

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（1998年9月）に準拠して作成

気道分泌細胞正常化剤

スペリア錠200

SPELEAR tablets 200
(フドステイン錠)

スペリア内服液8%

SPELEAR solution 8%
(フドステイン内服液)

剤形	スペリア錠200 スペリア内服液8%	: フィルムコーティング錠 : 内服液
規格・含量	スペリア錠200 スペリア内服液8%	: 1錠中200mg : 1mL中80mg (8w/v%)
一般名	和名 洋名	: フドステイン : fudosteine
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	スペリア錠200 製造承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日 スペリア内服液8% 製造承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	: 2001年10月02日 : 2001年12月07日 : 2001年12月17日 : 2004年02月27日 : 2004年06月25日 : 2004年07月06日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造発売元：久光製薬株式会社	
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		

®：登録商標

本IFは2013年02月作成のスペリア錠200 添付文書およびスペリア内服液8%の
添付文書の記載に基づき作成した。

I F 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力の下、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、**Drug Safety Update**（医薬品安全対策情報）などにより薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	2)反復投与試験	11
I-1 開発の経緯	1	(3)探索的試験：用量反応探索試験	12
I-2 製品の特徴及び有用性	1	(4)検証的試験	12
		1)無作為化平行用量反応試験	12
II. 名称に関する項目	2	2)比較試験	13
II-1 販売名	2	3)安全性試験	14
(1)和名	2	4)患者・病態別試験	15
(2)洋名	2	(5)治療的使用	15
(3)名称の由来	2	1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	15
II-2 一般名	2	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	15
(1)和名(命名法)	2		
(2)洋名(命名法)	2		
II-3 構造式又は示性式	2		
II-4 分子式及び分子量	2	VI. 薬効薬理に関する項目	16
II-5 化学名(命名法)	2	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VI-2 薬理作用	16
II-7 CAS登録番号	2	(1)作用部位・作用機序	16
		(2)薬効を裏付ける試験成績	17
III. 有効成分に関する項目	3		
III-1 有効成分の規制区分	3	VII. 薬物動態に関する項目	24
III-2 物理化学的性質	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	24
(1)外観・性状	3	(1)治療上有効な血中濃度	26
(2)溶解性	3	(2)最高血中濃度到達時間	26
(3)吸湿性	3	(3)通常用量での血中濃度	26
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(4)中毒症状を発現する血中濃度	26
(5)酸塩基解離定数	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	26
(6)分配係数	3	(1)吸収速度定数	26
(7)その他の主な示性値	3	(2)バイオアベイラビリティ	26
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3)消失速度定数	26
III-4 有効成分の確認試験法	4	(4)クリアランス	26
III-5 有効成分の定量法	4	(5)分布容積	26
		(6)血漿蛋白結合率	26
IV. 製剤に関する項目	5	VII-3 吸収	26
IV-1 剤形	5	VII-4 分布	26
(1)剤形の区別及び性状	5	(1)血液-脳関門通過性	26
(2)製剤の物性	5	(2)胎児への移行性	26
(3)識別コード	5	(3)乳汁中への移行性	26
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	5	(4)髄液への移行性	26
IV-2 製剤の組成	5	(5)その他の組織への移行性	27
(1)有効成分(活性成分)の含量	5	VII-5 代謝	27
(2)添加物	5	(1)代謝部位及び代謝経路	27
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	6	(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	27
IV-4 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	(3)初回通過効果の有無及びその割合	27
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	8	(4)代謝物の活性の有無及び比率	27
IV-6 溶出試験	10	(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	27
IV-7 製剤中の有効成分の確認試験法	10	VII-6 排泄	28
IV-8 製剤中の有効成分の定量法	10	(1)排泄部位	28
IV-9 容器の材質	10	(2)排泄率	28
		(3)排泄速度	29
V. 治療に関する項目	11	VII-7 透析等による除去率	29
V-1 効能又は効果	11	(1)腹膜透析	29
V-2 用法及び用量	11	(2)血液透析	29
V-3 臨床成績	11	(3)直接血液灌流	29
(1)臨床効果	11		
(2)臨床薬理試験：忍容性試験	11	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	30
1)単回投与試験	11	VIII-1 警告内容とその理由	30
		VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	30

VIII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	30	XI-2	その他の参考文献	40
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	30	XI-3	文献請求先	40
VIII-5	慎重投与内容とその理由	30	XII	参考資料	41
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30	XII-1	主な外国での発売状況	41
VIII-7	相互作用	30	XIII	備考	42
	(1)併用禁忌とその理由	30		その他の関連資料	42
	(2)併用注意とその理由	30			
VIII-8	副作用	30			
	(1)副作用の概要	30			
	1)重大な副作用と初期症状	31			
	2)その他の副作用	31			
	(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	32			
	(3)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	32			
	(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	32			
VIII-9	高齢者への投与	33			
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33			
VIII-11	小児等への投与	33			
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	33			
VIII-13	過量投与	33			
VIII-14	適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	34			
VIII-15	その他の注意	34			
IX.	非臨床試験に関する項目	35			
IX-1	一般薬理	35			
IX-2	毒性	35			
	(1)単回投与毒性試験	35			
	(2)反復投与毒性試験	36			
	(3)生殖発生毒性試験	37			
	(4)その他の特殊毒性	38			
X.	取扱い上の注意等に関する項目	39			
X-1	有効期間又は使用期限	39			
	(1)有効期間	39			
	(2)使用期限	39			
X-2	貯法・保存条件	39			
X-3	薬剤取扱い上の注意点	39			
X-4	承認条件	39			
X-5	包装	39			
X-6	同一成分・同効薬	39			
X-7	国際誕生年月日	39			
X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	39			
X-9	薬価基準収載年月日	39			
X-10	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	39			
X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39			
X-12	再審査期間	39			
X-13	長期投与の可否	39			
X-14	厚生省薬価基準収載医薬品コード	39			
X-15	保険給付上の注意	39			
XI.	文献	40			
XI-1	引用文献	40			

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

慢性呼吸器疾患患者では、気道上皮杯細胞の過形成や気道上皮粘膜下腺の肥大などが生じて過剰な気道粘液分泌が惹起され、気道液の成分組成等の変化が生じ痰を形成する。痰が貯留すると喀痰機能低下や換気能低下等を招き、気道閉塞感等の臨床症状が誘発される。従って、杯細胞の過形成を抑制し、喀痰に関する諸因子を改善して喀痰を促すことは临床上重要である。しかし従来の去痰剤は、動物実験において10, 30mg/kg の用量で気道上皮杯細胞の過形成を抑制し、過剰粘液の生成を抑える作用は認められていない。

エスエス製薬[※]では上記の点に着目し、新規医薬品成分「フドステイン」を見出した。本剤は、気道粘液修復作用（ウサギ）、漿液性気道分泌亢進作用（ウサギ）、抗炎症作用（ラット）だけでなく、10, 30mg/kg の用量で杯細胞の過形成抑制作用（ラット）が認められ、新しい去痰剤（気道分泌細胞正常化剤）として開発が進められた。

錠剤の臨床試験にて、主要症状「痰の出しにくさ」、「痰が胸につかえている感じ」に対し優れた臨床効果が期待できることが確認され、2000年に「スペリア錠200」として発売された。

また、フドステインの適応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、高齢者や固形製剤の嚥下困難な患者にも服用しやすい内用液剤として「スペリア内用液8%」を開発し、2004年に製造承認を取得、発売に至った。

I-2. 製品の特徴及び有用性

- (1) エスエス製薬[※]中央研究所で合成開発された新規成分医薬品です。
- (2) 患者さんの状態に合わせ錠剤と内用液の使い分けが可能です。
- (3) 初めての気道分泌細胞正常化剤であり、①気道粘液の過剰分泌の抑制作用（杯細胞の過形成抑制）をはじめ、②粘液修復作用 ③漿液性気道分泌亢進作用 ④抗炎症作用など4つの薬理学的特徴を有する去痰剤です。（ラット又はウサギ）
- (4) 気管支喘息、慢性気管支炎などの主要症状である「痰の出しにくさ」、「痰が胸につかえている感じ」に対し、優れた作用を示しました。（錠剤におけるプラセボを用いた二重盲験比較試験等）
- (5) 錠剤の開発時におこなった臨床試験（369例）において、気管支喘息80.9%（38/47例）、慢性気管支炎72.6%（77/106例）、気管支拡張症58.0%（40/69例）など、慢性呼吸器疾患の去痰に対して優れた効果を示しました。（中等度改善以上）
- (6) 総症例634例中副作用が報告されたのは49例（7.7%）68件でした。錠剤において承認時までに報告された副作用は、総症例634例中49例（7.7%）68件で、その主な症状は食欲不振1.4%（9件）、悪心・嘔吐1.3%（8件）、頭痛0.9%（6件）、腹痛0.8%（5件）、胸やけ、下痢及び便秘がそれぞれ0.6%（4件）でした。（承認時）
重大な副作用として肝機能障害、黄疸が、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）、中毒性表皮症（Lyell症候群）があらわれたとの報告があります。
臨床検査値異常の発現率は9.7%（52/537例）でした。
その主なものはALT（GPT）上昇3.7%（19件/516例）、AST（GOT）上昇3.3%（17件/516例）等でした。（承認時）
なお、内用液では、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していません。

