
						におい	芳香				芳香	芳香				
						pH	3.64				3.64	3.65				
				残存率		100.0				100.5	100.0					
				抗ヒスタミン剤	ペリアクチンシロップ0.04%(日医工)	15mL	30mL(そのまま混合)	室温	外観	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	淡褐色澄明液	
									におい	芳香	芳香	芳香	芳香	芳香	芳香	
									pH	3.72	3.71	3.72	3.73	3.72	3.71	
比重	1.127	1.127	1.127						1.127	1.127	1.127					
残存率	100.0	100.3	101.3						100.4	100.2	101.4					
冷所	外観	淡褐色澄明液									淡褐色澄明液	淡褐色澄明液				
	におい	芳香									芳香	芳香				
	pH	3.72									3.72	3.75				
	残存率	100.0								99.6	100.2					
抗生物質製剤	エリスロシンドライシロップ10%(マイランEPD)	15mL	12g(薬剤10gを精製水20mLで懸濁液を調製後、混合)					室温	外観	淡褐色懸濁液	淡褐色懸濁液 淡褐色沈殿	淡褐色微濁液 淡褐色沈殿	淡褐色澄明液 淡褐色沈殿	淡褐色澄明液 淡褐色沈殿	淡褐色澄明液 淡褐色沈殿	
									におい	芳香	芳香	芳香	芳香	芳香	芳香	
									pH	5.81	5.78	5.82	5.83	5.80	5.78	
				残存率	100.0	100.7	101.2		100.1	100.4	99.8					
				再懸濁性		良	良		良	良	良					
				冷所	外観	淡褐色懸濁液					淡褐色懸濁液 淡褐色沈殿	淡褐色微濁液 淡褐色沈殿				
					におい	芳香					芳香	芳香				
					pH	5.81					5.91	5.92				
					残存率	100.0				101.1	98.9					
				再懸濁性						良	良					
					抗生物質製剤	エリスロシンドライシロップW20%(マイランEPD)	15mL	6g(薬剤10gを精製水12mLで懸濁液を調製後、混合)	室温	外観	淡褐色懸濁液	淡褐色懸濁液 淡褐色沈殿	淡褐色懸濁液 淡褐色沈殿	淡褐色懸濁液 淡褐色沈殿	淡褐色微濁液 淡褐色沈殿	淡褐色微濁液 淡褐色沈殿
										におい	特異	特異	特異	特異	特異	特異
pH	5.17	5.21	5.23							5.25	5.26	5.24				
残存率	100.0	100.6	100.8							100.2	100.1	98.7				
再懸濁性		良	良							良	良	良				
冷所	外観	淡褐色懸濁液										淡褐色懸濁液 淡褐色沈殿	淡褐色微濁液 淡褐色沈殿			
	におい	特異										特異	特異			
	pH	5.17									5.55	5.53				
	残存率	100.0				100.8	99.3									
再懸濁性						良	良									

XIII. 備考

分類	配合薬品名	配合比		保存条件	項目	測定時点						
		本剤	配合薬			配合時	1日後	3日後	5日後	7日後	14日後	
抗生物質製剤	カナマイシンシロップ5% 「明治」 (Meiji Seikaファルマ)	15mL	20g (薬剤20gを精製水40mLで懸濁液を調製後、混合)	室温	外観	淡褐色懸濁液	淡褐色懸濁液 白色沈殿	淡褐色懸濁液 白色沈殿	淡褐色懸濁液 白色沈殿	淡褐色微濁液 白色沈殿	淡褐色微濁液 白色沈殿	
					におい	特異	特異	特異	特異	特異	特異	
					pH	8.04	7.97	8.03	8.14	8.11	8.08	
					残存率	100.0	98.5	98.1	99.4	98.8	98.1	
					再懸濁性		良	良	やや良	やや良	不良	
					冷所	外観	淡褐色懸濁液				淡褐色懸濁液 白色沈殿	淡褐色微濁液 白色沈殿 無色針状結晶析出
						におい	特異				特異	特異
						pH	8.04				8.10	8.06
				残存率		100.0				99.1	99.0	
				再懸濁性					不良	不良		