

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

ライトゲン®配合シロップ

Lightgen® Combination Syrup

剤形	シロップ剤		
製剤の規制区分	該当しない		
規格・含量	本剤10mL中 日本薬局方ジヒドロコデインリン酸塩 30mg 日本薬局方dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg 日本薬局方クロルフェニラミンマレイン酸塩 12mg		
一般名	ジヒドロコデインリン酸塩 Dihydrocodeine Phosphate	dl-メチルエフェドリン塩酸塩 dl-Methylephedrine Hydrochloride	クロルフェニラミンマレイン酸塩 Chlorpheniramine Maleate
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：2009年6月26日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 発売年月日：1981年8月31日		
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：帝人ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL：0120-189-315 FAX：03-5512-6707 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/		

本IFは2017年11月改訂（第15版）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.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)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、医薬品医療機器等法・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もあり、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、医薬品医療機器等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、医薬品医療機器等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. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名(命名法) 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 7
7. 溶出性 7
8. 生物学的試験法 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 8
11. 力価 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 9
14. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10

3. 臨床成績 10

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 12
2. 薬理作用 12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 13
2. 薬物速度論的パラメータ 14
3. 吸収 15
4. 分布 16
5. 代謝 17
6. 排泄 18
7. トランスポーターに関する情報 19
8. 透析等による除去率 19

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 20
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 20
3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由 20
4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由 20
5. 慎重投与内容とその理由 21
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法 22
7. 相互作用 22
8. 副作用 23
9. 高齢者への投与 24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 25
11. 小児等への投与 25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 25
13. 過量投与 25
14. 適用上の注意 25
15. その他の注意 26
16. その他 26

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 27
- 2. 毒性試験 27

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 28
- 2. 有効期間又は使用期限 28
- 3. 貯法・保存条件 28
- 4. 薬剤取扱い上の注意点 28
- 5. 承認条件等 28
- 6. 包装 29
- 7. 容器の材質 29
- 8. 同一成分・同効薬 29
- 9. 国際誕生年月日 29
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 29
- 11. 薬価基準収載年月日 29
- 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 29
- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 29
- 14. 再審査期間 30
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 30
- 16. 各種コード 30
- 17. 保険給付上の注意 30

XI. 文献

- 1. 引用文献 31
- 2. その他の参考文献 31

XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 32
- 2. 海外における臨床支援情報 32

XIII. 備考

- その他の関連資料 33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は中枢性鎮咳作用を有するジヒドロコデインリン酸塩、気管支拡張作用を有する*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩及び抗ヒスタミン作用を有するクロルフェニラミンマレイン酸塩を配合し、鎮咳作用を発揮できるよう開発されたシロップ剤である。

なお、「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(平成12年9月19日付、医薬発第935号)」及び「医療用配合剤及びヘパリン製剤(注射剤)の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の取り扱いについて(平成20年9月22日付薬食審査発第0922001号、薬食安発第0922001号)」に従って、販売名変更のための代替新規申請を行い、2009年6月に承認された。これにより、「ライトゲン®シロップT」から「ライトゲン®配合シロップ」に販売名を変更した。

また、「コデインリン酸塩水和物又はジヒドロコデインリン酸塩を含有する医薬品の小児に係る用法・用量の取扱い等について(平成29年7月4日付薬生薬審発0704第3号、薬生安発0704第6号)」に基づき、承認事項一部変更申請(12歳未満の小児の用法用量削除)を行い、「用法・用量」の項を改訂した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 薬理作用の異なる3種の成分からなる鎮咳剤である。(「VI.-2. 薬理作用」の項参照)
- チョコレート色で、チョコレート臭及び甘味を有するので、苦味のマスキングが期待できる。(「IV.-1. 剤形」の項参照)
- 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用として無顆粒球症、再生不良性貧血(頻度不明)、呼吸抑制(頻度不明)があらわれることがある。(「VIII.-8. 副作用」の項参照)

1. 販売名

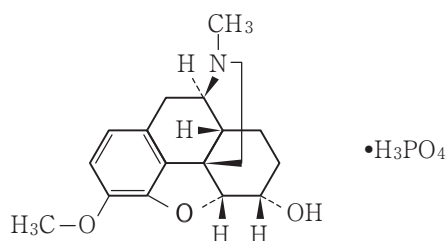
- (1) 和名：ライトゲン[®]配合シロップ
- (2) 洋名：Lightgen[®] Combination Syrup
- (3) 名称の由来：特になし

2. 一般名

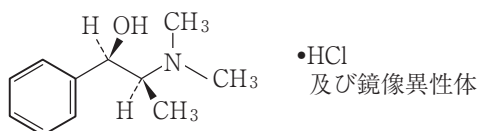
- 和名(命名法)：ジヒドロコデインリン酸塩(JAN)
- 洋名(命名法)：Dihydrocodeine Phosphate(INN)
- ステム：不明
- 和名(命名法)：*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩(JAN)
- 洋名(命名法)：*dl*-Methylephedrine Hydrochloride(INN)
- ステム：不明
- 和名(命名法)：クロルフェニラミンマレイン酸塩(JAN)
- 洋名(命名法)：Chlorpheniramine Maleate(INN)
- ステム：不明