※久光製薬（株）は平成17年4月1日のエスエス製薬（株）医療用医薬品事業統合により、本表記を継承致しました。

II. 名称に関する項目

II-1.	販売名	
	(1) 和名	スペリア®錠 200、スペリア®内用液 8%
	(2) 洋名	SPELEAR tablets 200、SPELEAR solution 8%
	(3) 名称の由来	Sputum (スピュータム、痰) をClear (クリアー) にする。 Superior (スーペリアー、優れている)。
II-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 〈r-INN List 39, WHO Drug Information Vol.12, No.1 (1998)〉)
II-3.	構造式又は示性式	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{NH}_2}{\text{C}}}-\text{CO}_2\text{H}$
II-4.	分子式及び分子量	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$: 179.24
II-5.	化学名 (命名法)	(-)-(R)-2-amino-3-(3-hydroxypropylthio)propionic acid (JAN) (-)-3- [(3-hydroxypropyl)thio] -L-alanine (INN)
II-6.	慣用名、別名、略号、 記号番号	治験番号 スペリア錠 200 : SS320A スペリア内用液 8% : SS320AL
II-7.	CAS登録番号	13189-98-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

該当しない

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ギ酸に極めて溶けやすく、水に溶けやすく、酢酸（100）に溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

フドステインの各種溶媒に対する溶解性（20±1℃）

溶媒	本品1gを溶かすのに要する溶媒量（mL）	溶解性の表現
ギ酸	0.98	極めて溶けやすい
水	9.5	溶けやすい
酢酸（100）	200	溶けにくい
エタノール（95）	4000	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	約20000	ほとんど溶けない

(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

pKa₁ = 3.1、pKa₂=8.8（滴定法）

(6) 分配係数

pH2～12 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 : 約 5.5 (1 → 20)
 結晶多形 : 認められない
 旋光度 [α]_D²⁰ : -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%

Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性

〈苛酷試験〉

[試験項目] 性状、吸湿率、分解物の検索、成分含量

保存条件		保存形態	保存期間	結果	
固体状態	60℃、暗所	ガラス容器、気密	3 ヶ月	白色～微黄白色から微黄色に変化した。定量値の変化及び分解物の生成は認められなかった。	
	25℃、22%RH、暗所	ガラス容器、開栓	3 ヶ月	変化は認められなかった。	
	25℃、88%RH、暗所				
	室温、蛍光灯下 1000 ルクス		無色透明のガラス容器、気密	3 ヶ月	変化は認められなかった。
溶液状態	中性 ^{※1}	60℃、暗所	褐色ガラスアンプル、密封	3 ヶ月	変化は認められなかった。
		室温、蛍光灯下 1000ルクス	無色透明のガラスアンプル、密封	3 ヶ月	
	酸性 ^{※2}	60℃、暗所	褐色ガラスアンプル、密封	3 ヶ月	変化は認められなかった。
	アルカリ性 ^{※3}	60℃、暗所	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、定量値が約20～23%低下し、分解物が認められた。

※1：1%水溶液

※2：0.1mol/L 塩酸試液に溶かした 1%溶液

※3：0.1mol/L水酸化ナトリウム試液に溶かした1%溶液

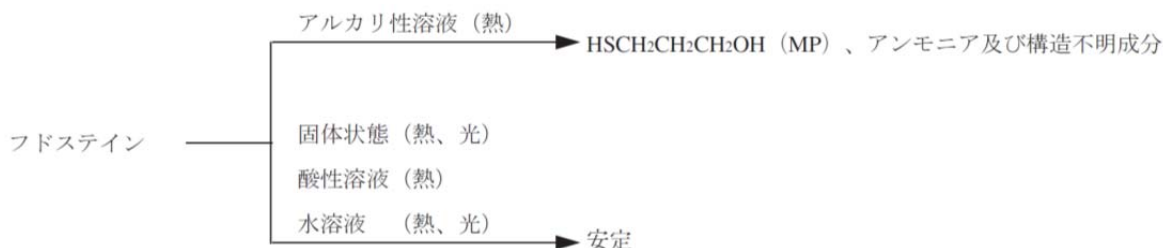
〈長期保存試験〉

[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、成分含量、溶状、アンモニウム、分解物の検索、光学異性体の定量

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃、60%RH、暗所	無色透明のガラス容器、密閉	42 ヶ月	変化は認められなかった。

〈強制分解生成物〉

フドステインは固体状態、水溶液中（熱、光）及び酸性溶液中（熱）では安定であったが、アルカリ性溶液中では不安定であり、アンモニア及び分解物MP（3-メルカプト-1-プロパノール）が同定された。他に分解物が2成分認められたが、単離・同定に至らなかった。



Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法

- (1) 亜硝酸ナトリウム試液との反応（ガスを発生する）
- (2) ニンヒドリン試液による呈色
- (3) 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
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

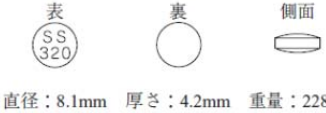
Ⅲ-5. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

	スペリア錠 200	スペリア内用液 8%
区別	フィルムコーティング錠	内用液
規格	1錠中フドステイン 200mg を含有する。	1mL 中フドステイン 80mg (8w/v%) を含有する。
性状	白色フィルムコーティング錠	褐色の液で、芳香があり、味は甘い。pH : 3.5 ~ 4.0
外形	 <p>直径：8.1mm 厚さ：4.2mm 重量：228mg</p>	

(2) 製剤の物性

<スペリア錠 200 >

硬 度 : 9.1~10.4kgf

重量偏差 : 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

<スペリア錠200 >

SS320

<スペリア内用液8% >

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

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

<スペリア錠200 >

1錠中フドステイン200mg を含有

<スペリア内用液8% >

スペリア内用液8% : 1mL 中フドステイン80mg (8w/v%) を含有

(2) 添加物

スペリア錠200	スペリア内用液8%
酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、マクロゴール6000	安息香酸ナトリウム、エタノール、エチルバニリン、カラメル、グリセリン、香料、DL-リンゴ酸、D-ソルビトール、バニリン

IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

<スペリア錠200 >

[試験項目]

苛酷試験：

性状、分解物の検索、成分含量、硬度、水分、崩壊試験、溶出試験

長期保存試験、加速試験、相対比較試験：

性状、確認試験、崩壊試験、成分含量、分解物の検索、溶出試験、硬度、重量偏差試験

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	60℃、暗所	ガラス容器、気密	3 ヶ月	1ヶ月後に白色から微黄褐色に変化し、3ヶ月後には淡黄褐色に変化したが、定量値の変化及び分解物の生成は認められなかった。
	25℃、22%RH、暗所	ガラス容器、開栓	3 ヶ月	変化は認められなかった。
	25℃、88%RH、暗所			硬度のわずかな減少及び水分率の増加が認められた。
	室温、蛍光灯下 1000 ルクス	無色透明のガラス容器、気密	3 ヶ月	変化は認められなかった。
長期保存試験	25℃、60%RH、暗所	PTP 包装しアルミニウム袋に入れたもの、気密	42 ヶ月	変化は認められなかった。
		PTP 包装、気密		
加速試験	40℃、75%RH、暗所	PTP 包装しアルミニウム袋に入れたもの、気密	6 ヶ月	変化は認められなかった。
		PTP 包装、気密		
相対比較試験	40℃、75%RH、暗所	無色透明のガラス容器、気密	6 ヶ月	変化は認められなかった。
		ポリエチレン容器、気密		
		アルミニウム袋、気密		

IV-3. 製剤の各種条件下に
おける安定性
(つづき)

<スペリア内用液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

	保存条件	保存形態	期間	結果
苛酷試験	50℃、暗所	褐色のガラス容器 (500mL)、気密	3ヵ月	3ヵ月間保存した結果、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ヵ月後から10個の微量の分解生成物を認めた。3ヵ月後では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ヵ月後から増加し、3ヵ月後では約2.0%であった。
	60℃、暗所			3ヵ月間保存した結果、3ヵ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ヵ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ヵ月後から10個の微量の分解生成物を、3ヵ月後では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ヵ月後で約4.0%と増加し、3ヵ月後では約12%であった。
	室温、1000ルクス	無色透明及び褐色のガラス容器、気密	2ヵ月	2ヵ月間保存した結果、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ヵ月後では約0.16%であった。
長期保存試験	25℃、60%RH、暗所	褐色のガラス容器 (500mL)、気密	24ヵ月	24ヵ月保存した結果、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 (500mL)、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。

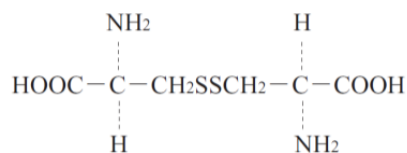
IV-4. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

