

2015年10月改訂(第12版)

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

鎮 咳 剤<非麻薬>

アストミン錠[®]10mg

アストミン散[®]10%

Astomin[®] Tablets 10mg・Powder 10%

剤 形	アストミン錠 10mg : 糖衣錠 アストミン散 10% : 散剤
製 剤 の 規 制 区 分	アストミン散 10% : 劇薬
規 格 ・ 含 量	アストミン錠 10mg 1 錠中に日局 ジメモルファンリン酸塩 10mg を含有する。 アストミン散 10% 1g 中に日局 ジメモルファンリン酸塩 100mg を含有する。
一 般 名	和 名 : ジメモルファンリン酸塩(JAN) 洋 名 : Dimemorfan Phosphate(JAN、INN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日 : 2006年 7月 24日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2006年 12月 8日(販売名変更による) 発 売 年 月 日 : 1974年 12月 9日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売 : 株式会社オーファンパシフィック
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	株式会社オーファンパシフィックDIセンター TEL : 0120-889-009 ※受付時間 : 9:00~17:30 (土・日・祝日・年末年始を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.orphanpacific.com/

本 IF は 2015 年 10 月 改 訂 の ア ス ト ミ ン 錠 10mg の 添 付 文 書 及 び

2015 年 10 月 改 訂 の ア ス ト ミ ン 散 10% の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新 の 添 付 文 書 情 報 は、 医 薬 品 医 療 機 器 情 報 提 供 ホ ー ム ペ ー ジ <http://www.info.pmda.go.jp/> に て ご 確 認 く だ さ い。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、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	1	VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	12
II. 名称に関する項目	2	3. 吸収	13
1. 販売名	2	4. 分布	14
2. 一般名	2	5. 代謝	15
3. 構造式又は示性式	2	6. 排泄	16
4. 分子式及び分子量	2	7. トランスポーターに関する情報	18
5. 化学名（命名法）	2	8. 透析等による除去率	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
7. CAS登録番号	2	1. 警告内容とその理由	19
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
1. 物理化学的性質	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	19
3. 有効成分の確認試験法	3	5. 慎重投与内容とその理由	19
4. 有効成分の定量法	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
IV. 製剤に関する項目	4	7. 相互作用	19
1. 剤形	4	8. 副作用	19
2. 製剤の組成	4	9. 高齢者への投与	21
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	11. 小児等への投与	21
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	13. 過量投与	21
7. 溶出性	6	14. 適用上の注意	21
8. 生物学的試験法	7	15. その他の注意	21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	16. その他	21
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	IX. 非臨床試験に関する項目	22
11. 力価	7	1. 薬理試験	22
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 毒性試験	24
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7	X. 管理的事項に関する項目	25
14. その他	7	1. 規制区分	25
V. 治療に関する項目	8	2. 有効期間又は使用期限	25
1. 効能又は効果	8	3. 貯法・保存条件	25
2. 用法及び用量	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
3. 臨床成績	8	5. 承認条件等	25
VI. 薬効薬理に関する項目	11	6. 包装	25
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	7. 容器の材質	25
2. 薬理作用	11	8. 同一成分・同効薬	25

目次

9.	国際誕生年月日	25
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	26
11.	薬価基準収載年月日	26
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	26
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
14.	再審査期間	26
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16.	各種コード	26
17.	保険給付上の注意	26
X I .	文献	27
1.	引用文献	27
2.	その他の参考文献	27
X II .	参考資料	28
1.	主な外国での発売状況	28
2.	海外における臨床支援情報	28
X III .	備考	29
	その他の関連資料	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

山之内製薬(現 アステラス製薬)では長年にわたり morphinan 骨格を有する一連の誘導体について研究を進めてきた。その結果 dextromethorphan の誘導体として 3 位に種々の置換基を持ついくつかの新規化合物を合成し、その中から依存性がなく、しかも強力な鎮咳作用を持つ d 型 morphinan 誘導体であるアストミン：Astomin(一般名：ジメモルファンリン酸塩：Dimemorfan Phosphate)の開発に成功した。

1974 年 5 月製造承認を取得、1974 年 12 月に「アストミン錠」「アストミン散」の名称で発売された。なお、薬価収載は 1975 年 1 月であった。

その後、平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の製造販売承認を 2006 年 7 月に取得し、新販売名を「アストミン錠 10mg」「アストミン散 10%」とした。

2015 年 10 月、株式会社オーファンパシフィックはアストミン錠 10mg およびアストミン散 10%の製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・非麻薬性の鎮咳剤である。

(「VI. 2. (2) 1)鎮咳作用」の項参照)

- ・慢性呼吸器疾患（肺結核、珪肺及び珪肺結核、肺癌、慢性気管支炎）および急性疾患（上気道炎、急性気管支炎、肺炎）に伴う咳嗽に対する有効性が認められている。

(「V. 3. (2)臨床効果」の項参照)

- ・承認時及び承認後の全調査例 5,594 例中副作用発現症例は 481 例（8.60%）であった。そのうち主なものは、食欲不振、口渇、悪心、眠気、めまい等であった。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アストミン錠 10mg、アストミン散 10%

(2) 洋名

Astomin Tablets 10mg、Astomin Powder 10%

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ジメモルファンリン酸塩(JAN)

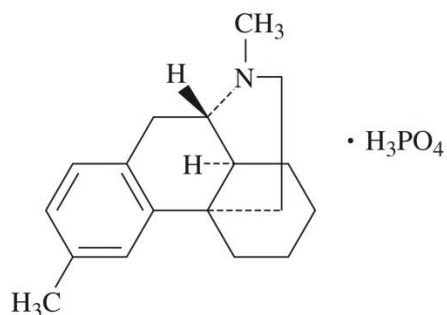
(2) 洋名（命名法）

Dimemorfan Phosphate(JAN、INN)

(3) ステム

-orphan：麻薬拮抗薬/作動薬のモルヒネ誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₂₅N · H₃PO₄

分子量：353.39

5. 化学名（命名法）

(9*S*,13*S*,14*S*)-3,17-Dimethylmorphinan monophosphate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：AT-17

7. CAS 登録番号

36304-84-4

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～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

酢酸(100)に溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

溶解度(37℃): pH1.2: 48.8mg/mL、pH3.0: 35.9mg/mL、pH4.0: 35.5mg/mL、pH6.8: 32.8mg/mL、水: 34.8mg/mL

(3) 吸湿性

本品を相対湿度 74～100%、常温で 7 日間保存したものの吸湿率は次の通りである。

相対湿度(%)	74	86	93	100
吸湿率(%)	0.04	0.04	0.12	2.4

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 265℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 7.15(第三アミノ基、滴定法による半中和点法)、Ka=7.08×10⁻⁸(25℃)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

施光度 $[\alpha]_D^{20}$: +25～+27°(乾燥後、1g、メタノール、100mL、100mm)

pH: 本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は、4.0～5.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	24 ヶ月	ガラス容器、密栓	変化なし
苛酷試験	温度	56℃	ガラス容器、密栓	変化なし
	湿度	20℃ 85%		
		40℃ 74%	シャーレ、密閉	
光	日光			