3. 構造式又は示性式

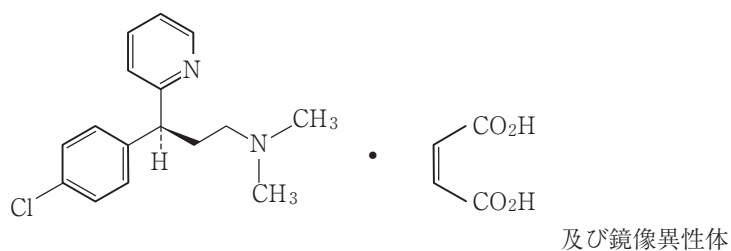
ジヒドロコデインリン酸塩：



dl-メチルエフェドリン塩酸塩：



クロルフェニラミンマレイン酸塩：



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

ジヒドロコデインリン酸塩:

分子式: $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$

分子量: 399.38

dl-メチルエフェドリン塩酸塩:

分子式: $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$

分子量: 215.72

クロルフェニラミンマレイン酸塩:

分子式: $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量: 390.86

5. 化学名(命名法)

ジヒドロコデインリン酸塩:

(5*R*, 6*S*)-4, 5-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol monophosphate (IUPAC)

dl-メチルエフェドリン塩酸塩:

(1*R*S, 2*S*R)-2-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride (IUPAC)

クロルフェニラミンマレイン酸塩:

(3*R*S)-3-(4-Chlorophenyl)-*N*, *N*-dimethyl-3-pyridin 2-ylpropylamine monomaleate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名: 特になし

別名: 特になし

略号: 該当しない

記号番号: 該当しない

7. CAS登録番号

ジヒドロコデインリン酸塩: 24204-13-5

dl-メチルエフェドリン塩酸塩: 18760-80-0

クロルフェニラミンマレイン酸塩: 113-92-8

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ジヒドロコデインリン酸塩：

本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

dl-メチルエフェドリン塩酸塩：

本品は無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。

クロルフェニラミンマレイン酸塩：

本品は白色の微細な結晶である。

(2) 溶解性

ジヒドロコデインリン酸塩：

本品は水又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

dl-メチルエフェドリン塩酸塩：

本品は水に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、酢酸(100)に溶けにくく、無水酢酸にほとんど溶けない。

クロルフェニラミンマレイン酸塩：

本品は酢酸(100)に極めて溶けやすく、水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。希塩酸に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

ジヒドロコデインリン酸塩：該当資料なし

dl-メチルエフェドリン塩酸塩：207～211℃(m.p.)

クロルフェニラミンマレイン酸塩：130～135℃(m.p.)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

旋光度：

ジヒドロコデインリン酸塩：該当資料なし

dl-メチルエフェドリン塩酸塩：本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

クロルフェニラミンマレイン酸塩：本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

pH：

ジヒドロコデインリン酸塩：本品1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.0～5.0である。

dl-メチルエフェドリン塩酸塩：本品1.0gを水20mLに溶かした液のpHは4.5～6.0である。

クロルフェニラミンマレイン酸塩：本品1.0gを新たに煮沸して冷却した水100mLに溶かした液のpHは4.0～5.5である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ジヒドロコデインリン酸塩：光によって変化する。

dl-メチルエフェドリン塩酸塩：長時間光にさらすと微黄色に変色するが、熱、湿度に対しては比較的安定である。

クロルフェニラミンマレイン酸塩：露光により着色することがある。

3. 有効成分の確認試験法

ジヒドロコデインリン酸塩：日本薬局方「ジヒドロコデインリン酸塩」の確認試験による。

dl-メチルエフェドリン塩酸塩：日本薬局方「*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩」の確認試験による。

クロルフェニラミンマレイン酸塩：日本薬局方「クロルフェニラミンマレイン酸塩」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

ジヒドロコデインリン酸塩：日本薬局方「ジヒドロコデインリン酸塩」の定量法による。

dl-メチルエフェドリン塩酸塩：日本薬局方「*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩」の定量法による。

クロルフェニラミンマレイン酸塩：日本薬局方「クロルフェニラミンマレイン酸塩」の定量法による。

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

- 1) 区別：シロップ剤
- 2) 性状：チョコレート色で、チョコレート臭及び甘味を有するシロップ剤

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

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

- 1) pH：5.0～6.0
- 2) 浸透圧比：該当資料なし
- 3) 粘度：約100CP(20℃)
- 4) 比重：約1.31(20℃)
- 5) 無菌：該当しない
- 6) 安定なpH域等：該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

