

## 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2018（2019年更新版）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

**クリアナール<sup>®</sup>錠 200mg**

Cleanal<sup>®</sup> TABLETS

フドステイン内用液

**クリアナール<sup>®</sup>内用液 8%**

Cleanal<sup>®</sup> 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 日局 フドステイン 200mg 含有 クリアナール内用液 8% : 1mL 中 日局 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・ 販売開始年月日	クリアナール錠 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 販売開始年月日 : 2001年12月17日
	クリアナール内用液 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 販売開始年月日 : 2004年7月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	クリアナール錠 200mg	製造販売元 : 田辺ファーマ株式会社
	クリアナール内用液 8%	販売 : 田辺ファーマ株式会社 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	田辺ファーマ株式会社 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.tanabe-pharma.com/">https://medical.tanabe-pharma.com/</a>	

本IFは2025年12月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987128005151  
クリアナール錠



(01)14987128301055  
クリアナール内用液

「添文ナビ（アプリ）」を使ってGS1バーコードを  
読み取ることにより、最新の電子化された添付文  
書を閲覧いただけます。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、隨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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備とともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合 物群	23
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	23
3. 製品の製剤学的特性	7		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8		
6. RMPの概要	8		
II. 名称に関する項目	9	VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 販売名	9	1. 血中濃度の推移	25
2. 一般名	9	2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 構造式又は示性式	9	3. 母集団（ポピュレーション）解析	26
4. 分子式及び分子量	9	4. 吸収	26
5. 化学名（命名法）又は本質	9	5. 分布	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9	6. 代謝	27
III. 有効成分に関する項目	10	7. 排泄	28
1. 物理化学的性質	10	8. トランスポーターに関する情報	29
2. 有効成分の各種条件下における安定 性	10	9. 透析等による除去率	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法	11	10. 特定の背景を有する患者	29
IV. 製剤に関する項目	12	11. その他	30
1. 剤形	12		
2. 製剤の組成	12		
3. 添付溶解液の組成及び容量	13		
4. 力価	13		
5. 混入する可能性のある夾雑物	13		
6. 製剤の各種条件下における安定性	14		
7. 調製法及び溶解後の安定性	15		
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	15		
9. 溶出性	16		
10. 容器・包装	16		
11. 別途提供される資材類	16		
12. その他	16		
V. 治療に関する項目	17		
1. 効能又は効果	17		
2. 効能又は効果に関する注意	17		
3. 用法及び用量	17		
4. 用法及び用量に関する注意	17		
5. 臨床成績	17		
VI. 薬効薬理に関する項目	23		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合 物群	23		
2. 薬理作用	23		
VII. 薬物動態に関する項目	25		
1. 血中濃度の推移	25		
2. 薬物速度論的パラメータ	25		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	26		
4. 吸収	26		
5. 分布	26		
6. 代謝	27		
7. 排泄	28		
8. トランスポーターに関する情報	29		
9. 透析等による除去率	29		
10. 特定の背景を有する患者	29		
11. その他	30		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31		
1. 警告内容とその理由	31		
2. 禁忌内容とその理由	31		
3. 効能又は効果に関する注意とその 理由	31		
4. 用法及び用量に関する注意とその 理由	31		
5. 重要な基本的注意とその理由	31		
6. 特定の背景を有する患者に関する注 意	31		
7. 相互作用	33		
8. 副作用	33		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35		
10. 過量投与	36		
11. 適用上の注意	36		
12. その他の注意	36		
IX. 非臨床試験に関する項目	37		
1. 薬理試験	37		
2. 毒性試験	38		
X. 管理的事項に関する項目	41		
1. 規制区分	41		
2. 有効期間	41		

3. 包装状態での貯法	41
4. 取扱い上の注意	41
5. 患者向け資材	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	41
9. 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	41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	42
13. 各種コード	42
14. 保険給付上の注意	42

<b>X I. 文献</b>	43
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43

<b>X II. 参考資料</b>	44
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44

<b>X III. 備考</b>	45
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	45
2. その他の関連資料	46

## 略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

---

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：田辺ファーマ（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う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）。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (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）。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (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）。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
- (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）。（「V. 5. (7) その他」の項の「臨床効果」参照）
- (5) 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。重大な副作用として肝機能障害、黄疸、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

