

## 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 2008 に準拠して作成

中枢性鎮咳剤

**コルドリン錠12.5mg**  
**コルドリン顆粒4.17%**  
 Coldrin Tablets 12.5mg・Granules 4.17%

剤形	コルドリン錠 12.5mg : フィルムコーティング錠 コルドリン顆粒 4.17% : 顆粒剤		
製剤の規制区分	該当しない		
規格・含量	コルドリン錠12.5mg : 1錠中クロフェダノール塩酸塩12.5mgを含有 コルドリン顆粒4.17% : 0.6g中クロフェダノール塩酸塩25.0mgを含有		
一般名	和名: クロフェダノール塩酸塩 (JAN) 洋名: Clofedanol Hydrochloride (JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	コルドリン錠12.5mg	製造販売承認年月日	2007年 3月22日
		薬価基準収載年月日	2007年 6月15日
		発売年月日	1981年 9月 1日
	コルドリン顆粒4.17%	製造販売承認年月日	2007年 3月 6日
		薬価基準収載年月日	2007年 6月15日
		発売年月日	1981年 9月 1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 日本新薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/product/product_index.html">http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/product/product_index.html</a>		

本IFは2015年9月改訂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、医薬品医療機器総合機構ホームページ<http://www.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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

### 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。
- ② IF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]

- ① IF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。
- ② IF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2008」(以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRIによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRIに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、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料であり、今後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。

(2008年9月)

## 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	9
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	9
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	10
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	10
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	10
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸 収 .....	11
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分 布 .....	11
5. 化学名(命名法) .....	2	5. 代 謝 .....	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	2	6. 排 泄 .....	12
7. CAS 登録番号 .....	2	7. 透析等による除去率 .....	12
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> .....	13
1. 物理化学的性質 .....	3	1. 警告内容とその理由 .....	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) .....	13
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由 .....	13
4. 有効成分の定量法 .....	3	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由 .....	13
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	5. 慎重投与内容とその理由 .....	13
1. 剤 形 .....	4	6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法 .....	13
2. 製剤の組成 .....	4	7. 相互作用 .....	13
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	4	8. 副作用 .....	13
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	9. 高齢者への投与 .....	16
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	16
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	5	11. 小児等への投与 .....	16
7. 溶出性 .....	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	16
8. 生物学的試験法 .....	5	13. 過量投与 .....	17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	5	14. 適用上の注意 .....	17
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	5	15. その他の注意 .....	17
11. 力 価 .....	6	16. その他 .....	17
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	18
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 .....	6	1. 薬理試験 .....	18
14. その他 .....	6	2. 毒性試験 .....	18
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	7		
1. 効能又は効果 .....	7		
2. 用法及び用量 .....	7		
3. 臨床成績 .....	7		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	20
1. 規制区分 .....	20
2. 有効期間又は使用期限 .....	20
3. 貯法・保存条件 .....	20
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	20
5. 承認条件等 .....	20
6. 包装 .....	20
7. 容器の材質 .....	20
8. 同一成分・同効薬 .....	20
9. 国際誕生年月日 .....	20
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	20
11. 薬価基準収載年月日 .....	21
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 .....	21
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	21
14. 再審査期間 .....	21
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	21
16. 各種コード .....	21
17. 保険給付上の注意 .....	21
 <b>XI. 文献</b> .....	 22
1. 引用文献 .....	22
2. その他の参考文献 .....	22
 <b>XII. 参考資料</b> .....	 23
1. 主な外国での発売状況 .....	23
2. 海外における臨床支援情報 .....	23
 <b>XIII. 備考</b> .....	 24
その他の関連資料 .....	24