10mL中

日本薬局方ジヒドロコデインリン酸塩 30mg

日本薬局方*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg

日本薬局方クロルフェニラミンマレイン酸塩 12mg

(2) 添加物

甘味料:白糖、水アメ

防腐剤:デヒドロ酢酸ナトリウム

着色剤:赤色2号、黄色4号(タートラジン)、青色1号

香料

(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

4. 製剤の各種条件下における安定性

保存温度	保存期間	保存形態	結果
室温	3年間	最終包装	性状:変化なし 含量:含量低下1%未満

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ジヒドロコデインリン酸塩：紫外可視吸光度測定法

dl-メチルエフェドリン塩酸塩：2,4-ジニトロフェニルヒドラジン-ジエチレングリコールジメチルエーテル試液による呈色反応

クロルフェニラミンマレイン酸塩：紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

【試験条件】

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：268nm)

カラム：内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に約5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシル化ビニルアルコールコポリマーを充填する。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：0.02mol/Lリン酸水素二ナトリウム溶液に0.02mol/Lリン酸三ナトリウム溶液を加えてpH11.3に調整する。この液490mLにアセトニトリル510mLを加えて混和する。

流量：ジヒドロコデインリン酸塩の保持時間が約6.5分になるように調整する。

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ジヒドロコデインリン酸塩、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩、内標準物質の順に溶出し、その分離度はそれぞれ3以上、4以上、2以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するジヒドロコデインリン酸塩、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩それぞれのピーク面積の比の相対標準偏差はそれぞれ2.0%以下である。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

1. 効能又は効果

下記疾患に伴う咳嗽

急性気管支炎、慢性気管支炎、感冒・上気道炎、肺炎、肺結核

2. 用法及び用量

通常成人1日10mLを3回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

小児には以下のように投与する。

12歳以上15歳未満：成人量の2/3

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

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ジヒドロコデインリン酸塩：

中枢性鎮咳剤(コデインリン酸塩水和物、デキストロトルファン臭化水素酸塩水和物、ジメモルファンリン酸塩、ペントキシベリンクエン酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩など)

dl-メチルエフェドリン塩酸塩：

交感神経刺激剤(エフェドリン塩酸塩、メキシフェナミン塩酸塩、硫酸イソプロテレノール、プロカテロール塩酸塩水和物、クレンブテロール塩酸塩など)

クロルフェニラミンマレイン酸塩：

抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン塩酸塩、メキタジン、塩酸イソチペンジル、ホモクロルシクリジン塩酸塩、クレマスチンフマル酸塩など)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ジヒドロコデインリン酸塩：

ジヒドロコデインリン酸塩は、コデインリン酸水和物の約2倍の中枢性鎮咳作用を有する¹⁾。本薬の作用はモルヒネとコデインの中間に位するが、コデインにより近い。延髄の咳嗽中枢に直接作用し、コデインリン酸水和物の約2倍の鎮咳作用を現す¹⁾。

dl-メチルエフェドリン塩酸塩：

dl-メチルエフェドリン塩酸塩は、エフェドリンよりも若干強い気管支拡張作用を有する²⁾。エフェドリンと類似の薬理作用(α 、 β 作用)を示す。しかし、気管支拡張作用はエフェドリンよりも若干強く、血圧上昇作用、心収縮力増大作用、中枢興奮作用ははるかに弱い⁴⁾ので、気管支喘息に用いられる。中枢性の鎮咳作用⁵⁾、抗ヒスタミン薬(H_1 受容体)ジフェンヒドラミンと同程度の抗アレルギー作用もある⁶⁾。

クロルフェニラミンマレイン酸塩：

クロルフェニラミンマレイン酸塩は、ヒスタミンの作用を抑制する³⁾。

H_1 受容体拮抗薬で、 H_1 受容体を介するヒスタミンの作用(細血管の拡張、毛細血管透過性亢進、気管支平滑筋の収縮、知覚神経終末刺激による痒みや痛みの発生など)を抑制する。強力な H_1 遮断活性を有するが、鎮静作用は比較的弱い。抗コリン作用も認められる。本薬は*dl*体のクロルフェニラミンマレイン酸塩であるが、*l*体にはほとんど活性がないため抗ヒスタミン作用は*d*体の約1/2である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

該当資料なし

〈参考〉

◆ジヒドロコデインリン酸塩：

- 健康成人7例にジヒドロコデイン30mgを経口投与したときの最高血漿中濃度は $0.07 \pm 0.01 \mu\text{g}/\text{mL}$ で、到達時間は1.6時間であった(外国人データ)⁷⁾。
- 健康志願者(20~37歳)14例にジヒドロコデイン(酒石酸塩)60mgを1回経口投与した場合のTmax〔mean±SD〕はExtensive metabolizer(6例)： $1.2 \pm 0.8\text{hr}$ 、Intermediate metabolizer(2例)： 1.5hr 、1.0hr、Poor metabolizer(6例)： $1.3 \pm 0.9\text{hr}$ であった(外国人データ)⁸⁾。

◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：

- 速やかに消化管から吸収され、投与後2~3時間後に最高血漿中濃度に到達する³⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

〈参考〉

◆ジヒドロコデインリン酸塩：

- 健康志願者(20~37歳)14例をsparteine sulfateの尿中代謝比率によりExtensive metabolizer、Intermediate metabolizer及びPoor metabolizerに分け、ジヒドロコデイン(酒石酸塩)60mgを1回経口投与した場合のジヒドロコデイン血清中濃度推移及びpharmacokinetic dataは以下のとおりである(外国人データ)⁸⁾。

Cmax(nmol/L)、AUC(nmol·hr/L)、Tmax(hr)、T_{1/2}(hr)、CLoral(mL/min)の順に、

Extensive metabolizer(6例)：643.0±167.8、3,896±1,089、1.2±0.8、4.4、603±203

Intermediate metabolizer(2例)：716.7・634.7、3,445・4113、1.5・1.0、4.5・5.1、628・525

Poor metabolizer(6例)：721.9±207.5、4,350±1,682、1.3±0.9、5.0、563±216

(4) 中毒域

該当資料なし

〈参考〉

◆ジヒドロコデインリン酸塩：約 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ (外国人データ)¹⁰⁾

◆dl-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし

◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：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

〈参考〉

◆ジヒドロコデインリン酸塩:

- 健康成人7例にジヒドロコデイン30mgを経口投与したときの吸収速度定数は $1.57 \pm 0.18 \text{hr}^{-1}$ であった(外国人データ⁷⁾。
- 健康志願者(20~26歳)10例にジヒドロコデイン(酒石酸塩)90mgを1回経口投与したときの一次吸収速度定数は $11(9-39) \text{hr}^{-1}$ [中央値(上位四分位点-下位四分位点)]であった(外国人データ⁸⁾。

◆dl-メチルエフェドリン塩酸塩: 該当資料なし

◆クロルフェニラミンマレイン酸塩: 該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

〈参考〉

◆ジヒドロコデインリン酸塩:

- 健康成人7例にジヒドロコデイン30mgを経口投与したときのバイオアベイラビリティは20.6%であった(外国人データ⁷⁾。

◆dl-メチルエフェドリン塩酸塩: 該当資料なし

◆クロルフェニラミンマレイン酸塩: 34%³⁾

(4) 消失速度定数

該当資料なし

〈参考〉

◆ジヒドロコデインリン酸塩:

- 健康志願者(20~26歳)10例にジヒドロコデイン(酒石酸塩)90mgを1回経口投与したときの一次消失速度定数は $0.216(0.173-0.258) \text{hr}^{-1}$ [中央値(上位四分位点-下位四分位点)]であった(外国人データ⁸⁾。
- 健康成人8例にジヒドロコデイン30mgを経口投与したときの消失速度定数は $0.173 \pm 0.014 \text{hr}^{-1}$ であった(外国人データ¹¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

〈参考〉

- ◆ジヒドロコデインリン酸塩：
 - 健康成人7例にジヒドロコデイン30mgを経口投与したときのみかけのクリアランスは $CL_{total}/F=1,511\text{mL}/\text{min}$ であった(外国人データ⁷⁾。
 - 健康志願者(20~26歳)10例にジヒドロコデイン(酒石酸塩)90mgを1回経口投与したときのクリアランスは $43(34-46)\text{Lhr}^{-1}$ [中央値(上位四分位点-下位四分位点)]であった(外国人データ⁸⁾。
- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩： $1.4\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ ³⁾

(6) 分布容積

該当資料なし

〈参考〉

- ◆ジヒドロコデインリン酸塩：
 - 健康成人7例にジヒドロコデイン30mgを経口投与したときの分布容積は、 $Vd_{\beta}/F=6.21\text{L}/\text{kg}$ であった(外国人データ⁷⁾。
 - 健康志願者(20~26歳)10例にジヒドロコデイン(酒石酸塩)90mgを1回経口投与したときの分布容積は $203(177-224)\text{L}$ [中央値(上位四分位点-下位四分位点)]であった(外国人データ⁸⁾。
- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩： $3.4\text{L}/\text{kg}$ ³⁾

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

〈参考〉

- ◆ジヒドロコデインリン酸塩：該当資料なし
- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩： 70% ³⁾

3. 吸収

該当資料なし

〈参考〉

- ◆ジヒドロコデインリン酸塩：
吸収部位：消化管⁸⁾

- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

- ◆ジヒドロコデインリン酸塩：該当資料なし
- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：通過する(動物データ)¹²⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

- ◆ジヒドロコデインリン酸塩：胎盤通過性あり⁸⁾
- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

- ◆ジヒドロコデインリン酸塩：コデインは乳汁中へ移行する⁸⁾
- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：本剤に関する資料はないが、他の抗ヒスタミン剤では乳汁移行が認められている¹³⁾。