特になし

## I. 概要に関する項目

---

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件 :

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項 :

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## 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 200mg  
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)

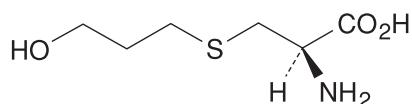
## (2) 洋名 (命名法) :

fudosteine (JAN、INN)

## (3) ステム (stem) :

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<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S

分子量 : 179.24

## 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2R)-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

### 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°C・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°C（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数 :

$pK_{a_1} = 3.1$ 、 $pK_{a_2} = 8.8$ （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  $[\alpha]_D^{20} : -8.1^\circ$  (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°C、60%RH <sup>*1</sup>		無色透明ガラス容器	3年6カ月	変化なし
	25°C、60%RH <sup>*2</sup>		ポリエチレン袋（二重）+ファイバードラム	3年	色差（b 値）が若干大きくなつたが、他の試験項目は変化なし。
苛酷試験	温度 <sup>*3</sup>	60°C	ガラス容器（気密）	3カ月	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 <sup>*4</sup>	25°C、22%RH	ガラス容器（開栓）	3カ月	変化なし
		25°C、88%RH	ガラス容器（開栓）	3カ月	変化なし
	光 <sup>*3</sup>	室温、蛍光灯（1,000lx）	無色透明ガラス容器（気密）	3カ月	変化なし

\*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°C	褐色ガラスアンプル (密封)	3カ月	変化なし
中性溶液 <sup>*2</sup>	60°C	褐色ガラスアンプル (密封)	3カ月	変化なし
	室温、蛍光灯 (1,000lx)	無色透明ガラス容器 (気密)	3カ月	変化なし
アルカリ性溶液 <sup>*3</sup>	60°C	褐色ガラスアンプル (密封)	3カ月	性状の変化は認められなかつたが、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、定量法

#### 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）

#### 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 :

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

#### (2) 製剤の外観及び性状 :

<クリアナール錠 200mg >

性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠		
外形			 直径(mm) : 8.1 厚さ(mm) : 4.2 重量(mg) : 228
識別コード	<b>W021</b>		

<クリアナール内用液 8% >

性状・剤形	褐色・芳香あり・味は甘い・液剤 pH : 3.5~4.0
-------	---------------------------------

#### (3) 識別コード :

クリアナール錠 200mg : **W021**

クリアナール内用液 8% : 該当しない

#### (4) 製剤の物性 :

クリアナール錠 200mg :

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。

#### (5) その他 :

クリアナール内用液 8% : 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)の含量及び添加剤 :

<クリアナール錠 200mg >

有効成分 (1錠中)	日局 フドステイン 200mg
添加剤	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

<クリアナール内用液 8% >

有効成分 (1mL 中)	日局 フドステイン 80mg (8w/v%)
添加剤	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) 電解質等の濃度 :

該当しない

(3) 熱量 :

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

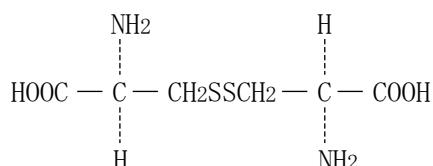
## 4. 力価

該当しない

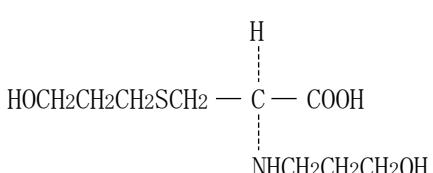
## 5. 混入する可能性のある夾雑物

クリアナール錠 200mg :

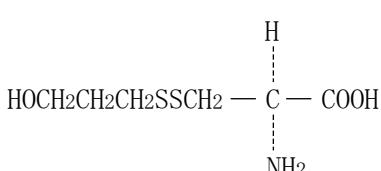
L-시스チン (原薬混在物)



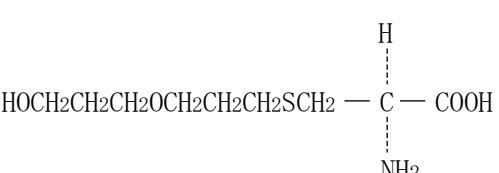
I-1 : (R)-2-(3-ヒドロキシプロピル)  
アミノ-3-(3-ヒドロキシプロピルチオ)プロピオン酸 (原薬混在物)