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

クロフェダノール塩酸塩は、1958年 Henecka & Lorenzにより合成された一連のジアリルアミノプロパノール誘導体の中で、鎮咳活性の最も高いものとして見出されたものである。本邦では、弊社において1969年以来基礎並びに臨床的研究を行い、1981年5月に「コルドリン錠」及び「コルドリン顆粒」として承認を受け、1981年9月より販売した。1981年5月～1987年4月に使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、1989年9月に薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。2004年2月には品質再評価が終了した。2007年3月に医療事故防止対策のための販売名変更により、「コルドリン錠」及び「コルドリン顆粒」は、それぞれ「コルドリン錠12.5mg」及び「コルドリン顆粒4.17%」として新たな製造販売承認を得た。また、コルドリン錠12.5mgは、2015年9月に一部変更承認を得て糖衣錠からフィルムコーティング錠に剤形を変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① デキストロトルファン臭化水素酸塩水和物と同程度の鎮咳作用を示し、作用時間は約2倍である。
- ② 非麻薬性の作用を示し、連続投与試験において鎮咳効果の低減などの耐性発現は認められず、各種依存性試験においても、薬物依存性形成は全く認められていない。
- ③ コデイン及びデキストロトルファン臭化水素酸塩水和物に勝る気管筋痙攣緩解作用を示す。
- ④ 呼吸数の増加、呼吸振幅の増大などの呼吸興奮作用を示す。
- ⑤ 総症例 8,938 例中 331 例(3.7%)に副作用が認められ、その主な副作用は嘔気・嘔吐 69 例(0.8%)、食欲不振 65 例(0.7%)、めまい 61 例(0.7%)であった。(再審査終了時)  
重大な副作用として、1)ショック、アナフィラキシー、2)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形滲出性紅斑が認められている。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

コルドリン錠 12.5mg  
コルドリン顆粒 4.17%

#### (2) 洋名

Coldrin Tablets 12.5mg  
Coldrin Granules 4.17%

#### (3) 名称の由来

Cold(風邪)に由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

クロフェダノール塩酸塩(JAN)

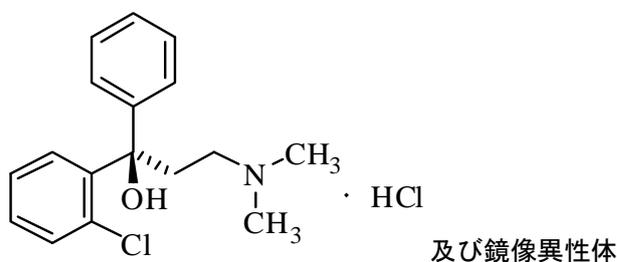
#### (2) 洋名(命名法)

Clofedanol Hydrochloride(JAN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{17}H_{20}ClNO \cdot HCl$

分子量: 326.26

### 5. 化学名(命名法)

(1*RS*)-1-(2-Chlorophenyl)-3-dimethylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名: Chlophedanol

記号番号: SK-74

### 7. CAS登録番号

511-13-7

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶 媒	日局による溶解性の表現
メタノール	溶けやすい
エタノール(95)	
酢酸(100)	
水	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 190°C(分解、ただし乾燥後)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=9.07(アミノ基、滴定法)

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

本品のメタノール溶液(1→20)は旋光性を示さない。

pH: 水溶液(1→100)において 4.5~5.5

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

[試験項目]外観、定量値(光に対する安定性を除く)、TLC

保存条件	保存期間	保存形態	結果
60°C	5カ月	無色ガラスビン	ほとんど変化なし
25°C・33~84% RH	3日	密閉容器	約 43%RH に臨界湿度があり、75%RH 以上では吸湿量は一定となり一水和物となる。
キセノンフェードメーター (2.5KW)	30時間	—	変化なし
白色蛍光灯 (20W×4本)	3カ月	—	変化なし
室温	12カ月	無色ガラスビン	ほとんど変化なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「クロフェダノール塩酸塩」の確認試験による。

#### 4. 有効成分の定量法

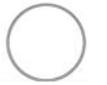
日局「クロフェダノール塩酸塩」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

コルドリン錠 12.5mg は、白色の円形のフィルムコーティング錠である。

表	裏	側面	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			7.1	3.2	134

コルドリン顆粒4.17%は、剤皮を施した白色～淡黄白色の顆粒剤である。

#### (2) 製剤の物性

コルドリン顆粒 4.17%: 粒度 1400~300 μm

#### (3) 識別コード

コルドリン錠 12.5mg:  218 (錠剤及び PTP シートに表示)

コルドリン顆粒 4.17%: なし

#### (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

コルドリン錠12.5mg: 1錠中、クロフェダノール塩酸塩12.5mgを含有する。

コルドリン顆粒4.17%: 0.6g中、クロフェダノール塩酸塩25.0mgを含有する。

#### (2) 添加物

コルドリン錠12.5mg

カルナウバロウ、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンブ、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコールを含有する。