<スペリア錠200 >
該当しない

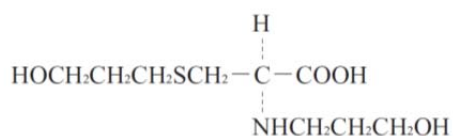
<スペリア内用液8% >
XIII . 備考の項参照

IV-5. 混入する可能性のある
夾雑物

<スペリア錠200 >
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

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物（つづき）

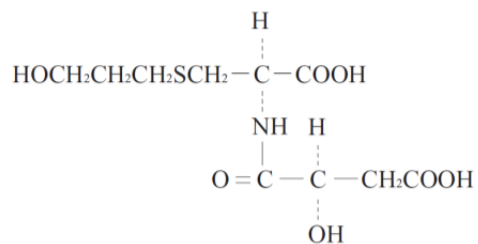
<スペリア内用液8% >

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

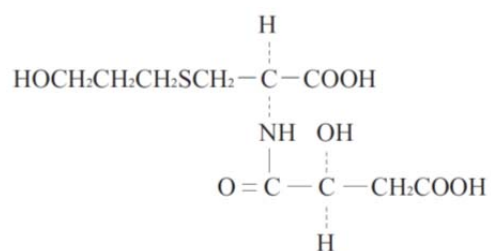
MP : 3-メルカプト-1-プロパノール（分解物）



分解生成物G : (3*R*)-4-[(1*R*)-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 : (3*S*)-4-[(1*R*)-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。

IV-6. 溶出試験	<p><スペリア錠200 > 本品につき、試験液として、水、崩壊試験法の第1液 (pH 約1.2)、0.1mol/L 酢酸緩衝液 (pH4.0) 及び0.05mol/L リン酸塩緩衝液 (pH6.5) のそれぞれ 900mL を用い、パドル法 (シンカー)、毎分100 回転で行った結果、pH による影響を受けず、いずれの試験液ともT75%値は10分以内であった。</p> <p><スペリア内用液8% > 該当しない</p>
IV-7. 製剤中の有効成分の確認試験法	<p>(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法</p>
IV-8. 製剤中の有効成分の定量法	<p><スペリア錠200 > L- メチオニンを内標準物質とした液体クロマトグラフ法</p> <p><スペリア内用液8% > 3,4- ジヒドロキシフェニル酢酸を内標準物質とした液体クロマトグラフ法</p>
IV-9. 容器の材質	<p><スペリア錠 200 > PTP 包装 : PTP (ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔) +紙箱 バラ包装 : ポリエチレン容器+ 紙箱</p> <p><スペリア内用液8% > 褐色ガラス瓶+ 紙箱</p>

V. 治療に関する項目

V-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

V-2. 用法及び用量

スペリア錠	スペリア内服液 8%
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。	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。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

フドステインの錠剤において、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。^{1~6)}

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)

なお、プラセボとの二重盲検比較試験において、本剤の有効性が確認されている。

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

1) 単回投与試験⁷⁾

第I相臨床試験において、健康成人男子を対象としてフドステインを2g、4gまたは6g絶食下单回投与し、安全性及び忍容性を検討した。検査・観察項目は診察、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数）、自・他覚所見、臨床検査、心電図（12誘導）、胸部X線、肺機能検査、薬物動態。その結果、安全性において特に問題となる所見は認められず、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⁷⁾。※本剤の承認されている用法・用量は1回400mgを1日3回食後経口投与である。

2) 反復投与試験⁸⁾

第I相臨床試験において、健康成人男子を対象としてフドステインを3gまたは6g/日、1日3回、6日間反復投与し、安全性及び忍容性を検討した。検査・観察項目は診察、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数）、自・他覚所見、臨床検査、心電図（12誘導）、胸部X線、肺機能検査、薬物動態。その結果、6g/日投与において、臨床検査値異常としてALT（GPT）の上昇が1例、ALT（GPT）及びAST（GOT）の上昇が1例にみられた。これらの肝機能障害は薬物アレルギー性ではなく、用量に依存する薬物性肝機能障害と考えられた。3g/日投与においては、臨床検査値異常としてALT（GPT）の上昇が1例にみられた。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⁸⁾。※本剤の承認されている用法・用量は1回400mgを1日3回食後経口投与である。

(3) 探索的試験:用量反応
探索試験⁹⁾

第I相臨床試験における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(1日3回)と考え、前期第II相試験を実施した。

前期第II相試験において、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例に対してフドステインを1.8g/日、1日3回、2週間反復投与し、有効性、安全性及び位置付けを検討した。

評価項目は患者の症状、副作用・随伴症状、臨床検査。

その結果、最終全般改善度の「中等度改善」以上で63.9%(23/36例)、安全度の「安全である」で97.6%(40/41例)、有用度の「有用」以上では63.9%(23/36例)であった。副作用については、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。

以上より、慢性呼吸器疾患患者に対し十分な臨床効果が得られ、1.8g/日、1日3回、2週間投与での去痰薬としての有効性及び安全性が示唆された⁹⁾。

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

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験¹⁾

後期第II相臨床試験において、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例に対してフドステイン0.6、1.2または1.8gを1日3回、2週間反復投与し^{*}、有効性、安全性、有用性及び至適用量を検討した。評価項目は患者の症状、副作用・随伴症状、臨床検査。

※投与方法は、フドステインを1錠200mg含有するフィルムコーティング錠(フドステイン錠)及びプラセボ錠を用い、0.6g群は1回あたりフドステイン錠1錠+プラセボ錠2錠を投与。1.2g群はフドステイン錠2錠+プラセボ錠1錠を投与。1.8g群はフドステイン錠3錠を投与。

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。

	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	Scheffe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	15 (31.3)	23 (47.9)	3 (6.3)	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：「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。

	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 (2.0)	50	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)

副作用・随伴症状：副作用発現率は、0.6g 群は57 例中1 例 (1.8%) 1 件、1.2g 群は64 例中4 例 (6.3%) 4 件、1.8g 群は57 例中7 例 (12.3%) 9 件であった。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。

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、1日3回が臨床推奨用量と判断された。

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

2) 比較試験²⁾

第Ⅲ相臨床試験において、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 例に対してフドステイン200mg を含有する白色のフィルムコーティング錠、あるいはプラセボ錠を1 回2 錠、1 日3 回、2 週間反復投与し、有効性、安全性及び有用性を検討した。評価項目は患者の症状、副作用・随伴症状、臨床検査、肺機能検査。

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。

	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)	**
プラセボ群	2 (3.4)	12 (20.3)	7 (11.9)	33 (55.9)	5 (8.5)	59	14 (23.7)	

** : p<0.01(%)

有用度：「有用」以上の有用率は、フドステイン群62.1%、プラセボ群23.7%であった。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に優れた。

	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)	**
プラセボ群	2 (3.4)	12 (20.3)	7 (11.9)	31 (52.5)	7 (11.9)	59	14 (23.7)	

** : p<0.01(%)

副作用・随伴症状：副作用発現率はフドステイン群は79 例中5例（6.3%）6 件、プラセボ群は74 例中2 例（2.7%）3件であった。副作用発現例数に対するFisherの直接確率計算法では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食欲不振（2 件）、かゆみ、手足のしびれ、偏頭痛、下痢（各1 件）であった。
 以上より、フドステインは、慢性呼吸器疾患における去痰薬として有用であると判断された。

3) 安全性試験³⁾

第Ⅲ相臨床試験において、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）82 例に対してフドステイン1.2g を1 日3 回、1 ～ 24 週間反復投与し、有効性、安全性及び有用性を長期投与試験により検討した。評価項目は患者の症状、副作用・随伴症状、臨床検査、肺機能検査、薬物血中濃度。

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。

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：疾患別の「中等度改善」以上の改善率は以下の通りである。

	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)

(%)

副作用・随伴症状：最終安全度解析対象例82 例中、副作用は5例（6.1%）6件にみられた。その内訳はふらつき、悪心、嘔吐、胸やけ、便秘、下肢のだるさ（各1件）であり、長期投与による特有な副作用は認められなかった。

長期投与による効果の減弱もみられないことから、フドステインは長期投与においても有効性、安全性に問題はなく、去痰剤として有用であると判断された。

<p>4) 患者・病態別試験¹⁰⁾</p>	<p>第 I 相臨床試験において、健康高齢男子（65 歳以上）8 例に対してフドステインを400mg 単回経口投与し、高齢者における薬物動態を検討した。検査・観察項目はバイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、自・他覚所見、臨床検査、心電図（12 誘導）、薬物動態。</p> <p>その結果、フドステインの薬物動態に対する加齢の影響は、未変化体ではみられなかったもののM1に腎排泄能の低下として認められた。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_{1/2Z}（3.9時間）は臨床で想定される投与間隔（4～8時間）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。</p> <p>なお、バイタルサイン、自・他覚所見及び心電図に特記すべき異常所見は認められなかった。また、臨床検査において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。安全性においては全例「安全である（副作用なし）」と判定された¹⁰⁾。</p> <p>※薬物動態パラメータについては「V II-1. 血中濃度の推移・測定法」を参照</p>
<p>(5) 治療的使用</p> <p>1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験</p> <p>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</p>	<p>該当資料なし</p> <p>該当しない</p>