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-ヒドロキシプロピル)プロピオニル]プロピオン酸 (原薬混在物)



※ L-시스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 8% :

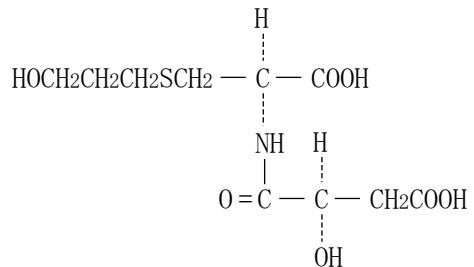
L-시스チン、I-1、I-2、I-3 の他、分解生成物及び A～J が混入する可能性がある (A～F、I、J は構造未同定)。

MP : 3-メルカプト-1-プロパノール (分解物)

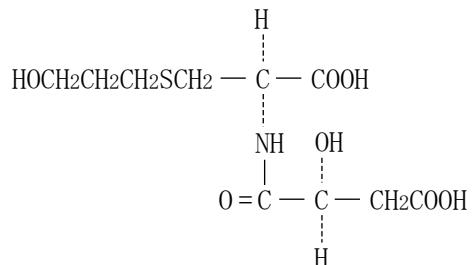
HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

## IV. 製剤に関する項目

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。

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

(以下は製造販売した製品の試験成績を記載)

クリアナール錠 200mg :

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 <sup>*1</sup>	25°C、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 <sup>*2</sup>	40°C、75%RH		PTP + アルミニウム袋	6カ月	変化なし
			PTP	6カ月	変化なし
苛酷試験	温度 <sup>*3</sup>	60°C	ガラス容器 (気密)	3カ月	外観の変化 (1カ月目 : 白色→微黄褐色、3カ月目 : →淡黄褐色) が認められたが、他の試験項目は変化なし。
	湿度 <sup>*4</sup>	25°C、22%RH	ガラス容器 (開栓)	3カ月	変化なし
		25°C、88%RH	ガラス容器 (開栓)	3カ月	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 <sup>*4</sup>	室温、蛍光灯 (1,000lx)	無色透明ガラス容器 (気密)	3カ月	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 8% :

[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°C、60%RH、暗所	褐色のガラス容器、気密	36 カ月	36 カ月間保存した結果、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。36 カ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 0.58～0.61% であった。光学異性体は経時に徐々に増加し、36 カ月後では 1.04～1.12% であった。微生物限度試験では、39 カ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°C、75%RH、暗所	褐色のガラス容器、気密	6 カ月	6 カ月間保存した結果、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 カ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。光学異性体は経時に徐々に増加し、6 カ月後では 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。	
苛酷試験	温度	50°C、暗所	褐色のガラス容器、気密	3 カ月	3 カ月間保存した結果、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 カ月後から 10 個の微量の分解生成物を認めた。3 カ月後では 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 カ月後から増加し、3 カ月後では約 2.0% であった。
		60°C、暗所	褐色のガラス容器、気密	3 カ月	3 カ月間保存した結果、3 カ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 カ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 カ月後から 10 個の微量の分解生成物を、3 カ月後では 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 カ月後で約 4.0% と増加し、3 カ月後では約 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 カ月	2 カ月間保存した結果、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 カ月後では約 0.16% であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

クリアナール錠 200mg : 該当資料なし

クリアナール内用液 8% : 「X III. 2. その他の関連資料」の項の「クリアナール内用液 8%配合試験成績」参照

## IV. 製剤に関する項目

---

### 9. 溶出性

クリアナール錠 200mg :

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 8% :

該当しない

### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 :

該当しない

(2) 包装 :

<クリアナール錠 200mg >

100錠 [10錠 (PTP) × 10]、1,000錠 [10錠 (PTP) × 100]、1,000錠 [バラ、乾燥剤入り]

<クリアナール内用液 8%>

500mL (瓶)

(3) 予備容量 :

該当しない

(4) 容器の材質 :

クリアナール錠 200mg :

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 (アルミニウムラミネートフィルム)

バラ包装 : 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 8% : ガラス容器、ポリプロピレンキャップ

### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

### 12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

## 3. 用法及び用量

## (1) 用法及び用量の解説 :

<クリアナール錠 200mg >

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 8% >

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。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 :