試験項目: 外観、融点、pH、旋光度、赤外吸収スペクトル、含量

3. 有効成分の確認試験法

日局「ジメモルファンリン酸塩」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日局「ジメモルファンリン酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色調	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
アストミン錠 10mg	糖衣錠	白色				アストミン
			直径	厚さ	重量	
			6.9mm	3.4mm	0.14g	
アストミン散 10%	散剤	白色				

(2) 製剤の物性

[アストミン錠 10mg]

崩壊試験一日局崩壊試験法、操作法(2)による。

[アストミン散 10%]

安息角-38.1°、比容積-1.7

粒度分布

メッシュ(%)		
42 残分	42 通分-170 残分	170 通分
0	59.8	40.0

(3) 識別コード

上記「(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(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

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

[アストミン錠 10mg] 1錠中に日局 ジメモルファンリン酸塩 10mg を含有する。

[アストミン散 10%] 1g 中に日局 ジメモルファンリン酸塩 100mg を含有する。

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

[アストミン錠 10mg]

無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、カルメロースカルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、乳酸カルシウム水和物、マクロゴール、アラビアゴム末、ゼラチン、酸化チタン、カルナウバロウ

[アストミン散 10%]

メチルセルロース、合成ケイ酸アルミニウム、乳糖水和物、トウモロコシデンプン

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) アストミン錠 10mg

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C 60%RH	36 ヶ月	PTP 包装及び プラボトル	変化なし

試験項目：性状、崩壊性、溶出性、定量

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
苛酷試験	温度	3 ヶ月	ガラス容器 密栓	変化なし	
	湿度		20°C 85%RH		シャーレ 開放
			40°C 74%RH		シャーレ、密閉
光	日光				

試験項目：外観、確認試験、崩壊性、ガスクロマトグラフィー、定量

(2) アストミン散 10%

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C 60%RH	36 ヶ月	プラボトル	変化なし

試験項目：性状、乾燥減量、定量

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
苛酷試験	温度	3 ヶ月	ガラス容器 密栓	変化なし	
	湿度		20°C 85%RH		シャーレ 開放
			40°C 74%RH		シャーレ、密閉
光	日光				

試験項目：外観、確認試験、ガスクロマトグラフィー、定量

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（物理化学的変化）

〔アストミン散 10%〕

「株式会社オーファンパシフィック医療関係者向けウェブサイト <http://www.orphanpacific.com/>」を参照いただくか、弊社医薬情報担当者までご連絡ください。

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

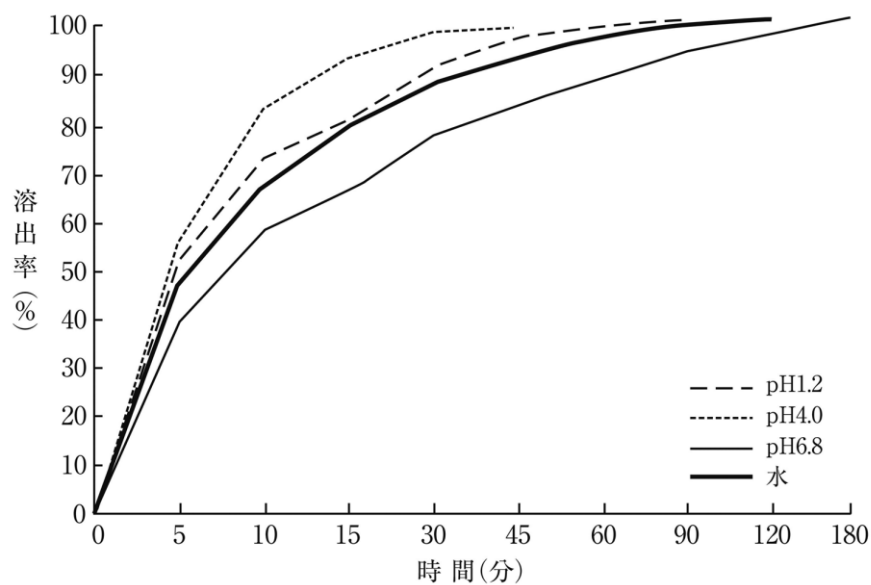
<ジメモルファンリン酸塩 10mg 錠>

方 法：パドル法

条 件：回転数 50rpm

試験液：水

溶出率：60分間で75%以上



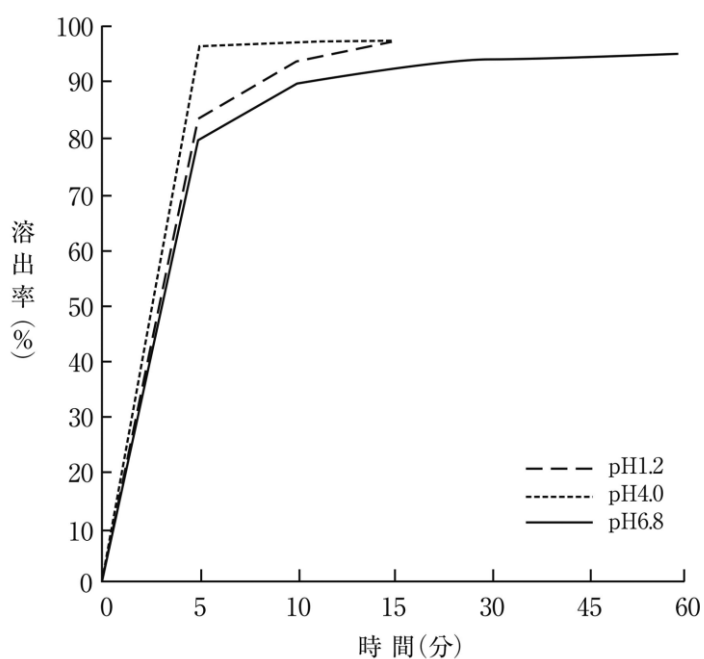
<ジメモルファンリン酸塩 10%散>

方 法：パドル法

条 件：回転数 75rpm

試験液：溶出試験第2液

溶出率：15分間で75%以上



IV. 製剤に関する項目

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1)ヨウ素試液(褐色)、マイヤー試液(白色)、2,4,6-トリニトロフェノール試液(黄色)、ライネッケ塩試液(桃色)による沈殿反応
- (2)可視吸光度測定法
(吸収極大：267～269nm、276～278nm、吸収極小：273～275nm、吸収の肩：262～265nm)
- (3)薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

電位差滴定法(過塩素酸による)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〔アストミン錠 10mg〕

下記疾患に伴う鎮咳

上気道炎、肺炎、急性気管支炎、肺結核、珪肺および珪肺結核、肺癌、慢性気管支炎

〔アストミン散 10%〕

下記疾患に伴う鎮咳

上気道炎、肺炎、急性気管支炎、肺結核、珪肺及び珪肺結核、肺癌、慢性気管支炎

2. 用法及び用量

〔アストミン錠 10mg〕

成人(15才以上)には1回1~2錠(ジメモルファンリン酸塩として10~20mg)を1日3回経口投与する。
但し、年齢、症状により適宜増減する。

〔アストミン散 10%〕

通常、成人(15才以上)には、1回0.1~0.2g(ジメモルファンリン酸塩として10~20mg)を1日3回経口投与する。

小児(8~14才)には、1回0.1g(ジメモルファンリン酸塩として10mg)を1日3回経口投与する。

但し、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

該当しない

(2) 臨床効果

二重盲検比較試験を含む461例の咳嗽を伴う疾患群に対する臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。