コルドリン顆粒4.17%

セルロース、二酸化ケイ素、乳糖、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴールを含有する。

#### (3) その他

該当しない

### 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

コルドリン錠 12.5mg

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C・60%RH	18ヵ月	PTP*	安定
加速試験	40°C・75%RH	6ヵ月	PTP*	安定
苛酷試験(熱湿度)	40°C・75%RH	3ヵ月	無包装	安定
苛酷試験(熱)	40、50又は60°C	3ヵ月	無包装	安定
光安定性	D65 ランプ 近紫外蛍光ランプ	9日間	無包装	安定

\* ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔によりPTP包装(10錠/1シート)した。  
長期保存試験は継続中。

コルドリン顆粒 4.17%

保存条件	保存期間	保存形態	結果
50又は60°C	3ヵ月	無色ガラスビン	2週間以上で外観がわずかに淡黄褐色になった以外変化なし
37°C・75%RH	3ヵ月	上部開放シャーレ	ほとんど変化なし
白色蛍光灯 (20W×4本)	1ヵ月	シャーレ	変化なし
室温	24ヵ月	無色ガラスビン	変化なし 溶出時間も経時変化ほとんどなし

#### 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

コルドリン錠 12.5mg

日局溶出試験法(パドル法)による。

コルドリン顆粒4.17%

日本薬局方外医薬品規格第三部クロフェダノール塩酸塩顆粒の溶出試験による。

#### 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

日局液体クロマトグラフィー

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局液体クロマトグラフィー

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

**13. 治療上注意が必要な容器に関する情報**

該当しない

**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

下記疾患に伴う咳嗽

急性気管支炎、急性上気道炎

### 2. 用法及び用量

コルドリン錠12.5mg: 成人1回2錠、1日3回経口投与する。

年齢、症状により適宜増減する。

コルドリン顆粒4.17%: 成人1回0.6g、1日3回経口投与する。

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

##### ① 咳嗽数直接算定法による鎮咳効果<sup>1)</sup>

咳嗽数を直接算定した比較試験で、本剤はプラセボに比し投与後30分で著明な咳嗽抑制を示し、それ以後も明らかな抑制を示した。

##### ② 二重盲検比較試験の成績<sup>2)~4)</sup>

各種呼吸器疾患に伴う持続性咳嗽を対象とし、クエン酸カルベタペンタン及びデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物を対照薬とした二重盲検比較試験において、本剤の咳嗽の改善度に対する有効性が、更に副作用を含めた総合効果判定で有用性が認められている。

##### ③ 一般臨床試験

一般臨床試験では、急性気管支炎263例中200例(76.0%)に、急性上気道炎348例中237例(68.1%)に著効あるいは有効の評価を得ている。

疾患名	有効性(有効以上例数/評価対象例数)
急性気管支炎	76.0%(200/263)
急性上気道炎	68.1%(237/348)

#### (3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験: 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

「(2) 臨床効果」の項参照

#### (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)

使用成績調査

1981年5月1日から1987年4月30日まで使用成績調査を行った。6年間の使用成績調査における副作用・感染症の発現症例率は3.08%(253/8,224例)であり、承認時までの調査における10.92%(78/714例)に比べて低かった。

なお、調査対象となった8,224例のうち、錠剤は7,301例、顆粒剤は923例であったが、ともに経口剤であり、バイオアベイラビリティに差のないことが確認されている。副作用の種類としては、めまい49件(0.60%)が最も多く、次いで嘔気、食欲不振各45件(0.55%)、胃不快感24件(0.30%)、発疹20件(0.24%)、口渇14件(0.17%)、便秘12件(0.15%)、嘔吐、ふるえ各11件(0.13%)の順であった。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の内容  
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

モルフィナン系鎮咳剤、合成中枢性鎮咳剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤の作用部位は、四丘体下丘以下の脳幹部にある咳中枢そのものであり、末梢作用はないと推定される。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ① 中枢性鎮咳作用<sup>5), 6)</sup>

咳嗽猫法による50%鎮咳量は30.0mg/kg (p.o.)でデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物と同程度の鎮咳作用を示す。作用は投与後20～30分に発現し、作用の持続は3～4時間とデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物の約2倍である。またイヌを用いた種々投与部位での鎮咳効果、モルモットを用いたstretch receptorへの影響等の検討により、作用点は四丘体下丘以下の脳幹部にある咳中枢そのものであることが認められている。