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

## 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ :

該当資料なし

## (2) 臨床薬理試験 :

<単回投与試験<sup>1)</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

## V. 治療に関する項目

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、忍容性に問題はないものと判断した。</p>
----	--

### <反復投与試験<sup>2)</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	1 回 2g 1 日 3 回	1 回 1g 1 日 3 回
	<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>	<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>

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

### (3) 用量反応探索試験：

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、有効性とともに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>3)</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 0.6g 1 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。
----	--

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

#### (4) 検証的試験：

##### 1) 有効性検証試験：

###### 無作為化並行用量反応試験<sup>4)</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 でほぼプラタ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	不变	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 (%)

## V. 治療に関する項目

### 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)

(%)

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

### 比較試験<sup>5)</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>

### 最終全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	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) 安全性試験<sup>6)</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、恶心・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	不变	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	不变	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)

(%)

(5) 患者・病態別試験<sup>7)</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

## V. 治療に関する項目

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）、t<sub>1/2z</sub>（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

### (6) 治療的使用：

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

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調査・試験の概要：

該当しない

### (7) その他：

#### 臨床効果 4~6, 8~10)

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)

## 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

## システィン系

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

## 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。

## VII. 薬効薬理に関する項目

---

(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

## (1) 治療上有効な血中濃度 :

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度 :

「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」及び「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

## (3) 中毒域 :

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響 :

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  $5.69\mu\text{g}/\text{mL}$  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  $10.19\mu\text{g}/\text{mL}$  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>。

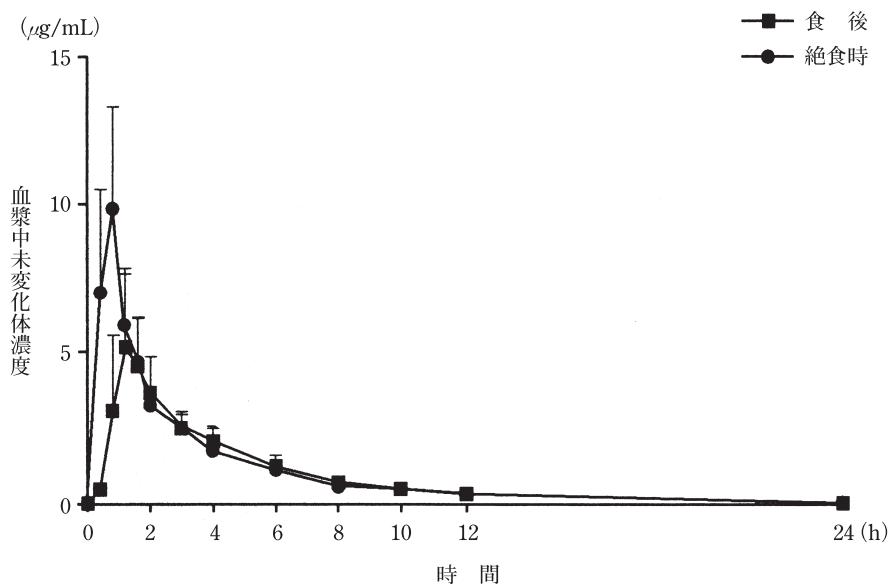


図 健康成人男子にフドステイン錠 400mg をクロスオーバー法にて食後及び絶食時経口投与したときの未変化体の血漿中濃度（平均値±標準偏差、n=9）

## 2. 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) 消失速度定数 :

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(4) クリアランス :

該当資料なし

(5) 分布容積 :

該当資料なし

(6) その他 :

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法 :

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因 :

該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

＜参考＞

動物（ラット、イヌ）のデータ<sup>21, 22)</sup>

<sup>14</sup>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。

バイオアベイラビリティ

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。

### 5. 分布

(1) 血液一脳関門通過性 :

該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性 :

該当資料なし

＜参考＞

動物（ラット）のデータ<sup>21)</sup>

妊娠 12 日目及び妊娠 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-フドステイン 25mg/kg を経口投与すると、放射能は胎盤を通って胎児全身へ移行した。

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

&lt;参考&gt;

動物（ラット）のデータ<sup>21)</sup>

分娩後 11 日目のラットに <sup>14</sup>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

&lt;参考&gt;