総有効率は77.2%で、慢性呼吸器疾患(肺結核、珪肺及び珪肺結核、肺癌、慢性気管支炎)に伴う咳嗽に対する有効率は72.4%(202/279)であり、急性疾患(上気道炎、急性気管支炎、肺炎)に伴う咳嗽に対する有効率は84.6%(154/182)であった¹⁻¹⁸⁾。

なお、二重盲検による比較対照試験で、各種の疾患に伴う咳嗽に対して有用性が認められている¹⁾。

〔梅田 博道 他：現代医療, 5(3) : 459, 1973〕

〔三上 次郎：基礎と臨床, 6(10) : 2140, 1972〕

〔三上 次郎：基礎と臨床, 7(3) : 554, 1973〕

〔大塚 舜一 他：基礎と臨床, 6(11) : 2371, 1972〕

〔斎藤 健一：基礎と臨床, 6(10) : 2133, 1972〕

〔松浦 健雄 他：基礎と臨床, 6(11) : 2374, 1972〕

〔南波 明光：基礎と臨床, 6(11) : 2361, 1972〕

〔末次 勸 他：基礎と臨床, 6(11) : 2377, 1972〕

〔石下 泰堂 他：基礎と臨床, 6(11) : 2381, 1972〕

〔露崎 輝夫 他：診療と新薬, 10(3) : 615, 1972〕

〔宮地 一馬 他：基礎と臨床, 7(1) : 85, 1973〕

〔梅田 博道 他：基礎と臨床, 7(1) : 96, 1973〕

〔高納 修 他：基礎と臨床, 7(1) : 88, 1973〕

〔宮内 輝夫 他：基礎と臨床, 7(4) : 854, 1973〕

〔岡田 正 他：診療と新薬, 10(5) : 1079, 1973〕

〔岩倉 盈 他：基礎と臨床, 6(11) : 2364, 1972〕

〔小泉 精策 他：基礎と臨床, 7(3) : 459, 1973〕

〔木村 直躬：診療と新薬, 10(5) : 1075, 1973〕

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

<参考>

健康成人男子4例に対しジメモルファンリン酸塩を白色糖衣錠又はシロップ剤として30～90mgを段階的に経口投与し、安全性の検討を行った。ポリグラフにより、呼吸、血圧、心電図、皮膚血流量、腸音、脳波、GSR、皮膚温を観察した結果、各被検者ともポリグラフ上にも、自覚的にも異常は認められなかった¹⁹⁾。

[関 隆：臨床薬理. 3(4)：302-304, 1972]

注)本剤の上気道炎、肺炎、急性気管支炎、肺結核、珪肺及び珪肺結核、肺癌、慢性気管支炎に伴う鎮咳に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人には1回ジメモルファンリン酸塩として10～20mgを1日3回経口投与する。」である。

耐糖能に及ぼす影響の検討

健康成人男子6例に対しジメモルファンリン酸塩20mgを1日3回5日間経口投与し、投与前後に耐糖試験を行った結果、各被験者とも投与前後で耐糖能に変化は認められなかった²⁰⁾。

[社内報告書]

(4) 探索的試験

該当資料なし

<参考>

咳嗽を伴う各種呼吸器疾患の患者375例に対してジメモルファンリン酸塩を1日量として20～90mg投与した際の用量・疾患別成績を以下の表に示す。

20～30mg投与群における有効率は63.6%(21/33)、40mg投与群では66.7%(6/9)、60mg投与群では74.9%(212/283)、80mg投与群では81%(17/21)、90mg投与群では90%(26/29)であった²¹⁾。

[社内報告書]

注)本剤の上気道炎、肺炎、急性気管支炎、肺結核、珪肺及び珪肺結核、肺癌、慢性気管支炎に伴う鎮咳に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人には1回ジメモルファンリン酸塩として10～20mgを1日3回経口投与する。」である。

ジメモルファンリン酸塩の咳嗽に対する用量・疾患別成績

1日投与量 対象疾患	20～30mg	40mg	60mg	80mg	90mg	合計	有効率 (%)
上気道炎	11/16	1/1	22/27	1/1	22/24	57/69	82.6%
肺炎	—	—	10/13	—	—	10/13	76.9%
急性気管支炎	3/5	0/1	32/38	2/5	—	37/49	75.5%
肺結核	4/5	2/2	35/39	2/2	—	43/48	89.5%
珪肺及び珪肺結核	—	—	32/48	6/6	2/2	40/56	71.4%
肺癌	1/1	—	9/18	2/2	1/2	13/23	56.5%
慢性気管支炎	0/4	1/3	49/63	4/5	1/1	55/76	72.3%
その他	2/2	2/2	23/37	—	—	27/41	65.9%
合計	21/33	6/9	212/283	17/21	26/29	282/375	—
有効率(%)	63.6%	66.7%	74.9%	81.0%	90.0%	—	75.2%

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

咳嗽を伴う慢性呼吸器疾患患者 178 例に対して、デキストロメトルファン[®]の 20mg 錠、30mg 錠を対照薬として二重盲検比較試験を行った。ジメモルファンリン酸塩は 20mg 錠を用いて、各薬剤とも 1 日 3 回、7 日間投与し両薬剤の有用性を比較検討した。有効又は著効と判定されたものは、ジメモルファンリン酸塩投与群では 49.2%(30/61)、デキストロメトルファン 20mg 投与群では 37.7%(20/53)、30mg 投与群では 40.6%(26/64)であった。

副作用の発現はジメモルファンリン酸塩投与群では 5 例(7.5%)、デキストロメトルファン 20mg 投与群では 4 例(7.0%)、30mg 投与群では 7 例(9.9%)に認められ、主な副作用は、眠気やめまい、口渇等で重篤なものは認められなかった。以上の結果より、本剤の有用性が認められた¹⁾。

ジメモルファンリン酸塩、デキストロメトルファンの鎮咳効果

薬剤	症状の改善度	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	計
ジメモルファンリン酸塩 20mg		3 (4.9)	27 (44.3)	17 (27.9)	14 (23.0)	61
デキストロメトルファン 20mg		4 (7.5)	16 (30.2)	16 (30.2)	17 (32.1)	53
デキストロメトルファン 30mg		4 (6.3)	22 (34.4)	23 (35.9)	15 (23.4)	64
計		11	65	56	46	178

[梅田 博道 他：現代医療.5(3)：459, 1973]

3) 安全性試験

該当資料なし

<参考>

咳嗽を伴う各種呼吸器疾患に対してジメモルファンリン酸塩を 3 週間以上連用した 26 例の症例では、1 例に口渇がみられた以外には、長期連用によると思われる副作用の発現は認められなかった。また、臨床検査値にも異常は認められなかった²²⁾。

[社内報告書]

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

コデイン、デキストロメトルファン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

延髄の咳中枢に作用して感受性閾値を高めて、その働きを抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 鎮咳作用²³⁾

雄性の Hartley モルモットを用いて器械的刺激法、化学的刺激法により、また雌雄のネコを用いて DMPP(1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium iodide)法、上喉頭神経刺激法により鎮咳効果を検討し、ED₅₀ を求めたところ、いずれの検定法においても、ジメモルファンリン酸塩はコデイン及びデキストロメトルファンと同等又はそれ以上の鎮咳効果を示した。