##### ② 非習慣性鎮咳作用<sup>5), 7), 8)</sup>

4週間連続投与試験において、モルモットークエン酸水和物エアロゾル法による鎮咳効果の低減がみられず、耐性の形成はない。またラット身体依存性試験、サル薬物依存性予備試験により本剤には薬物依存性形成のないことが明らかにされている。

##### ③ 気管筋痙攣緩解作用<sup>5), 6)</sup>

モルモット摘出気管筋に対し、緊張低下を示し、アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによる気管筋収縮に対しても拮抗作用を示す。またウサギ生体内気管筋のアセチルコリン、ヒスタミンによる収縮に対し緩解作用を認めている。これらの作用はいずれもコデイン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物に勝るものであった。

##### ④ 呼吸興奮作用<sup>5)</sup>

静注投与により、呼吸数の増加(ウサギ、イヌ)、呼吸振幅の増大(ウサギ)等の明らかな呼吸興奮作用を有する。

#### (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

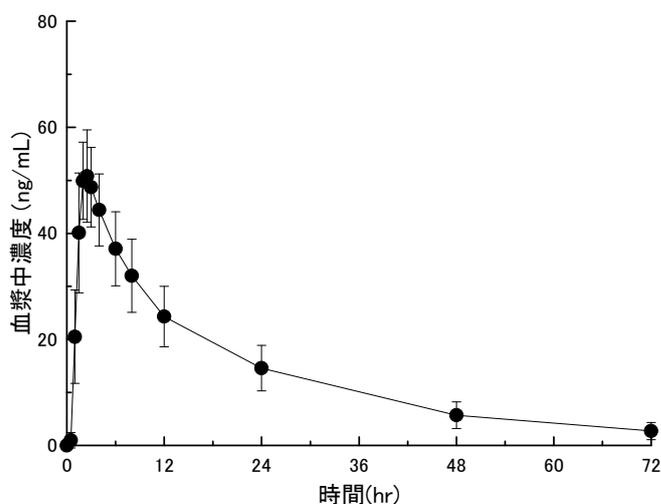
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

次項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性24例に本剤1錠(クロフェタノール塩酸塩12.5mg)を空腹時に経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約2.5時間で最高値を示し、その後約19時間の半減期で消失した<sup>12)</sup>。



薬物動態パラメータ

Dose (mg/body)	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-72hr}$ (ng·hr/mL)
12.5	$2.46 \pm 0.55$	$53.9 \pm 8.0$	$18.9 \pm 4.8$	$981 \pm 246$

平均値±標準偏差、n=24

(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) コンパートメントモデル

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

### 3. 吸収

<参考>

*In situ* 灌流法により消化管からの吸収率を検討した結果、クロフェダノール塩酸塩は胃からほとんど吸収されず、小腸より速やかに吸収された。吸収率は1時間に49%と良好であった(ラット)<sup>9)</sup>。

### 4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

静脈内投与後、クロフェダノール塩酸塩の脳への移行性は良好であり、血液-脳関門によって阻止されないことが示唆された(ラット)<sup>9)</sup>。

(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

<参考>

<sup>14</sup>C-クロフェダノール塩酸塩を静脈内投与後、5分でほぼ全身に分布し、特に肺、肝臓、消化管、脳等に高濃度に分布した(マウス)<sup>9)</sup>。

### 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトに経口投与した場合、尿中代謝物として 1-(2-chlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-3-methylamino-1-propanolが確認された<sup>10)</sup>。

(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  
<参考>

経口投与の場合、肝臓へのfirst passの際、代謝等によりクロフェダノール塩酸塩の一部が失われる(ラット)<sup>9)</sup>。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率  
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

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路  
<参考>

<sup>14</sup>C-クロフェダノール塩酸塩を投与した場合、静脈内、経口いずれの投与経路でも、48時間以内に投与した<sup>14</sup>Cの全てが尿中、糞中に排泄されるが未変化体は3%前後に過ぎなかった(ラット)<sup>11)</sup>。