VI. 薬効薬理に関する項目

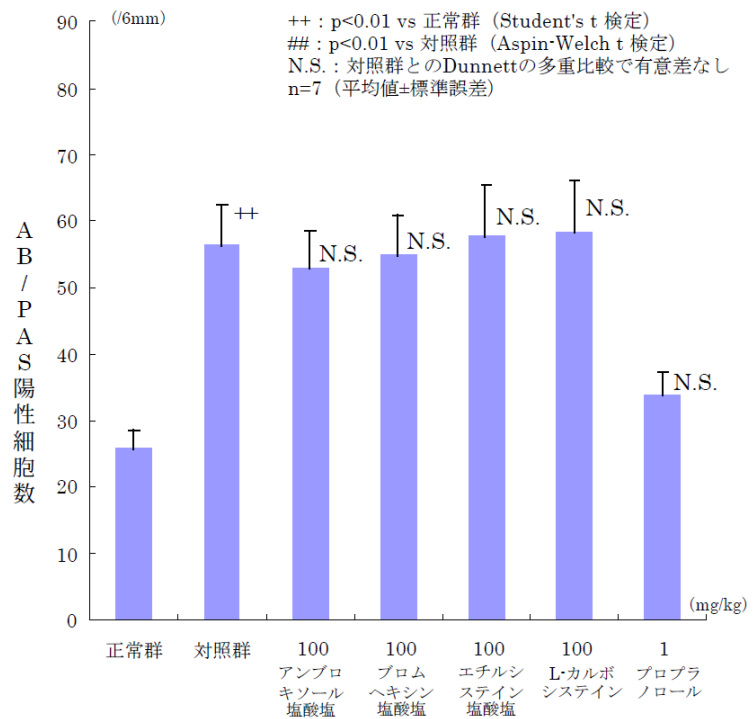
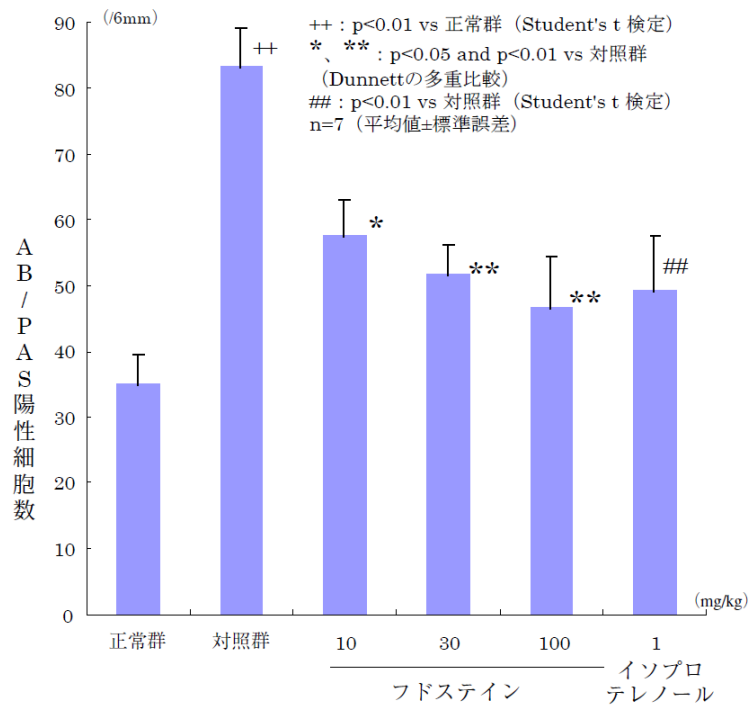
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	システイン系（L-カルボシステイン、エチルシステイン塩酸塩、メシステイン塩酸塩など） アンブロキシソール塩酸塩 ブロムヘキシシン塩酸塩
VI-2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	以下の4つの作用機序により去痰作用を示す。 1) 気道上皮細胞の杯細胞の過形成を抑制する。 2) 痰のフコース/シアル酸比を正常化することにより痰の粘性や弾性を改善し、線毛により輸送されやすい気道分泌液の状態に再構成する。 3) 漿液性分泌を亢進させる。 4) 抗炎症作用。

(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

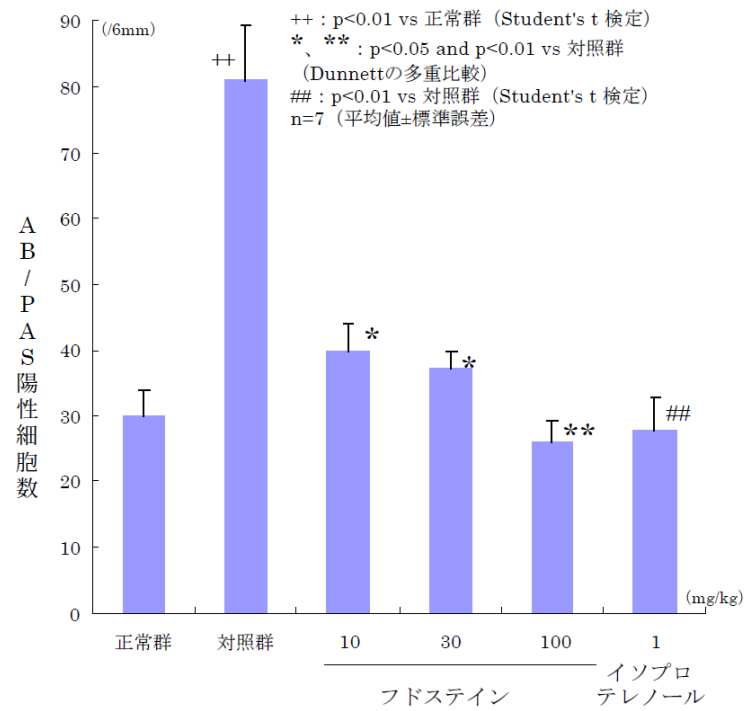
1) イソプロテレノール誘発試験^{11～13)}

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本剤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。



(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

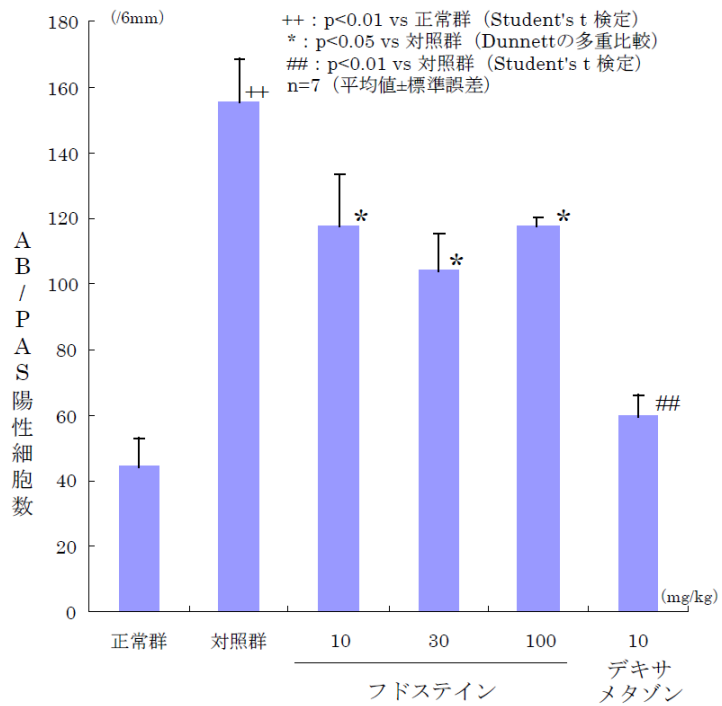
更に、ラットの治療効果モデルとして、イソプロテレノール投与により気道上皮の杯細胞を過形成させた後、本剤を反復経口投与した場合、10、30及び100mg/kgで過形成抑制作用がみられた。



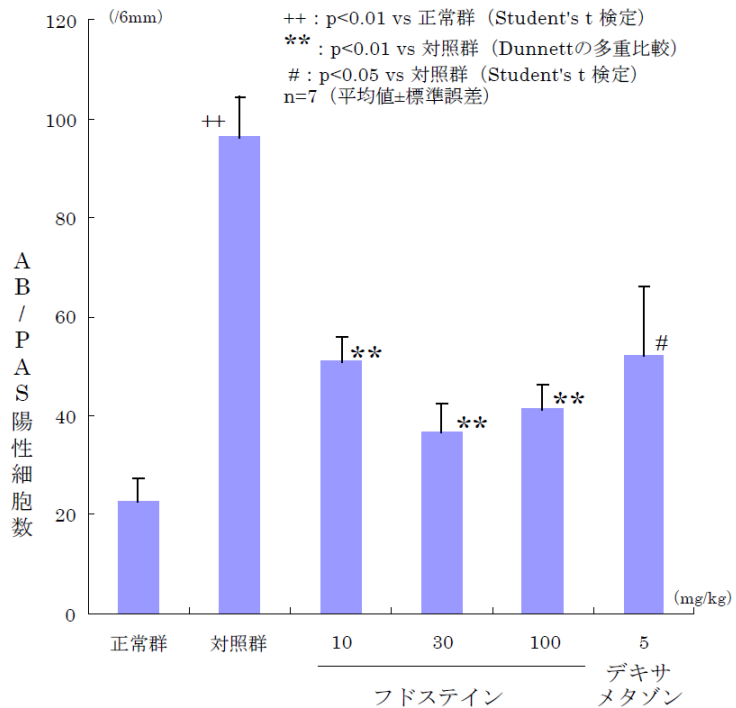
(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

2) リポポリサッカライド誘発試験^{13 ~ 15)}

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本剤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。