(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〉

- ◆ジヒドロコデインリン酸塩：該当資料なし
- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：動物実験において、クロルフェニラミンマレイン酸塩の急速静注により、速やかに各組織に取り込まれる。その分布パターンは脳(視床下部に最も多く分布)と副腎への移行が大きく、副腎においてはその消失も他の組織に比べ遅い¹²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考〉

◆ジヒドロコデインリン酸塩：

- 肝臓ジヒドロコデインの投与量40%がグルクロン酸抱合されると推定される(外国データ)⁷⁾。
- ヒト肝マイクロソームによりジヒドロコデインの6-グルクロン酸抱合反応(6-conjugation)、*N*-脱メチル化(*N*-demethylation)及び*O*-脱メチル化(*O*-demethylation)反応が行われる(*in vitro*)⁸⁾。

◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：

- N*-脱メチル化によりエフェドリン、ノルエフェドリンに代謝される(*l*-メチルエフェドリン経口投与時、外国人データ)¹⁴⁾。

◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：

- 肝臓³H標識クロルフェニラミンマレイン酸塩は、その大部分が非極性化合物(monodesmethyl chlorpheniramineとdidesmethyl chlorpheniramine)と極性化合物に代謝される(外国人データ)⁹⁾。

(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

〈参考〉

- ◆ジヒドロコデインリン酸塩：肝臓あるいは小腸での初回通過効果が示唆されている⁷⁾
- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

〈参考〉

◆ジヒドロコデインリン酸塩：

- 代謝物のオピオイドレセプターに対する親和性(*in vitro*)

モルモット大脳皮質から調製した膜標品への μ -、 δ -、 κ -オピオイドレセプター特異的リガンド(μ ：³H-DAMGO、 δ ：³H-DPDPE、 κ ：³H-U69,593)結合に対する代謝物の阻害定数(Ki, nmol/L)は次のように報告されている。(means±S.E.M)

μ -、 δ -、 κ -レセプターの順に、

ジヒドロコデイン-6-*O*-グルクロン酸抱合体：549±15、3,089±144、395,165±20,564

ジヒドロモルヒネ：2.5±0.2、137±12、223±7

ジヒドロモルヒネ-3-*O*-グルクロン酸抱合体：>10,000、>10,000、>10,000

ジヒドロモルヒネ-6-*O*-グルクロン酸抱合体：4.5±0.5、111±10、6,743±537

ノルジヒドロコデイン：430±15、7,074±122、13,707±277

- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

〈参考〉

◆ジヒドロコデインリン酸塩：

- 健康成人6例にジヒドロコデイン15mgを経口投与したときの投与後72時間における原体と代謝物の遊離体としての排泄率(投与量に対する%)は、原体が11.6±2.4%、ヒドロコドール-6*a*(還元体)が1.6±0.3%、ヒドロコドール-6*β*(還元体)が1.6±0.4%、ノルヒドロコデイン(*N*-脱メチル体)が5.2±1.8%、ヒドロモルフォン(*O*-脱メチル体)が3.4±0.4%、ヒドロモルフォール(ヒドロコドール-6*a*、ヒドロコドール-6*β*の*O*-脱メチル体)が0.1±0%であった(外国人データ)¹³⁾。

- 健康志願者(20~37歳)14例をsparteine sulfateの尿中代謝比率によりExtensive metabolizer、Intermediate metabolizer及びPoor metabolizerに分け、ジヒドロコデイン(酒石酸塩)60mgを1回経口投与した場合のジヒドロモルヒネのpharmacokinetic dataは以下のとおりである(外国人データ)⁸⁾。

C_{max}(nmol/L)、AUC(nmol·hr/L)、T_{max}(hr)、T_{1/2}(hr)、CL_R(mL/min)の順に、

Extensive metabolizer(6例)：12.4±6.5、75.5±42.9、1.0±0.4、8.1、142±43

Intermediate metabolizer(2例)：3.4·2.8、18.2·14.9、1.5·1.5、7.4·7.8、137·142

Poor metabolizer(6例)：1.4±0.7、10.3±6.1、1.3±0.7、9.2、170±74

- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

〈参考〉

- ◆ジヒドロコデインリン酸塩：大部分は尿中排泄⁸⁾
- ◆*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：主に尿¹⁵⁾
- ◆クロルフェニラミンマレイン酸塩：主に腎臓¹³⁾

(2) 排泄率

該当資料なし

〈参考〉

◆ジヒドロコデインリン酸塩：

- 健康成人のExtensive metabolizer(6例)及びPoor metabolizer(6例)にジヒドロコデイン(酒石酸塩)

VII. 薬物動態に関する項目

60mgを1回経口投与した後のジヒドロコデインと代謝物の25時間までの全尿中回収率はそれぞれ89.8% \pm 14.1%、88.9% \pm 12.0%であった(外国人データ)⁸⁾。