(2) 排泄率

ヒトに経口投与後、27時間までに投与量の0.7~1.7%のクロフェダノール塩酸塩が排泄され、投与量の大部分が速やかに代謝されと考えられた<sup>10)</sup>。

<参考>

経口投与の場合、尿中には投与後24時間までに投与量の50.9%、24~48時間に2.5%の<sup>14</sup>Cがそれぞれ排泄され、糞中には投与後24時間までに50.6%、24~48時間に1.8%の<sup>14</sup>Cがそれぞれ排泄された(ラット)<sup>11)</sup>。

(3) 排泄速度  
該当資料なし

## 7. 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

(1) 新生児、乳児  
[安全性が確立していない。]  
(2) 衰弱者  
[中枢性鎮咳剤であるため。]

### 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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制薬	本剤の作用が増強されることがある。 慎重に投与すること。	本剤は咳中枢に作用し、咳嗽抑制作用を示す。
中枢神経興奮薬	本剤の作用が減弱されることがある。 慎重に投与すること。	

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

副作用  
総症例8,938例中331例(3.7%)に副作用が認められ、その主な副作用は嘔気・嘔吐69例(0.8%)、食欲不振65例(0.7%)、めまい61例(0.7%)であった。  
(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(頻度不明)
1) ショック、アナフィラキシー ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、冷汗、呼吸困難、喉頭浮腫、血圧低下等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形滲出性紅斑(頻度不明) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形滲出性紅斑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。

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	食欲不振、胃痛、胃重感、胃部不快感、嘔気・嘔吐、腹痛、便秘、下痢、口渇	口内炎等
精神神経系	頭痛、頭重感、のぼせ感、めまい感、眠気	手指のふるえ、浮遊感、四肢しびれ感、筋痙攣等
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹	そう痒等
循環器	心悸亢進	
その他	口中しびれ感	喀出困難、舌しびれ、倦怠感、にがみ感、味覚低下等

注) 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(再評価結果時)

対象 \ 時期	承認時まで	承認時以降*	計
調査施設数	41	988	1,029
調査症例数	714	8,224	8,938
副作用発現症例数	78	253	331
副作用発現件数	105	312	417
副作用発現症例率(%)	10.92	3.08	3.70

\* : 使用成績調査: 1981年5月1日～1987年4月30日

副作用の種類	副作用発現件数(%)		計
	承認時まで	承認時以降	
<b>皮膚・皮膚付属器官障害</b>			
蕁麻疹	3(0.41)	22(0.27)	25(0.28)
癢痒	-	1(0.01)	1(0.01)
発疹	1(0.14)	2(0.02)	3(0.03)
発疹	2(0.28)	20(0.24)	22(0.25)
<b>中枢・末梢神経系障害</b>			
平衡障害	15(2.07)	68(0.83)	83(0.93)
めまい	-	1(0.01)	1(0.01)
筋肉痙攣	12(1.66)	49(0.60)	61(0.68)
ふるえ	1(0.14)	-	1(0.01)
しびれ	-	11(0.13)	11(0.12)
しびれ	2(0.28)	6(0.07)	8(0.09)

副作用の種類	副作用発現件数(%)		
	承認時まで	承認時以降	計
舌しびれ			
<b>視覚障害</b>	-	1(0.01)	1(0.01)
複視	-	1(0.01)	1(0.01)
<b>聴覚・前庭障害</b>	-	1(0.01)	1(0.01)
耳鳴り	-	1(0.01)	1(0.01)
<b>その他の特殊感覚障害</b>	-	7(0.09)	7(0.08)
味覚低下	-	3(0.04)	3(0.03)
にがみ	-	4(0.05)	4(0.04)
<b>精神障害</b>	6(0.83)	12(0.15)	18(0.20)
眠気	6(0.83)	7(0.09)	13(0.15)
いらいら感	-	1(0.01)	1(0.01)
不眠	-	1(0.01)	1(0.01)
浮遊感	-	3(0.04)	3(0.03)
<b>消化管障害</b>	54(7.45)	146(1.78)	200(2.24)
嘔気	13(1.79)	45(0.55)	69(0.77)
嘔吐		11(0.13)	
下痢	3(0.41)	8(0.10)	11(0.12)
口内炎	-	2(0.02)	2(0.02)
口渇	3(0.41)	14(0.17)	17(0.19)
食欲不振	20(2.76)	45(0.55)	65(0.73)
腹痛	2(0.28)	1(0.01)	3(0.03)
胃炎	15(2.07)	2(0.02)	50(0.56)
胃重感		2(0.02)	
胃不快感		24(0.30)	
胃痛		5(0.06)	
腹部不快感		1(0.01)	
胃腸障害		1(0.01)	
便秘		3(0.41)	
<b>肝臓・胆管系障害</b>	-	2(0.02)	2(0.02)
AST(GOT)上昇	-	2(0.02)	2(0.02)
ALT(GPT)上昇	-	1(0.01)	1(0.01)
<b>代謝・栄養障害</b>	-	1(0.01)	1(0.01)
高脂血症	-	1(0.01)	1(0.01)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	4(0.05)	3(0.04)	7(0.08)
心悸亢進	4(0.05)	3(0.04)	7(0.08)
<b>呼吸器系障害</b>	2(0.28)	1(0.01)	3(0.03)
喉頭灼熱感	-	1(0.01)	1(0.01)
喀出困難	2(0.28)	-	2(0.02)
<b>白血球・網内系障害</b>	-	1(0.01)	1(0.01)
白血球減少	-	1(0.01)	1(0.01)