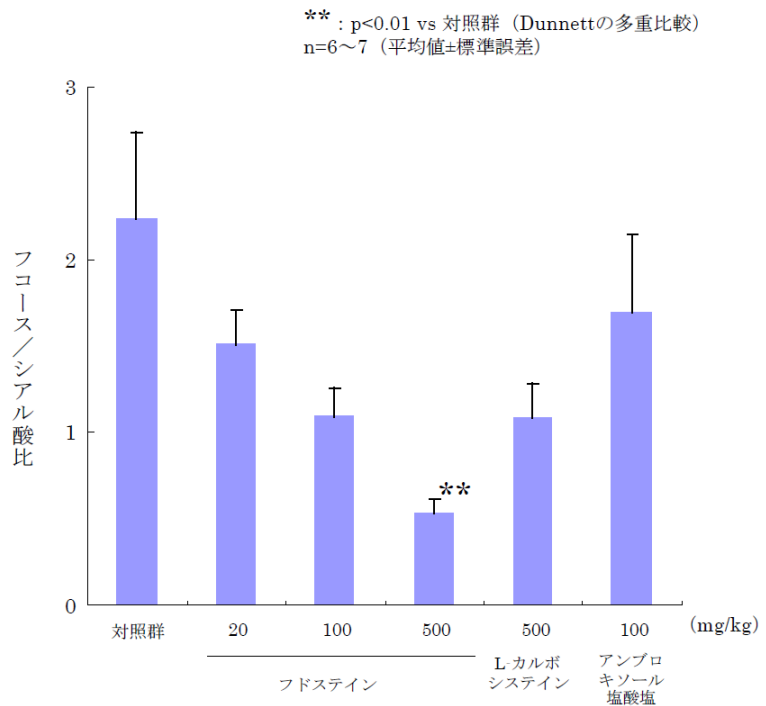
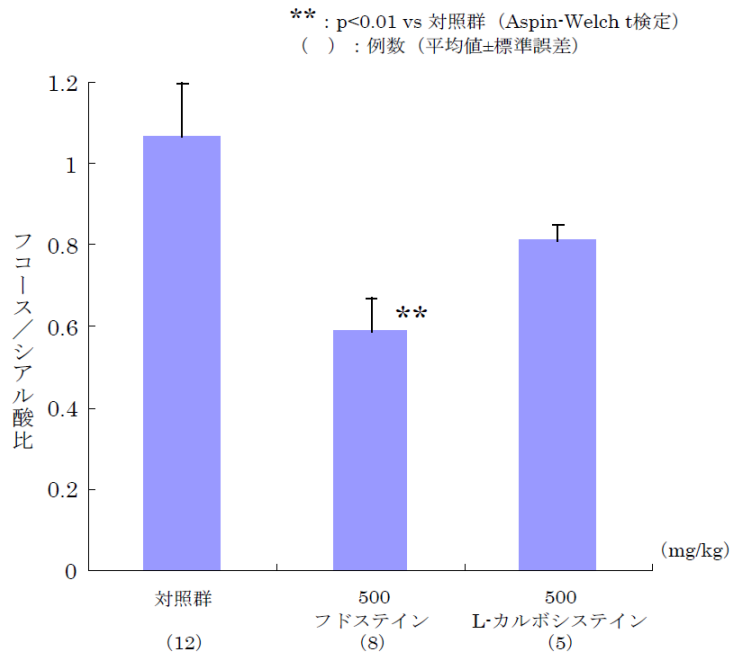
更に、ラットの治療効果モデルとして、リポポリサッカライド投与により気道上皮の杯細胞を過形成させた後、本剤を反復経口投与した場合、10、30及び100mg/kgで過形成抑制作用がみられた。



(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

2. 粘液修復作用^{16, 17)}

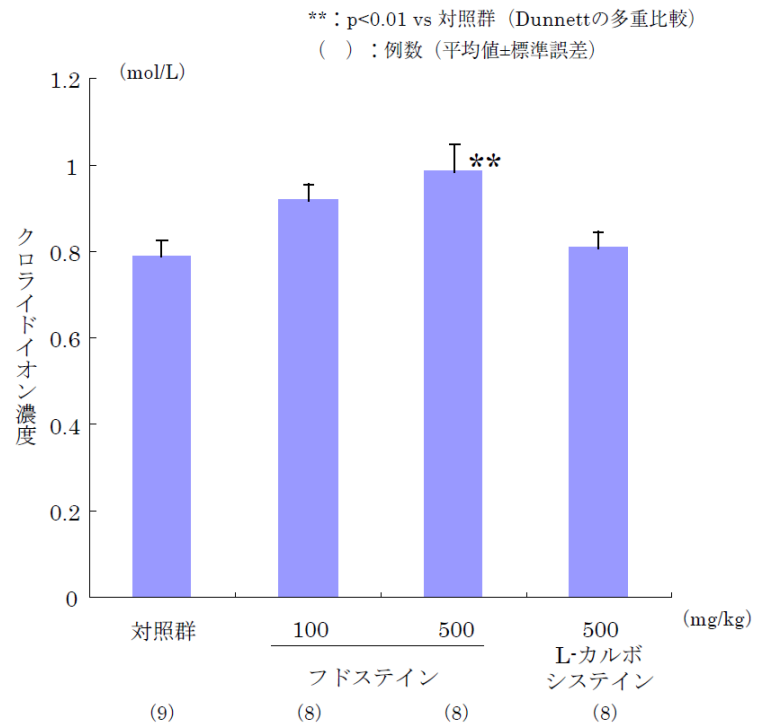
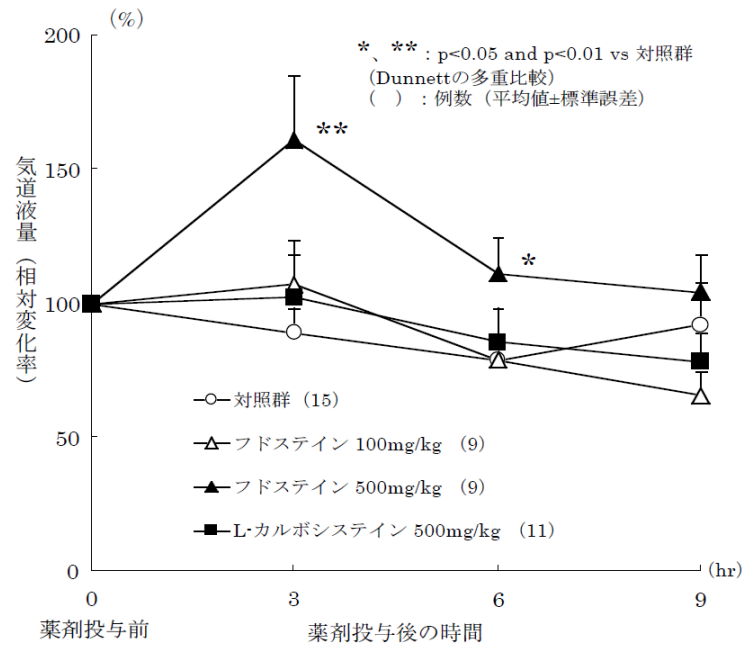
気管支炎ウサギの痰中フコース/シアル酸比に対して、本剤の20、100及び500mg/kgの反復経口投与は用量依存的な抑制作用を示し、500mg/kgでは有意な抑制を示した。



(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

3. 漿液性気道分泌亢進作用^{18, 19)}

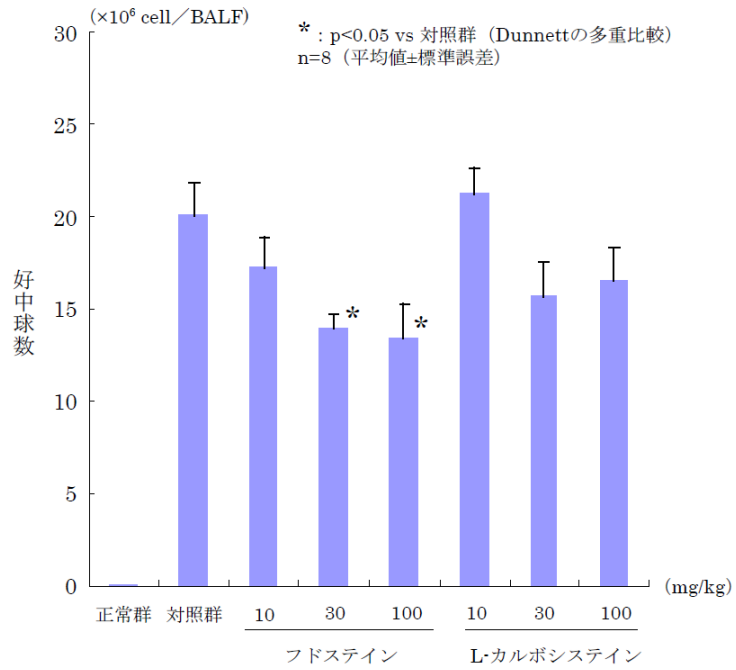
本剤は500mg/kg 経口投与で、ウサギ漿液性気道分泌を有意に増大した。更に、本剤は500mg/kg経口投与で、気管支肺胞洗浄液中のCl⁻濃度を有意に増大した。