ジメモルファンリン酸塩のモルモットとネコにおける鎮咳効果と他剤との効力比

検定法	投与経路	実験動物	ED ₅₀ (mg/kg)	デキストロメトル ファンとの効力比	コデインと の効力比
機械的刺激法	ip	モルモット	15.3	1.5 倍	2.0 倍
化学的刺激法	sc	モルモット	4.8	2.3 倍	3.9 倍
	po	モルモット	57.3	1.3 倍	2.5 倍
DMPP 法	iv	ネコ	1.38	1.2 倍	2.3 倍
上喉頭神経刺激法	iv	ネコ	1.29	1.8 倍	1.3 倍

ip : 腹腔内投与 sc : 皮下投与 po : 経口投与 iv : 静脈内投与

2) 非麻薬性²⁴⁾

ジメモルファンリン酸塩をサルに 1 ヶ月投与して検討した薬物依存性試験の結果、身体依存性及び精神依存性は認められず、非麻薬性であることが証明されている。

3) 腸管輸送能の抑制作用²³⁾

ジメモルファンリン酸塩はマウスを用いた動物試験で、コデインリン酸塩水和物投与時にみられるような腸管輸送能の抑制作用(便秘作用)を示さない。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間
「(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
健康成人男性にジメモルファンリン酸塩 90mg を経口投与したとき、速やかに吸収されて 1～2 時間で血中濃度は最高に達し、その濃度は 0.007～0.008 $\mu\text{g/mL}$ であった¹⁹⁾。
注)本剤の承認された 1 回用量は 10～20mg である。
- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 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
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし
<参考>血漿蛋白結合率(モルモット)²⁵⁾
モルモットに³Hで標識したジメモルファンリン酸塩を生理食塩水で溶解し 10mg/3.3mL/kg 投与したところ、投与後 1 時間の血漿中の放射能に対する蛋白に結合した放射能の割合は 0.07%であった。

モルモットにジメモルファンリン酸塩を経口投与したときの
血漿中の総放射能に対する蛋白に結合した放射能の割合 (%)

時間(hr)	0.5	1	2	3	6
結合率(%)	0.13	0.07	0.18	0.12	0.23

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

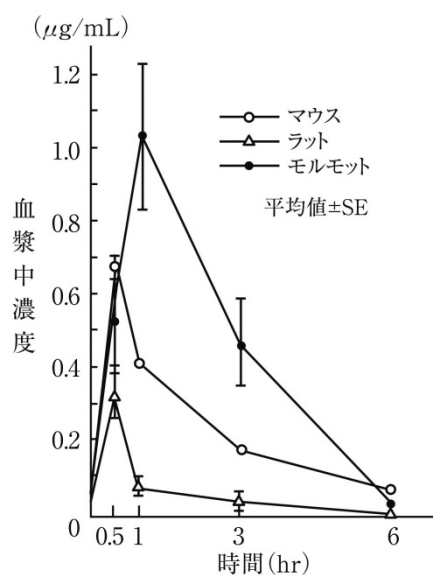
3. 吸収

該当資料なし

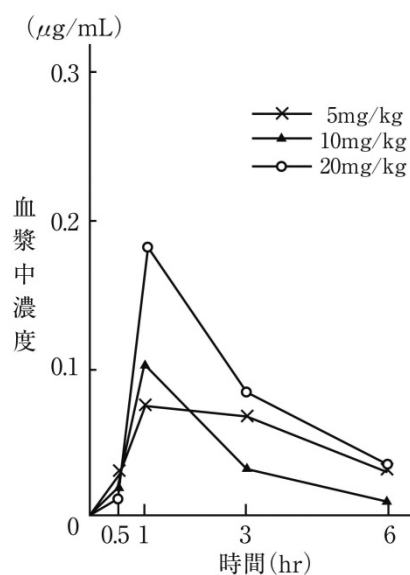
<参考>

マウス、ラット、モルモットにジメモルファンリン酸塩を 50mg/kg 経口投与し、イヌにはジメモルファンリン酸塩を 5~20mg/kg 経口投与し経時的に血漿中の濃度を測定した。マウス、ラットでは、投与後 30 分、モルモットでは投与後 1 時間に最高血中濃度を示した。イヌでは 5、10、20mg/kg のいずれの投与量においても投与後 1 時間に最高血中濃度を示した²⁶⁾。

ジメモルファンリン酸塩 50mg/kg を経口投与したときの血漿中濃度(マウス、ラット、モルモット)

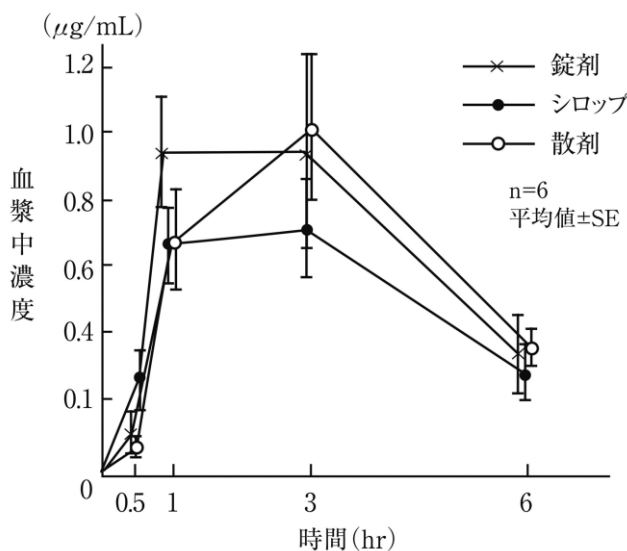


ジメモルファンリン酸塩を経口投与したときの血漿中濃度(イヌ)



ジメモルファンリン酸塩の錠剤、シロップ剤及び散剤を 6 匹のイヌに 20mg/kg ずつ経口投与し、投与後 30 分、1、3、6 時間後の血漿中濃度を測定した。その結果、いずれの剤形においても 3 時間で最高血漿中濃度を示し、錠剤では 0.94μg/mL、シロップ剤では 0.72μg/mL、散剤では 1.01μg/mL であった。3 剤の各時間における血漿中濃度には、有意な差がみられなかった²⁷⁾。

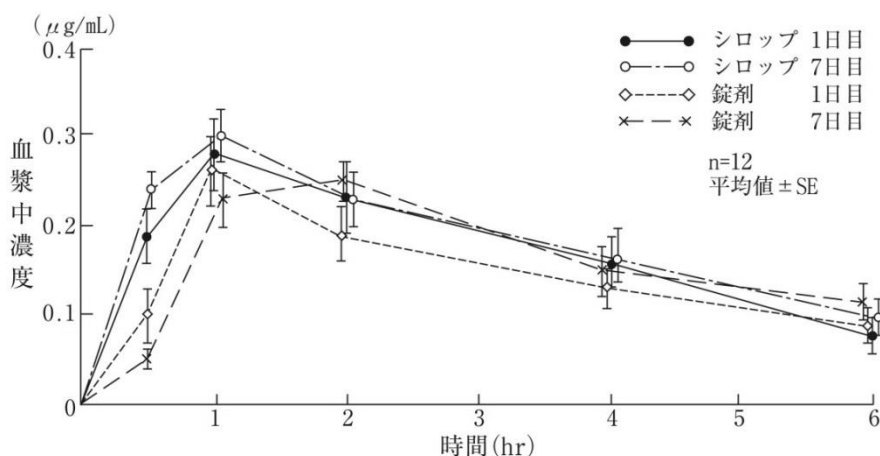
ジメモルファンリン酸塩の錠剤、シロップ剤及び散剤をイヌに 20mg/kg 経口投与したときの血漿中濃度