副作用の種類	副作用発現件数(%)		
	承認時まで	承認時以降	計
一般的全身障害	15(2.07)	18(0.22)	33(0.37)
顔面浮腫	-	1(0.01)	1(0.01)
胸部圧迫感	1(0.14)	1(0.01)	2(0.02)
頭痛	2(0.28)	4(0.05)	6(0.07)
頭重感	9(1.24)	2(0.02)	11(0.12)
発熱	1(0.14)	1(0.01)	2(0.02)
下肢疲労感	-	1(0.01)	2(0.02)
倦怠感	-	2(0.02)	2(0.02)
のぼせ感	2(0.28)	6(0.07)	8(0.09)
疼痛	1(0.14)	-	1(0.01)

器官大分類の数値は発現症例数(症例数率)、個々の副作用の数値は発現件数(件数率)をそれぞれ示す。

- (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

重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、冷汗、呼吸困難、喉頭浮腫、血圧低下等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形滲出性紅斑(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形滲出性紅斑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。

その他の副作用(投与を中止すること)

過敏症: 発疹、そう痒等

9. 高齢者への投与  
該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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投与しないことが望ましい。

[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

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響  
該当しない

13. 過量投与  
該当資料なし

14. 適用上の注意

適用上の注意

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。]

15. その他の注意

その他の注意

動物実験(ラット)の長期大量投与時に肝細胞に可逆性の中性脂肪の沈着及びミエリン体の出現が認められている。

16. その他

該当資料なし

## 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

鎮咳作用ならびに一般薬理作用に関する種々の検討により、クロフェダノール塩酸塩は持続性を有する確実な鎮咳効果を持ち、呼吸抑制並びに耐性形成作用がなく、また、消化管運動抑制作用をほとんど欠如していることが示唆された。

中枢作用

マウスにおいてヘキソバルビタール麻酔を軽度延長し、体温を若干低下させ、電撃痙攣を抑制したにも関わらず、マウス、ラット及びイヌの行動観察では鎮静症状を示さず、むしろ中枢興奮症状を呈し、ストリキニーネ、ペンテラゾール痙攣を増強した。ウサギの自発脳波の観察では、覚醒波、発作発射並びに痙攣性体動を誘発し、脊髓ウサギでは体動消失を認めたが、脳波変化は正常ウサギの場合と全く同様であった。

呼吸・循環器系に対する影響

ウサギ高用量では一過性の降圧後、血圧上昇を示し、呼吸数並びに呼吸振幅の増加、心電図上で軽度の徐脈を示した。イヌ高用量では降圧と呼吸興奮が認められたが昇圧作用は認められなかった。

腸管作用

摘出ウサギ腸管の自動運動、マウスの腸管輸送運動に対して、極めて高用量においてのみ軽度の抑制作用を示したが、コデイン、アトロピンに比べてその作用ははるかに弱かった。摘出マウス、モルモット回腸において軽度の抗アセチルコリン作用、抗ヒスタミン作用及びパパペリンに匹敵する抗バリウム作用を示した。

(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

LD<sub>50</sub>(mg/kg)