(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

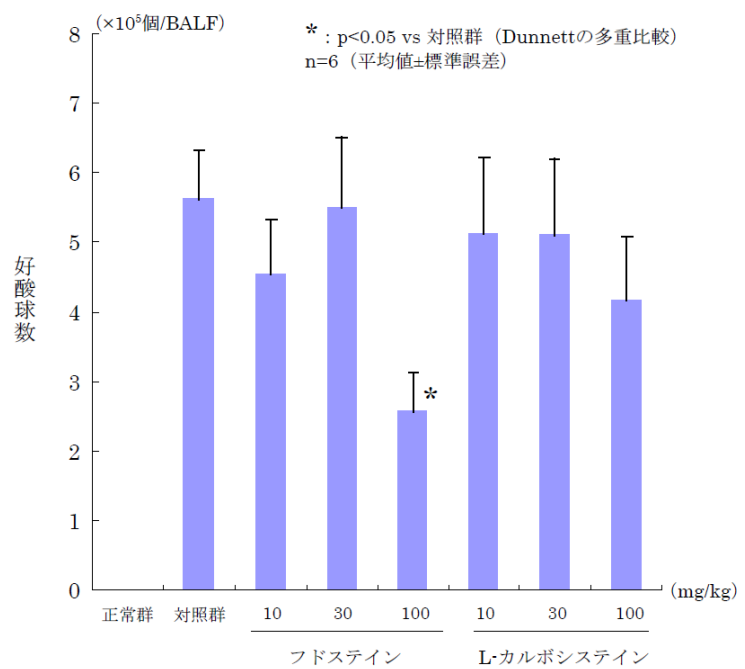
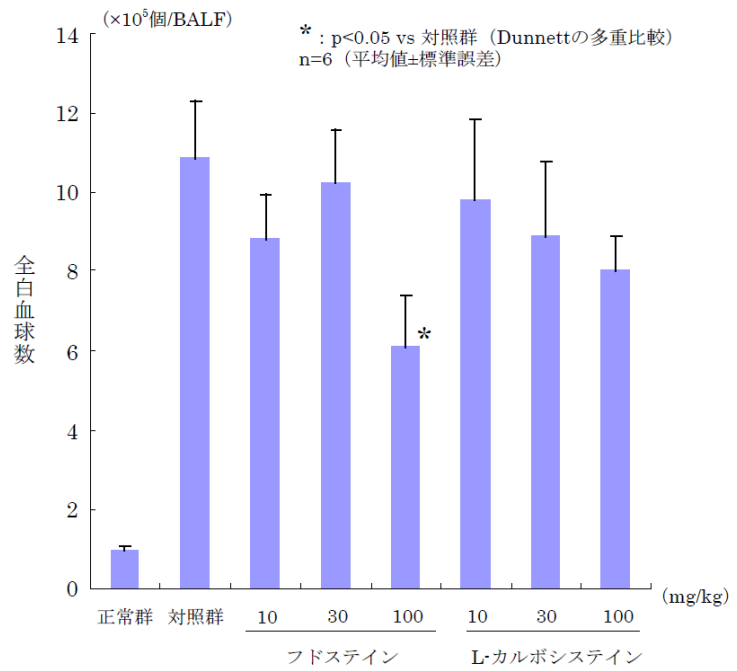
4. 気道炎症抑制作用^{20, 21)}

本剤の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。



(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

また、本剤の10、30及び100mg/kgを、抗原誘発ラットに反復経口投与した時、100mg/kgで気管支肺胞洗浄液中の全白血球数及び好酸球数を有意に抑制した。



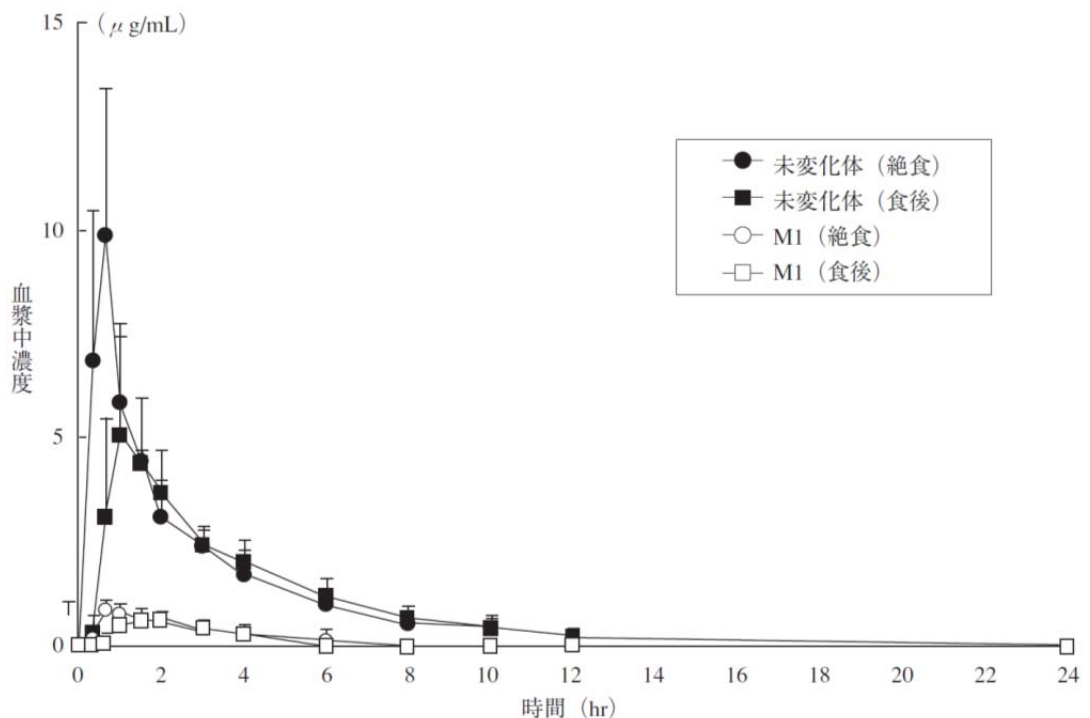
VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法 <スペリア錠200 >

<単回投与血中濃度：食事の影響>

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 $\mu\text{g/mL}$ 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²²⁾。

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及び代謝物M1の血漿中濃度（平均値 \pm 標準偏差、n=9）



<単回投与血中濃度：高齢者での薬物血中濃度>

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¹⁰⁾。

フドステイン400mgを健康成人男子（食後、絶食時）及び健康高齢男子（食後）に経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (h)	t _{1/2z} (h)	AUC _{0~∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
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

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

(平均値 \pm 標準偏差)

t_{1/2z} : 最終相の消失半減期

〈反復投与血中濃度〉

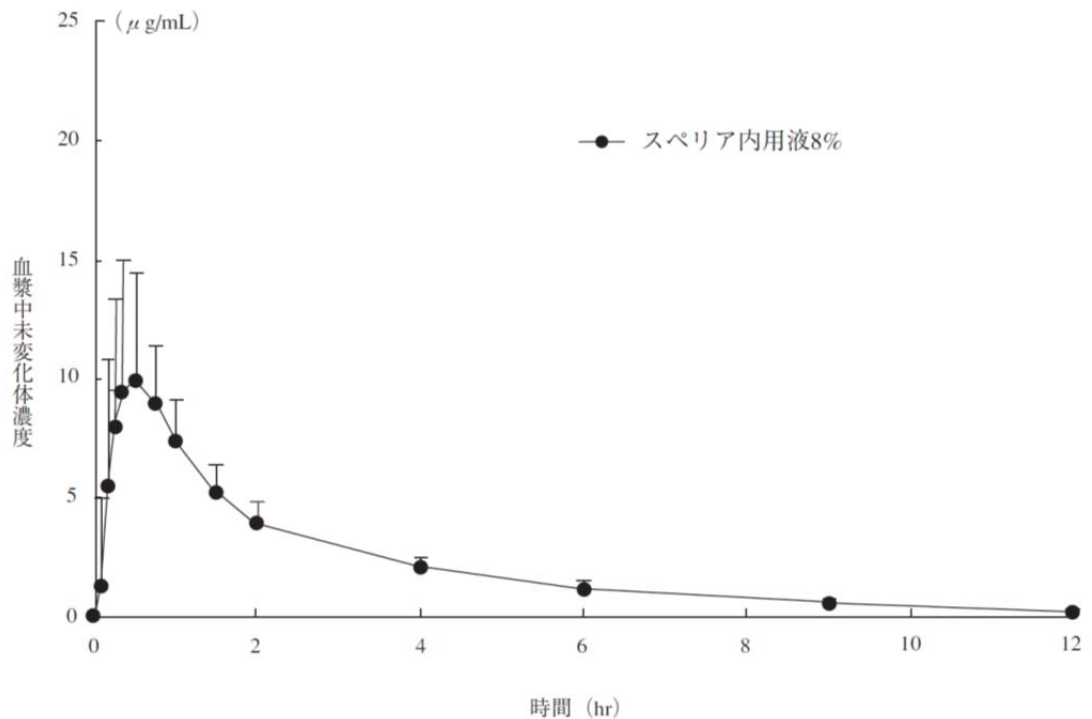
健康成人男子にフドステイン400mg を1日3回、6日間反復経口投与したところ、第1回及び最終投与時のCmax は、未変化体でそれぞれ6.37 及び7.06 µg/mL であり、M1 では0.59 及び0.63 µg/mL であった。未変化体及びM1のいずれにも、第1回目投与と最終投与間でCmaxに有意差は認められなかった (p<0.05、対応のあるt検定)。同様にフドステイン1g または2g を1日3回投与した時も第1回目及び最終投与時のCmax は有意差を示さなかった。更に、400mg、1g及び2gの反復経口投与時における朝投与前値の平均血漿中未変化体濃度はいずれも3日目以後一定であり (p<0.05、tukey の多重比較)、フドステインの体内動態は3日目までに定常状態に達したと考えられた。