動物（ラット）のデータ<sup>21)</sup>

雄性ラットに対して <sup>14</sup>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）の高い組織は大脳、小脳、眼球、ハーダー腺、腎臓、精巣及び前立腺等であった。

## (6) 血漿蛋白結合率：

<sup>14</sup>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>21)</sup>。

## 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>21)</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。

代謝経路：

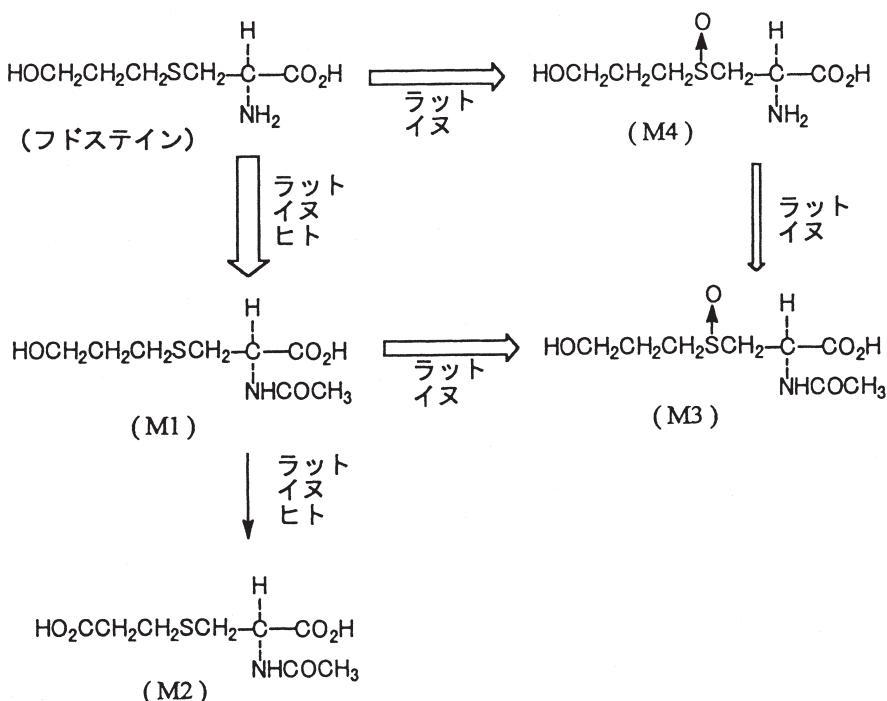


図 推定代謝経路（ラット、イヌ、ヒト）

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 :

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活性比、存在比率 :

代謝物に活性はみられなかった。

## 7. 排泄

### 排泄部位及び経路

尿中

### 排泄率

クリアナール錠 200mg :

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>7)</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>2, 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)

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 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 $\mu$ 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>7)</sup>。

	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2z</sub> <sup>**</sup> (h)	AUC <sub>0~∞</sub> ( $\mu$ g · h/mL)
健康成人男子 (食後投与、n = 9)	5.69±2.14	1.17±0.43	2.7±0.3	20.49±4.24
健康成人男子 (絶食時投与、n = 9)	10.19±3.34**	0.42±0.13**	2.6±0.6	23.41±6.03*
健康高齢男子 (食後投与、n = 8)	6.70±3.44	1.94±1.70	2.2±1.1	27.01±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)

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 $\mu$ g/mL に達し、2.9 時間の半減期で消失した<sup>23)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