動物	投与経路	経口	皮下	腹腔内
	マウス	♂	570	200
	♀	540	200	60
ラット	♂	610	460	53
	♀	550	440	54

(2) 反復投与毒性試験

- ① ラットに10、30、90及び240mg/kg、イヌに5及び20mg/kg、ウサギに30、60及び120mg/kgを28日間連続経口投与した結果、各動物の最高投与群において散瞳、間代性痙攣、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、ラットの90mg/kg投与群においてもほぼ同様の変化が認められた。また、ラットの最高投与群においてのみ胸腺退縮、貧血傾向、血糖減少等の多くの変化が認められた。

- ② ラットに7.5、15、30及び60mg/kgを182日間連続経口投与した結果、30及び60mg/kg投与群に変化が認められたが、いずれも28日間連続投与試験における変化と質的に異なるものではなかった。
- ③ ラットに160mg/kgを28日間連続投与して認められた散瞳、間代性痙攣、衰弱症状、体重増加抑制等の異常所見は、28日間の休薬により体重を除いて回復した。

(3) 生殖発生毒性試験

マウスでは妊娠7日目より、ラットでは妊娠9日目よりそれぞれ6日間 20、32及び50mg/kgを連続経口投与し、妊娠母体、胎児、新生児に対する影響を検討した。その結果、胚に対する催奇形作用は全く認められず、致死や発育抑制作用もほとんど有していないと思われた。

(4) その他の特殊毒性

4週間連続投与試験において、モルモトークエン酸水和物エアロゾル法による鎮咳効果の低減がみられず、耐性の形成はない。また、ラット身体依存性試験、サル薬物依存性予備試験により本剤には薬物依存性形成のないことが明らかにされている。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤: 該当しない

有効成分: クロフェダノール塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限

コルドリン錠12.5mg : 3年

コルドリン顆粒4.17% : 5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) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」の項参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

コルドリン錠 12.5mg : PTP100 錠、1000 錠

コルドリン顆粒 4.17% : 100g、500g

### 7. 容器の材質

コルドリン錠 12.5mg : PTP; ポリ塩化ビニル、アルミニウム

コルドリン顆粒 4.17% : 袋; ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同 効 薬: エフェドリン塩酸塩、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物 等

### 9. 国際誕生年月日

不明

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

コルドリン錠12.5mg

製造販売承認年月日: 2007年3月22日

糖衣錠からフィルムコーティング錠への剤形変更年月日: 2015年9月2日

承認番号: 21900AMX00717000

コルドリン顆粒 4.17%

承認年月日:2007年3月6日

承認番号:21900AMX00245000

**11. 薬価基準収載年月日**

2007年6月15日

**12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

12,327例の使用成績調査を実施し、1987年7月に再審査申請を行った結果、1989年9月5日厚生省発再審査結果通知番号(1)第56号及び(1)第57号により薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

**14. 再審査期間**

1981年5月1日～1987年4月30日(終了)

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

**16. 各種コード**

販売名	HOT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
コルドリン錠12.5mg	103781401	2229002F1031	620004995
コルドリン顆粒4.17%	103780701	2229002D1030	620004994

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 前田 泰生ほか:医学のあゆみ, 84 (12), 721(1973)
- 2) 前川 暢夫ほか:日本胸部臨床, 32 (8), 619 (1973)
- 3) 藤田 真之助ほか:日本胸部臨床, 34 (2), 150 (1975)
- 4) 藤田 真之助ほか:臨床評価, 6 (3), 563 (1978)
- 5) 野村 彰ほか:応用薬理, 8 (2), 119 (1974)
- 6) 由井 蘭 倫一ほか:薬学雑誌, 87 (8), 915 (1967)
- 7) 木村 喜代史ほか:応用薬理, 9 (1), 49 (1975)
- 8) 柳田 知司ほか:実中研・前臨床, 3 (2), 75 (1977)
- 9) 大北 敦彦ほか:医薬品研究, 4(4), 384(1973)
- 10) 井上 祥ほか:日本新薬社内資料
- 11) 杉山 信ほか:医薬品研究, 4(4), 390-396(1973)
- 12) 埜中希代子ほか:日本新薬社内資料

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XⅢ. 備 考

---

#### その他の関連資料

該当資料なし