◆*dl*-メチルエフェドリン酸塩:

- 健康成人男子3例に、27.1mgの*l*-メチルエフェドリンを水溶液として経口投与したとき、24時間までに投与量の63.7~79.7%が未変化体として尿中に排泄される。*N*-脱メチル化体であるエフェドリン及びノルエフェドリンの尿中排泄率は、それぞれ10.0~16.9%、1.0~1.7%である(酸性尿の場合、外国人データ)¹⁴⁾。

◆クロルフェニラミンマレイン酸塩:

- ヒト(健常外国人)に³H標識クロルフェニラミンマレイン酸塩を4mg静脈内投与では投与48時間後の尿中回収率は投与量の36%であり、糞便中への排泄は0.2%である(外国人データ)⁹⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

〈参考〉

◆ジヒドロコデインリン酸塩:

- 健康成人6例にジヒドロコデイン15mgを経口投与したときの原体の排泄速度は0.02617hr⁻¹であった(外国人データ)¹⁶⁾。

◆*dl*-メチルエフェドリン酸塩:「排泄率」の項参照

◆クロルフェニラミンマレイン酸塩:「排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当しない

8. 透析等による除去率

該当資料なし

〈参考〉

◆ジヒドロコデインリン酸塩: 該当資料なし

◆*dl*-メチルエフェドリン酸塩: 該当資料なし

◆クロルフェニラミンマレイン酸塩: 血液透析によって除去されるとの報告がある¹⁷⁾。

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)

1. 重篤な呼吸抑制のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
2. アヘンアルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者
3. 緑内障の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
4. 前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
5. カテコールアミン製剤(アドレナリン、イソプロテレノール等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

(解説)

- (1) ジヒドロコデインリン酸塩は呼吸中枢の反応を低下させ、呼吸抑制を増強させ、呼吸停止に至るおそれがある。
- (2) ジヒドロコデインリン酸塩は、アヘンアルカロイドである。
- (3) クロルフェニラミンマレイン酸塩の抗コリン作用により散瞳(瞳孔括約筋抑制)をおこすため、房水通路が狭くなり、眼圧が上昇するおそれがある。
- (4) クロルフェニラミンマレイン酸塩の抗コリン作用により、排尿筋(尿を出す筋肉)の弛緩と、膀胱括約筋(尿を溜める筋肉)の収縮がおこり、尿の貯留をきたすおそれがある。
- (5) メチルエフェドリン塩酸塩及びカテコールアミン製剤は交感神経刺激作用をもつため、不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。

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

- (1) 気管支喘息発作中の患者[気道分泌を妨げるおそれがある。]
- (2) 心・呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- (3) 肝・腎機能障害のある患者[副作用が発現するおそれがある。]
- (4) 脳に器質的障害のある患者[脳血管を拡張し脳脊髄液圧を上昇させるおそれがある。]
- (5) ショック状態にある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (6) 代謝性アシドーシスのある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (7) 甲状腺機能異常のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (8) 副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (9) 薬物依存の既往歴のある患者[薬物依存を生じるおそれがある。]
- (10) 高齢者、衰弱者[高齢者、衰弱者は代謝・排泄機能が低下しているため、副作用が発現するおそれがある(「高齢者への投与」の項参照)。]
- (11) 高血圧症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (12) 糖尿病の患者[血糖のコントロールに悪影響を及ぼすおそれがある。]
- (13) 妊婦(「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項参照)

(解説)

- (1) ジヒドロコデインリン酸塩は咳による気道内分泌の喀出を抑制し、細気管支を閉塞させる危険性がある。
- (2) メチルエフェドリン塩酸塩の交感神経刺激作用による心負荷の増大、またはジヒドロコデインリン酸塩の呼吸中枢反応抑制により心・呼吸機能障害を増強するおそれがある。
- (3) 肝臓及び腎臓機能低下による本剤の代謝または排泄遅延により副作用の発現の危険性が高まるおそれがある。
- (5) ジヒドロコデインリン酸塩の中枢抑制作用により循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。
- (6) ジヒドロコデインリン酸塩の呼吸抑制作用により代謝性アシドーシスを増強するおそれがある。
- (7) ジヒドロコデインリン酸塩の呼吸抑制作用により甲状腺機能低下症を悪化させるおそれがある。また、メチルエフェドリン塩酸塩の交感神経刺激作用またはクロルフェニラミンマレイン酸塩の抗コリン作用により甲状腺機能亢進症を悪化させるおそれがある。
- (8) 呼吸抑制作用に対して感受性が高くなっているため。
- (9) ジヒドロコデインリン酸塩は、反復使用により薬物依存を生じるおそれがある。
- (11) メチルエフェドリン塩酸塩の交感神経刺激作用またはクロルフェニラミンマレイン酸塩の抗コリン作用により血圧上昇を増強するおそれがある。
- (12) メチルエフェドリン塩酸塩の交感神経刺激作用により糖代謝を促進し、血中グルコースを増加させるおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 用法・用量通り正しく使用しても効果が認められない場合は、本剤が適当でないと考えられるので、投与を中止すること。また、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと(「小児等への投与」の項参照)。
- (3) 重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるので、18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者には投与しないこと。
- (4) 過度の使用を続けた場合、不整脈、場合によっては**心停止**を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないように注意すること。
- (5) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作**に従事させないよう注意すること。