VII. 薬物動態に関する項目

錠剤とシロップ剤をイヌに 5mg/kg ずつ 7 日間連日経口投与し、両製剤の血中濃度推移を比較した。その結果、両製剤とも投与後 1 時間で最高血漿中濃度に達し、各時間における血漿中濃度及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0→6})には有意な差がみられなかった。また、両製剤とも 1 日目と 7 日目の血中濃度推移及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0→6})に有意差は認められず、連続投与による薬物の蓄積は認められなかった¹⁴⁾。

ジメモルファンリン酸塩のシロップ剤及び錠剤を
イヌに 5mg/kg、7 日間連続投与したときの血漿中濃度



4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>(マウス)²⁵⁾

マウスに ³H で標識したジメモルファンリン酸塩を 10mg/kg 経口投与し、経時的に体内への分布を測定したところ、脳への分布が認められた。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>(マウス)²⁵⁾

マウスに ³H で標識したジメモルファンリン酸塩を 10mg/kg 経口投与し、経時的に体内への分布を測定したところ、各組織とも、投与後 30 分又は 1 時間後の濃度が高かった。その後は急速に代謝された。

VII. 薬物動態に関する項目

マウスにジメモルファンリン酸塩を 10mg/kg 経口投与したときの分布

組 織	投与後の時間(hr)					
	0.5	1	3	6	12	24
	濃度*	濃度*	濃度*	濃度*	濃度*	濃度*
脳	2.39	5.89	0.52	0.18	0.37	0.05
心 臓	6.90	7.18	0.18	0.57	0.10	0.05
肺 臓	15.0	24.4	4.07	3.43	0.37	0.12
肝 臓	34.7	16.9	6.90	3.80	0.90	0.93
脾 臓	9.66	17.2	3.34	0.11	0.12	0.05
腎 臓	24.6	24.2	4.55	4.35	0.68	0.30
顎下腺	13.4	16.4	2.24	1.84	0.21	0.08
胸 腺	6.67	25.3	7.31	0.97	0.03	0.00
辜 丸	0.93	2.37	1.44	0.74	0.42	0.32
筋 肉	3.77	3.11	0.68	0.38	0.20	0.00
胃	24.6	13.1	5.80	14.4	1.18	0.31
小・大腸	11.2	5.18	3.59	7.34	0.70	0.97
血 液	2.58	1.61	0.58	0.17	0.02	0.02

*濃度は $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$ とする。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝で代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

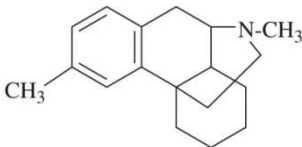
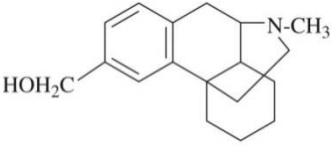
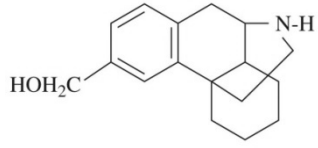
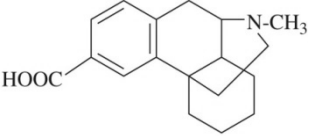
健康成人男性 2 例に 12 時間絶食させた後、ジメモルファンリン酸塩を 30mg 経口投与したところ、尿中に検出同定し得た代謝物は 3 種類でいずれも酸化的脱アルキル化反応による生成物で未変化体は 2% 以下検出されるにすぎなかった²⁸⁾。

なお、いずれの代謝物もほとんど鎮咳作用を有しないものであった。

注)本剤の承認された 1 回用量は 10~20mg である。

VII. 薬物動態に関する項目

尿中に排泄されたジメモルファンリン酸塩の代謝物

代謝産物	構造式
未変化体(S-1) d-3-methyl-N-methyl-morphinan	
S-2 d-3-hydroxymethyl-N-methyl-morphinan	
S-3 d-3-hydroxymethyl-morphinan	
S-4 d-3-carboxyl-N-methyl-morphinan	

<参考>

マウス、ラット、モルモット、イヌにジメモルファンリン酸塩を投与し、投与後 24 時間の尿中の代謝物の同定と排泄率の検討の結果、各動物とも未変化体は極めて少なく、その代謝物は d-3-hydroxymethyl-N-methyl-morphinan(S-2)、d-3-hydroxymethyl-morphinan(S-3)、d-3-carboxyl-N-methyl-morphinan(S-4)並びに未変化体及び代謝物のグルクロン酸抱合体であり、その排泄率には動物の種により多少の差が見られたものの、代謝物の種類はヒトの場合を含めてすべて同一であった²⁵⁾。

ネコにジメモルファンリン酸塩の代謝物 S-2、S-3、S-4 を投与し、鎮咳効果を検討したが、ほとんどその作用は認められなかった²⁹⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に尿中へ排泄される。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

健康成人男性に 12 時間絶食させた後、ジメモルファンリン酸塩 30mg を経口投与したところ、投与後 24 時間までの未変化体及び代謝物の尿中排泄率は約 60%であった。尿中に検出同定し得た代謝物は 3 種でいずれも酸化的脱アルキル化反応による生成物で、未変化体は 2%以下が検出されるにすぎなかった²⁸⁾。

注)本剤の承認された 1 回用量は 10~20mg である。

ジメモルファンリン酸塩の投与後 24 時間の尿中排泄率 (%)

(30mg 経口投与)

被検者 代謝産物	A	B
未変化体	1.2	1.5
S-2	8.5	24.2
S-3	2.4	10.2
S-4	45.7	29.2
総排泄率	57.8%	65.1%

<参考>

i)排泄率(マウス、ラット、モルモット、イヌ)²⁵⁾

マウス、ラット、モルモット、イヌにジメモルファンリン酸塩を投与し排泄について検討した。投与後 1 日の間の投与量に対する排泄率(%)はマウスが一番大きく 85.1%(尿中 81.6%、糞中 3.74%)、モルモットでは 69.3%(尿中 69.3%、糞中 0%)、イヌでは 66.1%(尿中 55.9%、糞中 10.2%)、ラットでは 53.2%(尿中 51.1%、糞中 2.07%)であった。また、モルモットでは投与後 4 日間の排泄率は 99.2%であった。

ジメモルファンリン酸塩を 10mg/kg 経口投与したときの投与量に対する排泄率 (%)

動物種	排泄	投与後の時間(日)					
		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6
マウス	尿	81.6	2.40	0.068			
	糞	3.47	6.67	0.110	-	-	-
	計 累積値	85.1 85.1	9.07 94.2	0.178 94.4	-	-	-
ラット	尿	51.1	7.87	0.80	0.28	0.31	
	糞	2.07	7.37	9.47	0.44	0.18	
	計 累積値	53.2 53.2	15.24 66.4	10.27 76.5	0.72 77.3	0.49 77.8	
モルモット	尿	69.3	3.4	9.7	3.3	-	-
	糞	0	13.5				
	計 累積値	69.3 69.3	16.9 86.2	9.7 95.9	3.3 99.2	-	-
イヌ	尿	55.9	3.8				
	糞	10.2	10.3	2.7	2.2	0.9	-
	計 累積値	66.1 66.1	14.1 80.2	2.7 82.9	2.2 85.1	0.9 86.0	-