〈スぺリア内用液8%〉

〈単回投与血中濃度〉

健康成人男子にスぺリア内用液8% を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) 単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後0.57時間で最高値12.60µg/mL に達し、2.9時間の半減期で消失した。

スぺリア内用液8% (フドステインとして400mg) をクロスオーバー法により健康成人男子絶食時に経口投与したときの平均血漿中フドステイン濃度推移 (平均値±標準偏差、n=22)



健康成人男子 (絶食時) にスぺリア内用液 8% を 5mL (フドステインとして 400mg) を経口投与した時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	t _{1/2z} (h)	AUC _{0-∞} (µg · h/mL)
12.60±4.14	0.57±0.31	2.9±0.7	27.63±4.72
t _{1/2z} : 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	<スぺリア錠200 > 1.17時間（食後投与）、0.42時間（絶食時投与） <スぺリア内用液8% > 0.57時間（絶食時投与）
(3) 通常用量での血中濃度	血中濃度グラフ参照
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数	該当資料なし
(2) 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 ²³⁾ フドステイン25mg/kgを絶食時単回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。
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(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) 血漿蛋白結合率	¹⁴ C-フドステインは0.2～20.0μg/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、 <i>in vitro</i> ） ²⁴⁾ 。
VII-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 ^{24、25)} ¹⁴ 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。
VII-4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 胎児への移行性	該当資料なし 〈参考〉動物（ラット）のデータ ²⁴⁾ 妊娠12日目及び妊娠18日目のラットに ¹⁴ 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) 乳汁中への移行性	該当資料なし 〈参考〉動物（ラット）のデータ ²⁴⁾ 分娩後11日目のラットに ¹⁴ 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²⁴⁾

雄性ラットに対して¹⁴C-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。

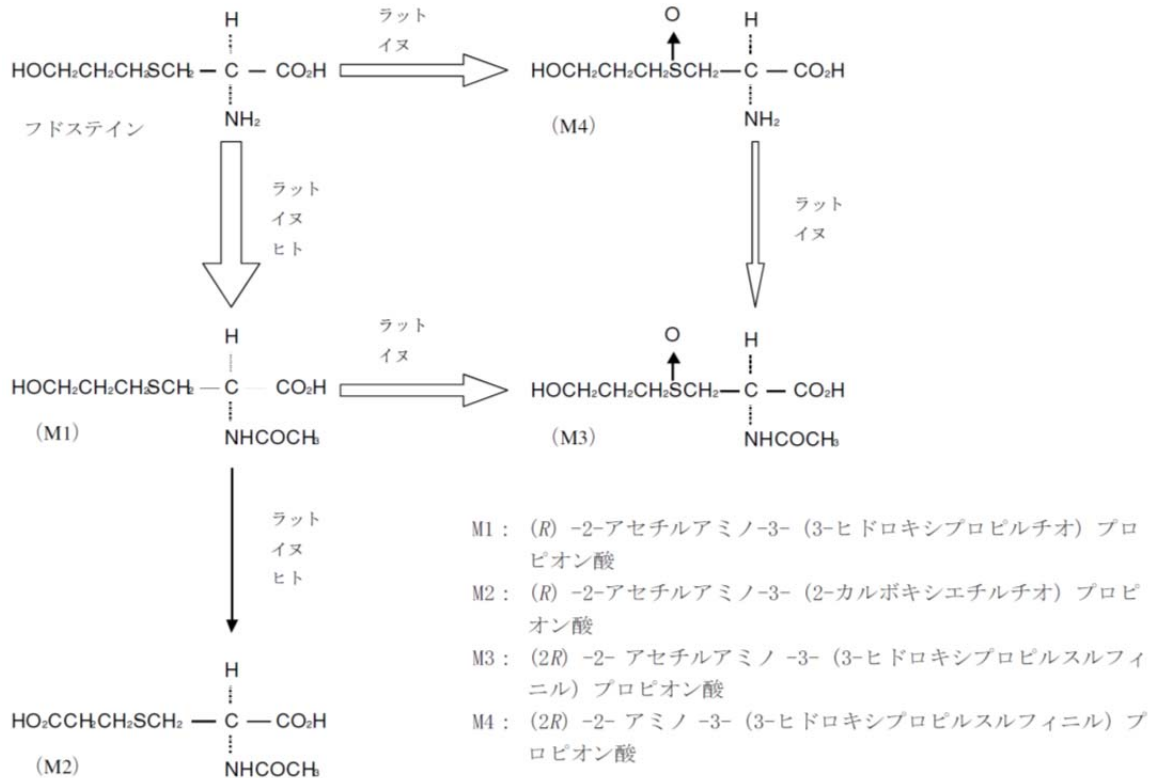
VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位及び代謝経路²⁴⁾

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（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²⁶⁾

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

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位

尿中

(2) 排泄率

<スペリア錠200>

〈単回経口投与〉

健康成人男子に本剤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のアルコール部分が酸化された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²²⁾。

また、健康高齢男子に本剤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¹⁰⁾。

フドステイン錠 400mg を健康成人男子（食後、絶食時）及び健康高齢男子（食後）に経口投与したときの投与後 36 時間までの尿中排泄率

(% 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**

* : p<0.05 ** : p<0.01 (健康成人男子の食後投与との比較、t検定) 平均値±(標準偏差)

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^{8, 22)}。

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) ¹⁾			
		未変化体	M1	M2	合計
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*	6.0±1.8	46.9±9.3*
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 ²⁾		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)

* p<0.05 (1日目に対して、Tukeyの多重比較)

1) 各投与日の24時間 (6日目のみ36時間) までの累積値

2) 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

<スペリア内用液8%>

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII-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

VIII-1.	警告内容とその理由	該当しない
VIII-2.	禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	該当しない
VIII-3.	効能・効果に関連する 使用上の注意とその 理由	該当しない
VIII-4.	用法・用量に関連する 使用上の注意とその 理由	該当しない
VIII-5.	慎重投与内容とその 理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> </div> <p>〈解説〉</p> <p>(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。また、類薬（エチルシステイン塩酸塩）において、肝機能障害のある患者に投与したとき、肝機能が悪化したとの報告があること^{a)}から肝機能のある患者には慎重投与とした。</p> <p>(2) 類薬（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^{b)}から心不全のある患者には慎重投与とした。</p>
VIII-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
VIII-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
VIII-8.	副作用	
(1)	副作用の概要	<p><スペリア錠200 ></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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）</p> </div> <p><スペリア内用液8% ></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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。なお、フドステインの錠剤において承認時まで報告された副作用は、総症例634 例中、49 例（7.7%）68 件で、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。</p> </div>

1) 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。

〈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）

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〉

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。

2) その他の副作用

頻度 種類	0.1～5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、胃痛、胃部不快感、胸やけ、腹部膨満感、口渇、下痢、便秘	口内炎、口唇炎、舌炎
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇	
腎臓	BUN上昇、蛋白尿	
過敏症 ^{注)}	発疹、紅斑、かゆみ	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	動悸、浮腫

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。

(2) 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（フドステイン錠承認時までの集計）

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 (%)		
消化器		精神神経系	
食欲不振	9 (1.4)	頭痛	6 (0.9)
悪心・嘔吐	8 (1.3)	ふらつき	1 (0.2)
腹痛	5 (0.8)	しびれ感	2 (0.3)
胃痛	3 (0.5)	めまい	1 (0.2)
胃部不快感	3 (0.5)	感覚器	
胸やけ	4 (0.6)	耳鳴	1 (0.2)
腹部膨満感	2 (0.3)	味覚異常	1 (0.2)
口渇	2 (0.3)	その他	
下痢	4 (0.6)	熱感	2 (0.3)
便秘	4 (0.6)	顔面潮紅	1 (0.2)
過敏症		脱力感	1 (0.2)
発疹	3 (0.5)	胸部圧迫感	1 (0.2)
紅斑	1 (0.2)	頻尿	1 (0.2)
かゆみ	2 (0.3)		

臨床検査値異常（フドステイン錠承認時までの集計）

種類		発現件数/測定例数 (%)
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)	
単球增多	1/489 (0.2)	

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹、紅斑、かゆみ、蕁麻疹があらわれることがある。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。

VIII-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〉

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。なお、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たが、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^{11, 16)}。

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)

VIII-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。〕
- (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。〕

〈解説〉

- (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²⁴⁾。

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²⁷⁾、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抑制等の発育抑制が認められている²⁸⁾ことから記載した。

- (2) 分娩後11日目の雌性ラット（絶食）に¹⁴C-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。また、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時間では乳汁中放射能濃度は最高値の4.5%を示した²⁴⁾。