(解説)

- (3) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩の呼吸中枢抑制作用により、重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。
- (4) 配合成分のメチルエフェドリン塩酸塩は交感神経刺激作用により、血圧上昇、心拍数増加、心収縮力増強を引き起こすおそれがある。本剤の使用により、心悸亢進等の循環器系の副作用が発現していることから、過量投与により循環器系の重大な副作用が発現するおそれがあるので、使用が過度にならないように注意すること。
- (5) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は中枢神経系に対する抑制作用があるので精神的緊張を要する危険な仕事に従事しないよう注意すること。配合成分のクロルフェニラミンマレイン酸塩により、眠気、めまいが起こるおそれがある。

7. 相互作用

本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩は、主として肝代謝酵素UGT2B7、UGT2B4及び一部CYP3A4、CYP2D6で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 アドレナリン (ボスミン) イソプロテレノール (プロタノール等) 等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	メチルエフェドリン塩酸塩及びカテコールアミン製剤はともに交感神経刺激作用を持つ。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 等 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 アルコール	中枢抑制作用が増強されることがある。	ジヒドロコデインリン酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩はともに中枢神経抑制作用を持つ。
抗コリン剤 アトロピン硫酸塩水和物 等	便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	ジヒドロコデインリン酸塩は抗コリン作用を増強する。
モノアミン酸化酵素阻害剤 甲状腺製剤 レボチロキシシン リオチロニン 等	メチルエフェドリン塩酸塩の作用が増強されることがある。 減量するなど注意すること。	メチルエフェドリン塩酸塩は交感神経刺激作用を持つ。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **無顆粒球症、再生不良性貧血**(頻度不明)：無顆粒球症、再生不良性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 2) **呼吸抑制**(頻度不明)：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
なお、ジヒドロコデインリン酸塩による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバルロファン等)が拮抗する。

一般的に下記のような初期症状がみられると言われている。

無顆粒球症：「突然の高熱」、「さむけ」、「のどの痛み」

再生不良性貧血：「あおざががでやすい」、「歯ぐきや鼻の粘膜からの出血」、「発熱」、「のどの痛み」、「皮膚や粘膜が青白くみえる」、「疲労感」、「どうき」、「息切れ」、「気分が悪くなりくらっとする」、「血尿」

呼吸抑制：「息切れ」、「呼吸緩慢」、「不規則な呼吸」、「呼吸異常」

〈参考〉重篤副作用疾患別対応マニュアル

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	顔面紅潮、発疹、そう痒感
血液 ^{注1)}	血小板減少症
依存性 ^{注2)}	薬物依存
呼吸循環器系	心悸亢進、血圧変動
精神神経系	めまい、発汗、頭痛、神経過敏、熱感、眠気、疲労
消化器	悪心・嘔吐、便秘、食欲不振、口渇
泌尿器	多尿、排尿困難

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 反復使用により生じることがあるので、観察を十分に行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

- 禁忌(次の患者には投与しないこと)
 2. アヘンアルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に注意すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。[ジヒドロコデインリン酸塩の類似化合物(モルヒネ)の動物実験で催奇形性が報告されている。]
- (2) 分娩時の投与により新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
- (3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ジヒドロコデインリン酸塩の類似化合物(コデイン)で、母乳への移行により、乳児でモルヒネ中毒(傾眠、哺乳困難、呼吸困難等)が生じたとの報告がある。なお、CYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者(Ultra-rapid Metabolizer)では、母乳中のジヒドロモルヒネ濃度が高くなるおそれがある^{18),19)}。]

(解説)

- (3) コデインは体内で代謝され一部モルヒネに変換される。その代謝にはCYP2D6が関与しているといわれており、ジヒドロコデインも同様の代謝経路といわれている。本剤の報告ではないが、海外においてコデイン製剤を服用した授乳婦が授乳したところ、乳児がモルヒネ中毒を生じたとの報告^{18),19)}がある。また、コデイン製剤を服用した患者がモルヒネ中毒を生じたとの報告^{18),19)}があることから記載した。

11. 小児等への投与

12歳未満の小児には投与しないこと。[呼吸抑制の感受性が高い。海外において、12歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。]

(解説)

海外において、類薬(コデイン製剤)で呼吸抑制の報告があることから記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過度の使用を続けた場合、不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないように注意すること。(「重要な基本的注意とその理由及び処置方法(4)」参照)