VII. 薬物動態に関する項目

ii)胆汁排泄率(ラット)²⁵⁾

ラットにジメモルファンリン酸塩を投与し、投与量に対する胆汁への排泄率を求めたところ、投与後 24 時間までに 6.64%、48 時間までに 8.09%であった。

一方、投与量に対する糞中への排泄率は投与後 24 時間までに 2.07%、48 時間までに 7.37%であり、糞中への排泄率より胆汁中への排泄率が高いため、腸肝循環がいくらか存在していると考えられる。

ジメモルファンリン酸塩をラットに経口投与したときの
胆汁中への投与量に対する排泄率(%)

投与後の時間(hr)	排泄率(%)	累積値(%)
0-1	0.048	0.048
1-3	0.917	0.965
3-6	1.096	2.061
6-12	1.380	3.441
12-24	3.200	6.641
24-48	1.445	8.086

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

該当しない

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

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)糖尿病又はその疑いのある患者〔耐糖能に軽度の変化を来たすことがある。〕

(2)薬物過敏症の患者

（解説）

(1)ラットを用いた 5 週間毒性試験において、ジメモルファンリン酸塩 200mg/kg 経口投与により耐糖能の低下及び 400mg/kg 経口投与で膵臓ランゲルハンス氏島 β 細胞に液胞の出現が認められている³⁰⁾。しかしながら、マウス、ウサギ、イヌではこうした変化は認められず³¹⁾、健常人での実験(20mg/3 回/日、5 日間投与)においても耐糖能に異常は認められていない²⁰⁾。したがって、ヒトにおいて耐糖能の低下が発現するとしても、かなり大量のジメモルファンリン酸塩を投与した場合のことと考えられるが注意は必要である。一方、類似薬であるデキストロメトルファンには、ジメモルファンリン酸塩と同様にラットにおいて 200mg/kg の経口投与により膵臓ランゲルハンス氏島 β 細胞に液胞が認められた³²⁾。

(2)ジメモルファンリン酸塩による過敏症様症状の発現は承認以前の臨床試験報告においては 3 例(0.8%)、承認後では 12 例(0.23%)報告されている。承認以前に報告された 3 例については、一過性の紅斑(30mg/日×4)、軽度の発疹(30mg/日×2)、及び皮膚痒痒(60mg/日×4)の各 1 例であり、いずれも投与の中止を要しない軽度のものであった。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時及び承認後の全調査症例 5,594 例(錠・散を含む)中、本剤との関連が疑われる副作用発現症例数は、481 例(8.6%)であった。そのうち主なものは、食欲不振、口渇、悪心、眠気、めまい等であった。なお、糖代謝に関する検討において、糖尿病の合併症を有する症例の一部及び投与前のブドウ糖負荷試験の判定で境界型を示した症例の一部に、本剤投与後のブドウ糖負荷試験で時間的推移の傾向性から逸脱した高値が見られる例があった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

錠・散及びシロップの承認時迄及び承認時以降の調査結果を集計した副作用発現頻度を示す。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹等
精神神経系	めまい、眠気、頭痛、頭重	脱力感、倦怠感	
消化器	口渇、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢等		
循環器		頻脈、動悸、顔面潮紅	

注)このような症例があらわれた場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の状況	市販後 (1974年5月24日～ 1978年2月10日)	合計
調査施設数	15	743	758
調査症例数	375	5,219	5,594
副作用等の発現症例数	28	453	481
副作用等の発現件数	28	584	612
副作用等の発現症例率(%)	7.47	8.68	8.60

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数及び件数(発現率(%))		
消化器系			
口渇	8(2.13)	135(2.57)	143(2.56)
食欲不振	5(1.33)	218(4.15)	223(3.99)
悪心	3(0.80)	60(1.14)	63(1.13)
下痢	1(0.27)	18(0.34)	19(0.34)
便秘	—	4(0.08)	4(0.07)
精神神経系			
ねむけ	1(0.27)	65(1.24)	66(1.18)
めまい	2(0.53)	50(0.95)	52(0.93)
脱力感	1(0.27)	—	1(0.02)
倦怠感	1(0.27)	1(0.02)	2(0.04)
頭痛・頭重	—	16(0.30)	16(0.29)
循環器系			
頻脈・動悸	1(0.27)	5(0.10)	6(0.11)
顔面潮紅	—	1(0.02)	1(0.02)
その他			
皮膚症状(発疹・かゆみ等)	3(0.80)	12(0.23)	15(0.27)
前胸部不快感	1(0.27)	1(0.02)	2(0.04)
のどにつかえる感じ	1(0.27)	1(0.02)	2(0.04)

臨床検査値異常一覧

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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

慎重投与
(2)薬物過敏症の患者

副作用
過敏症：発疹等(頻度不明)があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では減量するなど注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

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

(アストミン錠 10mg)

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)

日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

マウス(ICR-JCL)、イヌ、ネコ、モルモット(Hartley)、ウサギ(New Zealand-white)を用いてジメモルファンリン酸塩の一般症状、中枢神経系、呼吸器系、循環器系、消化器系に及ぼす影響を検討した。また、比較対照としてデキストロメトルファン、コデインリン酸塩水和物、モルヒネ塩酸塩水和物を用いた²³⁾。

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

マウスに 2.0~20mg/kg を静脈内投与したところ、ジメモルファンリン酸塩では持続的中等度の中枢及び交感神経系の興奮が認められた。デキストロメトルファン、コデインリン酸塩水和物についても 2.0~20mg/kg で同様のやや強い興奮が認められた。

2) 中枢神経に対する影響

① 抗痙攣作用

マウスに 10~100mg/kg を皮下投与し、電撃痙攣、薬物痙攣に対する影響を検討した。

i) 抗電撃痙攣作用

ジメモルファンリン酸塩、デキストロメトルファンでは、用量依存性の抗痙攣、致死抑制作用を示したがコデインリン酸塩水和物は抗痙攣作用を示さなかった。

ii) 抗ペンテトラゾール痙攣作用

間代性痙攣：ジメモルファンリン酸塩、デキストロメトルファン、コデインリン酸塩水和物のいずれも抗痙攣作用を示さなかった。

強直性痙攣：ジメモルファンリン酸塩、デキストロメトルファンは 30~100mg/kg で抑制したが、コデインリン酸塩水和物は抑制しなかった。

② 睡眠延長作用

10~100mg/kg 皮下投与し、チオペンタール睡眠に対する影響を調べたところ、いずれの薬物も 30~100mg/kg で睡眠時間を延長させた。

③ 脳波に対する作用

i) 急性実験

ネコに 5.0~20mg/kg を静脈内投与すると、ジメモルファンリン酸塩では 5~10mg/kg で脳波が低電位化し、20mg/kg で皮質脳波と海馬の徐波化が強まった。コデインリン酸塩水和物では、10mg/kg で発作発射波が徐波化の経過をとり、20mg/kg では発作発射波の徐波後に棘波と徐波が混在した。

ii) 慢性実験

ウサギに 5.0~20mg/kg を静脈内投与すると、ジメモルファンリン酸塩では 5~10mg/kg で徐波が出現し、20mg/kg では強直性痙攣が発現し脳波は平坦化した。コデインリン酸塩水和物では、5~10mg/kg で脳波の徐波化が顕著に起こり、20mg/kg では強直性痙攣が発現し、発作発射が現れた。