VIII-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。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

該当資料なし

VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

<スペリア錠200 >

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。

<スペリア内用液8% >

該当しない

VIII-15. その他の注意

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

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²⁹⁾。

フドステインの一般薬理作用一覧表

IX-2. 毒性

(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、実際の曝露量は 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13週間経口投与毒性試験

ラットに対してフドステインを1日1回、125、500及び2,000mg/kg連続投与した。2,000mg/kg群では、雌で体重増加が抑制されたが、雌雄とも死亡例はなく、一般状態にも異常は認められなかった。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4週間経口投与亜急性毒性試験

イヌに対してフドステインを1日1回、100、300及び1,000mg/kg連続投与した。1,000mg/kg群の雌雄で投与直後に嘔吐が認められた他、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12ヶ月間経口投与毒性試験

ラットに対してフドステインを1日1回、100、300、900mg/kg連続投与した。100mg/kg以上の群に前立腺の重量低下がみられたが、病理組織学的に異常は認められず、前立腺機能への影響はないものと考えられた³⁰⁾。

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。本試験では更に、300mg/kg以上の群の雌雄で腎機能の変化を示唆する尿pHの低下、900mg/kg群の雄で血清遊離脂肪酸、総コレステロール、遊離コレステロール、トリグリセリド、リン脂質の増加等の脂質の変化、肝臓重量の増加及び尿細管上皮の好塩基性変化が加わった。上記の変化は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。

・イヌ26週間経口投与毒性試験

イヌに対してフドステインを1日1回、100、250、625mg/kg連続投与した。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。臨床検査値の異常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経口投与試験 (Segment I) ³¹⁾

ラットに対してフドステイン125、500、2,000mg/kgを1日1回経口投与した。

投与期間は、♂交配前9週～交尾成立、♀交配前2週～妊娠7日。

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。

以上より、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) 胎児の器官形成期経口投与試験 (Segment II) ^{27, 32)}

・ラットにおける試験

ラットに対してフドステイン125、500、2,000mg/kgを1日1回経口投与した。投与期間は妊娠7～17日。

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。

以上より、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。

・ウサギにおける試験

ウサギに対してフドステイン150、300、600mg/kgを1日1回経口投与した。投与期間は妊娠6～18日。

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（びらん）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。

以上より、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) 周産期及び授乳期経口投与試験 (Segment III) ²⁸⁾

ラットに対してフドステイン125、500、2,000mg/kgを1日1回経口投与した。投与期間は妊娠17日～分娩後21日。

母動物では、2,000mg/kg群で体重の増加抑制、摂餌量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る。しかし、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。出生率がやや低かったこと、着床後死亡率及び周産期死亡率がわずかに高かったことによると考えられるが、この1腹児数(12.1)は出生児(F₁)の対照群の値(11.2)より大きいことから、この1腹児数(F₂)の減少には、毒性学的意義は少ないと推察された。

以上より、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。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応及びPCA反応で異常はみられず、また、マウスを用い、ラットをレシピエントとしたPCA反応に異常がなかったことより、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 復帰突然変異試験

指示菌としてネズミチフス菌4株及び大腸菌1株を用いて試験を実施した結果、S9存在下および非存在下でいずれも陰性であり、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(CHO)を用いて試験を実施した結果、S9存在下及び非存在下の両条件でも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

マウス骨髄を用いて試験を実施した結果、雌雄とも4,000mg/kg経口投与によって小核出現率は上昇せず、本薬は*in vivo*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

ラットに対してフドステインを1日1回、100、300、900mg/kg連続投与した。

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、前者は加齢性の自然発生病変、後者はラットに特異的と考えられ、ヒトへの影響は少ないと考えられた。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	
	(1) 有効期間	該当しない
	(2) 使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	<p><スペリア内用液8% > 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。</p>
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	<p><スペリア錠200 > 100錠、1,000錠（PTP）、1,000錠（バラ） <スペリア内用液8% > 500mL</p>
X-6.	同一成分・同効薬	<p>同一成分薬　：クリアナール錠 200mg、クリアナール内用液 8% 同効薬　　：システイン系（L-カルボシステインなど）、 アンブロキシソール塩酸塩、ブロムヘキシン塩酸塩</p>
X-7.	国際誕生年月日	2001年10月2日
X-8.	製造・輸入承認年月日 及び承認番号	<p><スペリア錠200 > 製造承認年月日　：2001年10月02日 承認番号　　　　：21300AMZ00765000 <スペリア内用液8% > 製造承認年月日　：2004年2月27日 承認番号　　　　：21600AMZ00424000</p>
X-9.	薬価基準収載年月日	<p><スペリア錠200 > 2001年12月07日 <スペリア内用液8% > 2004年06月25日</p>
X-10.	効能・効果追加、用法・ 用量変更追加等の年月 日及びその内容	該当しない
X-11.	再審査結果、再評価結 果公表年月日及びその 内容	
X-12.	再審査期間	2001年10月02日～2007年10月01日（6年）
X-13.	長期投与の可否	
X-14.	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	<p><スペリア錠200 > 2233004F1033 <スペリア内用液8% > 2233004S1031</p>
X-15.	保険給付上の注意	該当しない

X I. 文献

X I -1. 引用文献

1. 引用文献

- 1) 長岡 滋 他：臨床医薬, 18 (1) , 81 (2002)
- 2) 長岡 滋 他：臨床医薬, 18 (1) , 109 (2002)
- 3) 長岡 滋 他：臨床医薬, 18 (1) , 141 (2002)
- 4) 長岡 滋 他：臨床医薬, 18 (1) , 181 (2002)
- 5) 長岡 滋 他：臨床医薬, 18 (1) , 209 (2002)
- 6) 長岡 滋 他：臨床医薬, 18 (1) , 233 (2002)
- 7) 高橋規行 他：臨床医薬, 18 (1) , 7 (2002)
- 8) 関野久之 他：臨床医薬, 18 (1) , 15 (2002)
- 9) 長岡 滋 他：臨床医薬, 18 (1) , 67 (2002)
- 10) 中道 昇 他：臨床医薬, 18 (1) , 45 (2002)
- 11) 高橋光一 他：Jpn. J. Pharmacol., 77, 71 (1998)
- 12) 久光製薬社内資料
- 13) 久光製薬社内資料
- 14) 高橋光一 他：Environ. Toxicol. Pharmacol., 5, 173 (1998)
- 15) 久光製薬社内資料
- 16) 久光製薬社内資料
- 17) 久光製薬社内資料
- 18) 久光製薬社内資料
- 19) 久光製薬社内資料
- 20) 久光製薬社内資料
- 21) 久光製薬社内資料
- 22) 関野久之 他：臨床医薬, 18 (1) , 25 (2002)
- 23) 久光製薬社内資料
- 24) 木暮敏博 他：薬物動態, 12 (5) , 491 (1997)
- 25) 木暮敏博 他：薬物動態, 12 (5) , 525 (1997)
- 26) 久光製薬社内資料
- 27) 谷幡 務 他：薬理と治療, 25 (9) , 2299 (1997)
- 28) 久光製薬社内資料
- 29) 久光製薬社内資料
- 30) 高橋秀俊 他：薬理と治療, 25 (9) , 2249 (1997)
- 31) 谷幡 務 他：薬理と治療, 25 (9) , 2279 (1997)
- 32) 谷幡 務 他：薬理と治療, 25 (9) , 2287 (1997)

X I -2. その他の参考文献

- a) 長野 準 他：診療, 24 (2) , 120 (1971)
- b) 松島 隆 他：診療, 23 (4) , 751 (1970)

X I -3. 文献請求先

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室
〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号
フリーダイヤル 0120-381332
FAX.(03)5293-1723
受付時間／9:00－17:50 (土日・祝日・会社休日を除く)

X II. 参考資料

X II-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。）

XIII. 備考

XIII-1. その他の関連資料

＜参考＞スペリア内用液8% 配合試験成績
(2005年7月現在)

【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。
 スペリア内用液 8% : 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、スペリア内用液8%を他剤と混和した時のスペリア内用液8%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。)

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
フスコデシロップ (アボットジャパン)	15mL	10mL (そのまま配合)	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

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
メプチンシロップ (大塚製薬)	15mL	20mL (そのまま配合)	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

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
ホクナリンドロンシロップ (アボットジャパン)	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
				比重	1.069				1.070	1.070
				残存率	100.0				100.5	100.0

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
ペリアクチンシロップ (万有)	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
				比重	1.127				1.127	1.127
				残存率	100.0				99.6	100.2

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
エリスロシンブライシロップ (大日本)	15mL	12g (薬剤10gを精製水20mLで懸濁液を調整後、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	淡褐色懸濁液、淡褐色沈殿	淡褐色懸濁液、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	淡褐色懸濁液、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

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
エリスロシンブライシロップW (大日本)	15mL	6g (薬剤10gを精製水12mLで懸濁液を調整後、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	淡褐色懸濁液、淡褐色沈殿	淡褐色懸濁液、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	淡褐色懸濁液、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

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
カナマイシンブライシロップ明治 (明治製菓)	15mL	20g (薬剤20gを精製水40mLで懸濁液を調整後、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	淡褐色懸濁液、白色沈殿	淡褐色懸濁液、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	淡褐色懸濁液、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