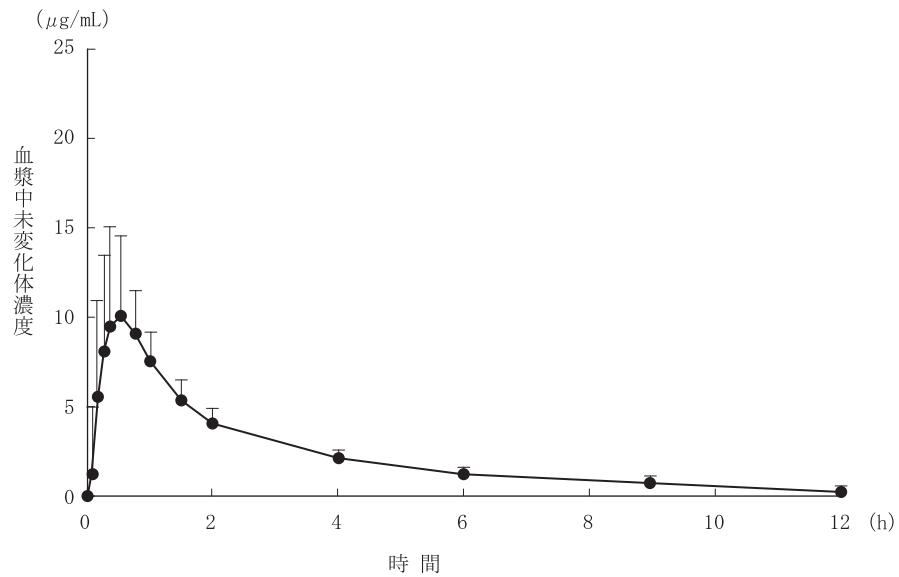


図 健康成人男子に本剤 5mL (フドステインとして 400mg) を経口投与したときの未変化体の血漿中濃度 (平均値±標準偏差、n=22)

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

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2z</sub> <sup>*</sup> (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)

### 11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心障害のある患者

類薬で心不全のある患者に悪影響を及ぼしたとの報告がある。

<解説>

9.1.1 類薬（L-エチルシスティン塩酸塩）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>a)</sup>から、心不全のある患者には慎重投与とした。

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

肝機能が悪化するおそれがある。[11.1.1 参照]

<解説>

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た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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 生殖能を有する者：

設定されていない

### (5) 妊婦：

#### 9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、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 2000mg/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。

＜参考＞

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>21)</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>24)</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。

### (6) 授乳婦：

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。

＜参考＞

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>21)</sup>。

### (7) 小児等：

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜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。

### (8) 高齢者：

#### 9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

＜解説＞

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)

## 7. 相互作用

### （1）併用禁忌とその理由：

設定されていない

### （2）併用注意とその理由：

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### （1）重大な副作用と初期症状：

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、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。  
[9.3 参照]

###### 11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

＜解説＞

11.1.1 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たしたとする報告があることから記載した。

11.1.2 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た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た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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) その他の副作用 :

#### 11.2 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、恶心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、下痢	腹痛、胃痛、腹部膨満感、口渴、便秘、舌炎	口内炎、口唇炎
肝臓	AST、ALT、Al-P の上昇		
腎臓	BUN 上昇、蛋白尿		
過敏症	発疹、かゆみ	紅斑、じん麻疹	
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) 発現頻度は使用成績調査を含む。

#### 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)
恶心・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)
口渴	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 (%)
<b>その他</b>	
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)
	血小板数增多	1/508 (0.2)
	好中球增多	2/488 (0.4)
	好酸球增多	4/488 (0.8)
	リンパ球減少	1/488 (0.2)
	单球增多	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)
電解質	血糖上昇	3/312 (1.0)
	尿酸下降	1/430 (0.2)
	尿酸上昇	1/430 (0.2)
	Na 減少	1/462 (0.2)
	Na 上昇	2/462 (0.4)
	K 減少	1/461 (0.2)
尿検査	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)

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

クリアナール錠 200mg :

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

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

＜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 8% : 設定されていない

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報 :

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報 :

設定されていない

## 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験<sup>25)</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 ddy、♂(11)	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 Wistar、♂(9~10)	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 ddy、♂(11)	マウス ddy、♂(11)	p.o. 200、2,000 p.o. 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 ddy、♂(10~12)	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 ddy、♂(11)	マウス ddy、♂(11)	p.o. 200、2,000	作用なし
	6. 体温に及ぼす影響 Wistar、♂(10)	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 Hartley、♂(9)	モルモット Hartley、♂(9)	in vitro 10 <sup>-3</sup> (M)、 10 <sup>-5</sup> (M)	作用なし
泌尿器系・消化器系及び	8. 呼吸数、血圧、心拍数、血流量及び心電図に及ぼす影響 Beagle、♀(3)	イヌ Beagle、♀(3)	i.v. 10、100	作用なし
	9. 腸管輸送能に対する作用 ddy、♂(9~10)	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 Wistar、♂(13~14)	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 Wistar、♂(8)	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 Wistar、♂(6)	ラット Wistar、♂(6)	p.o. 200、2,000	作用なし
	13. 線溶系に及ぼす影響 Wistar、♂(8)	ラット Wistar、♂(8)	p.o. 200、2,000	作用なし