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

遺伝的にCYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者(Ultra-rapid Metabolizer)では、本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩の活性代謝産物であるジヒドロモルヒネの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある^{20)~22)}。

(解説)

コデインは体内で代謝され一部モルヒネに変換されるが、その代謝にはCYP2D6が関与しているといわれている。ジヒドロコデインも同様の代謝経路といわれている。海外においてコデイン製剤を服用した幼児でモルヒネ中毒が生じたとの報告があり、CYP2D6の遺伝子多型との関連が示唆されている。

本剤での報告は無いが、コデインの類似化合物であるジヒドロコデインリン酸塩を含む本剤においても、CYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者(Ultra-rapid Metabolizer)が服用した場合、同様にモルヒネ中毒症状が発現する可能性があることから記載した。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

●ジヒドロコデインリン酸塩：該当資料なし

●*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩(LD₅₀)²³⁾：

動物種	投与経路	mg/kg
マウス	静脈内	134
	皮下	484
	経口	758
モルモット	静脈内	118
	皮下	358

●クロルフェニラミンマレイン酸塩(LD₅₀)⁵⁾：

動物種	投与経路	mg/kg
マウス	静脈内	20
	皮下	73
	経口	121
ラット	静脈内	89
	皮下	118

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

1. 規制区分

〈製剤〉

ライトゲン配合シロップ：該当しない

〈有効成分〉

ジヒドロコデインリン酸塩：麻薬（1000分の10分以下は除かれる）、劇薬（1個中15mg以下を含有するもの、1日量中50mg以下を含有するシロップ剤、エリキシル剤は除かれる）

dl-メチルエフェドリン塩酸塩：覚せい剤原料（ただし、メチルエフェドリンとして10%以下を含有するものは除かれる）

クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（外箱に表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

開封後は、開口部を清潔に保つこと。

(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）

眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

6. 包装

500mL(プラスチック製瓶入り)

7. 容器の材質

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フスコデ配合シロップ、クロフェドリンS配合シロップ、フスコブロン配合シロップ、プラコデ配合シロップ、ムコプロチン配合シロップ

同効薬：アスベリンシロップ0.5%、アストーマ配合カプセル、カフコデN配合錠 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

1981年8月31日 15600AMZ00781000(ライトゲンシロップTとして)

2009年6月26日 22100AMX01349000(ライトゲン配合シロップとして)

11. 薬価基準収載年月日

1981年8月31日(ライトゲンシロップTとして)

2009年9月25日(ライトゲン配合シロップとして)

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

2017年11月1日 12歳未満の小児における用法及び用量削除

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

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT(13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
1038026040102	2229102Q1170	620380201

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書(日本薬局方解説書編集委員会編), 2006: C-1719-1722.
- 2) 第十五改正日本薬局方解説書(日本薬局方解説書編集委員会編), 2006: C-4291-4295.
- 3) 第十五改正日本薬局方解説書(日本薬局方解説書編集委員会編), 2006: C-1301-1307.
- 4) Kiyomoto A, et al: *Arzneimittelforschung* 1970; 20(1): 46-52.
- 5) 高木敬次郎ほか: *薬学雑誌* 1961; 81(2): 261-265.
- 6) 廣川浩一ほか: *臨床皮泌* 1955; 9(4): 206-209.
- 7) Rowell FJ, et al: *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25(3): 419-424.
- 8) JP DI 2006 日本薬局方 医薬品情報((財)日本薬剤師研修センター編), 2006: 731-734.
- 9) Peets EA, et al: *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 180(2): 464-474.
- 10) Ellenhorn MJ, Barceloux DG: *Medical Toxicology*, 1988: 733.
- 11) Davies KN, et al: *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37(4): 375-379.
- 12) 桜井栄一ほか: *薬物動態* 1987; 2(3): 452-453.
- 13) JP DI 2006 日本薬局方 医薬品情報((財)日本薬剤師研修センター編), 2006: 550-553.
- 14) Wilkinson GR, Backett AH: *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 162(1): 139-147.
- 15) JP DI 2006 日本薬局方 医薬品情報((財)日本薬剤師研修センター編), 2006: 1835-1837.
- 16) Cone EJ, et al: *Drug Metab Dispos* 1978; 6(4): 488-493.
- 17) Rumore MM: *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18(9): 701-707.
- 18) Madadi P, et al: *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(1): 31-35.
- 19) Koren G, et al: *Lancet* 2006; 368(9536): 704.
- 20) Ciszkowski C, et al: *N Engl J Med* 2009; 361(8): 827-828.
- 21) Kelly LE, et al: *Pediatrics* 2012; 129(5): e1343-1347.
- 22) Voronov P, et al: *Paediatr Anaesth* 2007; 17(7): 684-687.
- 23) 坂口 孝ほか: *日薬理誌* 1964; 60(3): 226-294.

2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



TEIJIN 帝人ファーマ株式会社

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
資料請求先：メディカル情報グループ ☎0120-189-315