④ 脊髄反射に及ぼす影響

ネコに 0.1~1.0mg/kg を静脈内投与し、脊髄反射活動電位に対する影響を調べたところ、1.0mg/kg でジメモルファンリン酸塩、デキストロメトルファンは単シナプス及び多シナプス反射を抑制した。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

① 瞬膜の収縮に対する影響

麻酔ネコに 1.0mg/kg を静脈内投与し、アドレナリン及び電気による交感神経刺激の瞬膜の収縮に対する影響を調べたが、いずれの薬物も影響を及ぼさなかった。

② 摘出子宮に対する作用

ラット摘出子宮に対する作用を非妊娠、妊娠ラットにつきマグヌス法により検討した結果、非妊娠ラットではジメモルファンリン酸塩は 10^{-4} g/mL、デキストロメトルファンは 3.0×10^{-4} g/mL で自動運動を完全に抑制した。コデインリン酸塩水和物は 10^{-4} g/mL 以上で収縮を増大させた。

妊娠ラットでは、ジメモルファンリン酸塩、デキストロメトルファンは 10^{-4} g/mL 以上で自動運動を完

IX. 非臨床試験に関する項目

全に抑制し、洗浄しても回復しなかった。コデインリン酸塩水和物は 3×10^{-4} g/mL 以上で自動運動を抑制したが、洗浄により回復した。

4) 呼吸器・循環器系に及ぼす影響

① イヌの呼吸、血圧、心拍数及び心電図に対する作用

ペントバルビタールで麻酔したイヌに 1.0~30mg/kg を静脈内投与した。1.0~3.0mg/kg では一過性の呼吸数と心拍数の増加、血圧の下降が見られた。10mg/kg では、呼吸数と心拍数の増加、血圧の下降が大きくなり、心電図の S 波の下降がみられた。30mg/kg では、呼吸抑制により直ちに死亡した。デキストロメトルファン、コデインリン酸塩水和物においても同様な反応を示したが、血圧下降及び心電図の変化はジメモルファンリン酸塩よりも顕著で持続的であった。

② 自律神経作用薬に及ぼす影響

ペントバルビタールで麻酔したネコに 1.0mg/kg を静脈内投与したところ、頸動脈閉塞による昇圧反応をジメモルファンリン酸塩、デキストロメトルファンは明らかに抑制した。コデインリン酸塩水和物はわずかに抑制した。フェニレフリンによる昇圧反応は、ジメモルファンリン酸塩、デキストロメトルファンはわずかに抑制したが、コデインリン酸塩水和物は影響を及ぼさなかった。アドレナリン、DMPP による昇圧反応及びアセチルコリンによる降圧反応についてはいずれの薬物も影響を及ぼさなかった。

③ 摘出心臓に対する作用

モルモットの摘出心臓に対する作用をランゲンドルフ法により検討した結果、デキストロメトルファン > ジメモルファンリン酸塩 > コデインリン酸塩水和物の順に心運動抑制、心拍数減少及び冠血管拡張作用を示した。

5) 消化器系に対する影響

① 腸管輸送能に対する影響

マウスに 10~100mg/kg を皮下注射し硫酸バリウムを経口投与し、腸管中の移動距離を測定し腸管輸送能に対する影響を検討した結果、ジメモルファンリン酸塩、デキストロメトルファンは便秘作用を示さなかった。

② 摘出腸管に対する作用

モルモットの摘出回腸に対する作用をマグヌス法により検討した結果、ジメモルファンリン酸塩、デキストロメトルファンは 10^{-5} g/mL 以上で自動運動を抑制した。

③ oddi 筋に対する作用

ペントバルビタールで麻酔したイヌに 3.0mg/kg を静脈内投与したところ、ジメモルファンリン酸塩は oddi 筋を収縮した。作用の強度はモルヒネ塩酸塩水和物 > コデインリン酸塩水和物 > デキストロメトルファン > ジメモルファンリン酸塩の順であった。

④ 胆汁分泌に対する作用

ペントバルビタールで麻酔したイヌに 1.0~3.0mg/kg を静脈内投与したところ、ジメモルファンリン酸塩は胆汁分泌を促進した。

⑤ 胆嚢内圧及び十二指腸運動に対する作用

ペントバルビタールで麻酔したイヌに 1.0~3.0mg/kg を静脈内投与したところ、ジメモルファンリン酸塩は胆嚢内圧を上昇させ、十二指腸運動の緊張も上昇させた。作用強度はデキストロメトルファン、モルヒネ塩酸塩水和物と同程度であった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀(mg/kg)²³⁾

動物種・性		経路				
		静脈内	腹腔内	皮下	経口	
マウス	雄	33.9	-	237	514	
	雌	39.4	-	202	573	
ラット	雄	57.5	124	556	690	
	雌	64.8	-	563	838	
モルモット	雄	-	-	180	528	

(2) 反復投与毒性試験

4 週齢の SD/JCL ラットにジメモルファンリン酸塩を 25~400mg/kg を 1~5 週間経口投与し、その毒性を検討したところ、5 週間投与における最大無作用量は、雄では 25mg/kg、雌では 50mg/kg であった。それ以上の投与では肝臓の脂肪化が見られた。400mg/kg の投与では、膵臓のランゲルハンス氏島の β 細胞の空胞化及び β 顆粒の減少も認められ、投与期間中に死亡例も見られた。

投与終了後の回復試験の結果、肝脂肪は 1 週間ではほぼ完全に消失したが、膵ランゲルハンス氏島に生じた変化については、 β 顆粒の減少の回復に 1~2 週間、 β 細胞の空胞化の回復には 5~10 週を要した^{30,31)}。

マウス(ICR/JCL、雌)、モルモット(Hartley 系、雄)、イヌ(ビーグル、雄)にジメモルファンリン酸塩を 5 週間経口投与し、その毒性を検討したところ、各種の動物における最大無作用量は、マウス雌では 50mg/kg、モルモット雄では 25mg/kg、イヌの雄では 10mg/kg であった。それ以上の投与では肝臓の脂肪化がいずれの動物種においても用量依存的に発現したが、膵臓の空胞化は認められなかった³¹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

生後 12 週齢以上の ICR/SLC マウス及び SD/SLC ラットを用いて、マウスでは妊娠 7~13 日に、ラットでは妊娠 8 日~14 日にジメモルファンリン酸塩を 1 日 10~100mg/kg 経口投与し、母体及び胎仔に対する影響を検討した。

その結果、マウスではいずれの投与量においても母体の一般状態及び剖検所見、胎仔に対する発育抑制作用、胎仔致死作用、催奇形作用は認められなかった。ラットでは母体では 25~100mg/kg の投与群の摂餌量の低下に伴う体重増加の抑制が見られたが、一般状態及び剖検所見に異常は認められなかった。胎仔では 100mg/kg 投与群で平均体重が減少したが、胎仔致死作用、催奇形作用は認められなかった³³⁾。