(3) 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 カ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>26)</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) 遺伝毒性試験 :

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。

## (4) 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。

## (5) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>27)</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>28, 24)</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。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 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。

### (6) 局所刺激性試験 :

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性 :

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。

## 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

有効期間：3年

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

<クリアナール錠 200mg >

設定されていない

<クリアナール内用液 8% >

20. 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。

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：あり

## 6. 同一成分・同効薬

一物多名称：スペリア錠 200、スペリア内用液 8%

## 7. 国際誕生年月日

2001年10月2日

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
クリアナール錠 200mg	2001年10月2日	21300AMZ00773000	2001年12月7日	2001年12月17日
クリアナール内用液 8%	2004年2月27日	21600AMZ00423000	2004年6月25日	2004年7月6日

## 9. 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

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 10. 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。

### 11. 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

### 12. 投薬期間制限に関する情報

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。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
クリアナール錠 200mg	2233004F1025	2233004F1025	114556402	610451028
クリアナール内用液 8%	2233004S1023	2233004S1023	116260802	620001926

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 高橋規行, 他 : 臨床医薬. 2002 ; 18 (1) : 7-14
- 2) 関野久之, 他 : 臨床医薬. 2002 ; 18 (1) : 15-24
- 3) 長岡 滋, 他 : 臨床医薬. 2002 ; 18 (1) : 67-80
- 4) 長岡 滋, 他 : 臨床医薬. 2002 ; 18 (1) : 81-107
- 5) 長岡 滋, 他 : 臨床医薬. 2002 ; 18 (1) : 109-140
- 6) 長岡 滋, 他 : 臨床医薬. 2002 ; 18 (1) : 141-180
- 7) 中道 昇, 他 : 臨床医薬. 2002 ; 18 (1) : 45-52
- 8) 長岡 滋, 他 : 臨床医薬. 2002 ; 18 (1) : 181-208
- 9) 長岡 滋, 他 : 臨床医薬. 2002 ; 18 (1) : 209-232
- 10) 長岡 滋, 他 : 臨床医薬. 2002 ; 18 (1) : 233-243
- 11) Takahashi K, et al. : Jpn J Pharmacol. 1998 ; 77 (1) : 71-77 (PMID : 9639062)
- 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 (3) : 173-178 (PMID : 21781863)
- 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) 木暮敏博, 他 : 薬物動態. 1997 ; 12 (5) : 491-513
- 22) 木暮敏博, 他 : 薬物動態. 1997 ; 12 (5) : 525-530
- 23) 社内資料
- 24) 谷幡 務, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (9) : 2299-2305
- 25) 鳴海直美, 他 : 社内資料
- 26) 高橋秀俊, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (9) : 2249-2277
- 27) 谷幡 務, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (9) : 2279-2286
- 28) 谷幡 務, 他 : 薬理と治療. 1997 ; 25 (9) : 2287-2298

## 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

## X III. 備考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

## (1) 粉碎：

該当資料なし

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

## 1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

## 【試験方法】

## ・崩壊懸濁試験

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55°Cのお湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置した。5分後にシリンジを手で180度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に5分間放置後に同様の操作を行った。計10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤1個に亀裂を入れて（シートの上から錠剤を乳棒で15回叩く）から同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

## ・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて20mLの水でフラッシングするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

## 【試験結果】

簡易懸濁法					備考
適否*	通過 サイズ	水（約55°C）		亀裂→水（約55°C）	
		5分	10分	5分	10分
適	2 8Fr.	△	△	○	

適2：錠剤のコーティングに亀裂を入れれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

\*藤島一郎監修「内服薬経管投与ハンドブック第4版」（2020年）表9 経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

## 2) 懸濁液の安定性

該当資料なし

## 2. その他の関連資料

## &lt;参考&gt; 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°C、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	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	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	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	
	ペリアクチン シロップ 0.04%		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	
				比重	1.069				1.070	1.070	
				残存率	100.0				100.5	100.0	
抗ヒスタミン剤	室温	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		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	
				比重	1.127				1.127	1.127	
				残存率	100.0				99.6	100.2	
抗生素質製剤	室温	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		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	
抗生素質製剤	室温	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		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	

### X III. 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
抗生素質製剤	カナマイシン シロップ 5% 「明治」	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