(4) その他の特殊毒性

〔依存性試験〕

健康な雄雌のアカゲザルを用いてジメモルファンリン酸塩の薬物依存性を検討した結果、身体依存性及び精神依存性は認められなかった²⁴⁾。

Wistar ラットの雌雄にジメモルファンリン酸塩を 8 週間連続投与して身体依存性の有無を検討した結果、行動上の異常及び体重の減少等の禁断症状は認められなかった²³⁾。

〔耐性試験〕

雄性の Hartley モルモットにジメモルファンリン酸塩を 2 週間連続投与し、耐性の形成を検討したが、耐性形成は認められなかった²³⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アストミン錠 10mg 該当しない
アストミン散 10% 劇薬
有効成分：ジメモルフアンリン酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ケース等に表示(製造後3年)

3. 貯法・保存条件

気密容器、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

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

〔アストミン錠 10mg〕

くすりのしおり：有り

〔アストミン散 10%〕

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〔アストミン錠 10mg〕 100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)、1,000錠(バラ)

〔アストミン散 10%〕 100g

7. 容器の材質

〔アストミン錠 10mg〕

PTPシート：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミニウム

缶：キャップ－ブリキ、ボトル－ポリエチレン、パッキン－ポリエチレン、
詰め物－ポリエチレン

〔アストミン散 10%〕

缶：キャップ－ブリキ、ボトル－ポリエチレン、パッキン－ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アストミンシロップ 0.25%、ホフバン錠 10mg・散 10%・シロップ 0.25%、ジメモルミンド
ライシロップ 2.5%

同効薬：コデイン、デキストロメトルファン

9. 国際誕生年月日

1974年5月24日

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

11. 薬価基準収載年月日

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
アストミン錠 10mg	2006年7月24日 (販売名変更による)	21800AMX10566	2006年12月8日
(旧販売名)アストミン錠	1974年5月24日*	49AM-136	1975年1月1日
アストミン散 10%	2006年7月24日 (販売名変更による)	21800AMX10563	2006年12月8日
(旧販売名)アストミン散	1974年5月24日*	49AM-137	1975年1月1日

*製造承認年月日

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

〔アストミン錠・散〕1976年5月に「用法・用量」を現行表示に変更。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号:平成18年3月6日付)と其の一部改正(厚生労働省告示第97号:平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
アストミン錠 10mg	103776002	2229001F1053	620004432
アストミン散 10%	103774602	2229001B1051	620004431

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 梅田 博道 他：現代医療, 5(3) : 459, 1973 [AS-007]
- 2) 三上 次郎：基礎と臨床, 6(10) : 2140, 1972 [AS-105]
- 3) 三上 次郎：基礎と臨床, 7(3) : 554, 1973 [AS-084]
- 4) 大塚 舜一 他：基礎と臨床, 6(11) : 2371, 1972 [AS-092]
- 5) 斎藤 健一：基礎と臨床, 6(10) : 2133, 1972 [AS-027]
- 6) 松浦 健雄 他：基礎と臨床, 6(11) : 2374, 1972 [AS-091]
- 7) 南波 明光：基礎と臨床, 6(11) : 2361, 1972 [AS-093]
- 8) 末次 勸 他：基礎と臨床, 6(11) : 2377, 1972 [AS-090]
- 9) 石下 泰堂 他：基礎と臨床, 6(11) : 2381, 1972 [AS-029]
- 10) 露崎 輝夫 他：診療と新薬, 10(3) : 615, 1972 [AS-087]
- 11) 宮地 一馬 他：基礎と臨床, 7(1) : 85, 1973 [AS-086]
- 12) 梅田 博道 他：基礎と臨床, 7(1) : 96, 1973 [AS-088]
- 13) 高納 修 他：基礎と臨床, 7(1) : 88, 1973 [AS-089]
- 14) 宮内 輝夫 他：基礎と臨床, 7(4) : 854, 1973 [AS-083]
- 15) 岡田 正 他：診療と新薬, 10(5) : 1079, 1973 [AS-024]
- 16) 岩倉 盈 他：基礎と臨床, 6(11) : 2364, 1972 [AS-028]
- 17) 小泉 精策 他：基礎と臨床, 7(3) : 459, 1973 [AS-085]
- 18) 木村 直躬：診療と新薬, 10(5) : 1075, 1973 [AS-082]
- 19) 関 隆：臨床薬理, 3(4) : 302, 1972 [AS-011]
- 20) 社内報告書(D199701746-01.00)
- 21) 社内報告書(D199701665-01.00)
- 22) 社内報告書(D199701655-01.00)
- 23) 井田 和 他：応用薬理, 6(6) : 1207, 1972 [AS-008]
- 24) 柳田 知司 他：実中研・前臨床研究報, 1(1) : 35, 1975 [AS-010]
- 25) 佐野 健治 他：基礎と臨床, 6(10) : 2122, 1972 [AS-012]
- 26) 佐野 健治 他：基礎と臨床, 6(10) : 2110, 1972 [AS-013]
- 27) 社内報告書(D199701745-02.00)
- 28) 社内報告書(D199701744-02.00)
- 29) 社内報告書(D199701743-01.00)
- 30) 吉田 俊夫 他：基礎と臨床, 6(10) : 2069, 1972 [AS-014]
- 31) 三木 寿夫 他：基礎と臨床, 6(10) : 2102, 1972 [AS-015]
- 32) 社内報告書(D197200237-01.00)
- 33) 大島 稔彦 他：基礎と臨床, 6(10) : 2089, 1972 [AS-016]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ジメモルファンリン酸塩の海外における販売状況は以下の通りである。

外国における発売状況(2015年5月現在)

国名	販売名	会社名	発売年月日	剤形	含量
スペイン	Dastosin 20mg cápsulas	Astellas Pharma S.A.	1981年 3月1日	硬カプセル剤	20mg
スペイン	Dastosin 2mg jarabe	Astellas Pharma S.A.	1981年 2月11日	シロップ剤	2mg/mL
台湾	Astomin S. C. Tablets	Astellas Pharma Taiwan, Inc.	1979年 2月16日	糖衣錠	10mg

本邦における効能・効果、及び用法・用量は以下のとおりである。

【効能・効果】

〔アストミン錠 10mg〕

下記疾患に伴う鎮咳

上気道炎、肺炎、急性気管支炎、肺結核、珪肺および珪肺結核、肺癌、慢性気管支炎

〔アストミン散 10%〕

下記疾患に伴う鎮咳

上気道炎、肺炎、急性気管支炎、肺結核、珪肺及び珪肺結核、肺癌、慢性気管支炎

【用法・用量】

〔アストミン錠 10mg〕

成人(15才以上)には1回1~2錠(ジメモルファンリン酸塩として10~20mg)を1日3回経口投与する。
但し、年齢、症状により適宜増減する。

〔アストミン散 10%〕

通常、成人(15才以上)には、1回0.1~0.2g(ジメモルファンリン酸塩として10~20mg)を1日3回経口投与する。

小児(8~14才)には、1回0.1g(ジメモルファンリン酸塩として10mg)を1日3回経口投与する。
但し、年齢・症状により適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

製造販売 株式会社オーファンパシフィック
東京都港区芝浦 1-1-1
[資料請求先] DI センター/〒105-0023 東京都港区芝浦 1-1-1
TEL 0120-889-009
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日・年末年始を除く）

2016年4月作成
AST110102ky