

中枢性鎮咳剤（その 2）

本ニュース 213 号で中枢性鎮咳剤の構造と作用機序について報告しましたが、今回はそれぞれの効力の比較検討になります。

1) 『ジヒドロコデインリン酸塩』の処方箋が舞い込んできた！

ある薬局にジヒドロコデインリン酸塩 1% 散の処方箋を持参した患者さんが来ました。私自身は該当薬剤の存在自体は知っていましたが、これまで扱った経験はありませんでした。

その薬局に在庫はなく、処方元の近くの薬局や数件の薬局に照会しても在庫は無いといひます。そこで在庫のあったコデインリン酸塩散に変更可能か疑義照会をしたところ OK の回答が出たため、同じ用量で調剤して患者さんに渡してホッとしたのも束の間、処方元の診療所さんから 1 日量について確認があったそうなのです。1 日用量が違うにも関わらず疑義照会した側と回答した側も用量確認まで言及していなかった・・・という話でした。

すぐに作り直して交換という結果となりましたが、今回はいくつかの中枢性鎮咳薬の効力を調べて比較してみようという企画です。

2) 主な中枢性鎮咳薬の効力比

効力比は各薬品のインタビューフォームに記載された動物実験の結果をコデインの効力を 1 にして再計算した値になります。なおノスカピンのデータは無かったので？としました。

構造	成分名	商品名	1 回量 ()は平均値	効力比	分子数	
					分子数	比率
モ	コデイン リン酸塩水和物	同左	20mg	1. 0	49.2 μ mol	1. 0
モ	デキストロメトルファ 臭化水素酸塩水和物	メジコン	15~30mg (22.5mg)	0. 9	60.8 μ mol	0. 8
非	チペピチジン ヒベンズ酸塩	アスベリン	22.14~44.28mg (33.21mg)	1. 0	64.2 μ mol	0. 8
非	ペンプロペリン リン酸塩	フラベリック	26.4mg	1. 0	64.8 μ mol	0. 8
非	ノスカピン	同左	10~30mg (20mg)	?	48.4 μ mol	1. 0
非	ペントキシベリン クエン酸塩	トクレス	30mg	1. 5	57.1 μ mol	0. 9
モ	ジヒドロコデイン リン酸塩	同左	10mg	2. 0	25.0 μ mol	2. 0
モ	ジメモルファン リン酸塩	アストミン	10~20mg (15mg)	2. 4	42.4 μ mol	1. 2

構造：モはモルフィナン構造(モルヒネと基本骨格が同じ)の薬。その中でコデイン、ジヒドロコデインは光学異性体の 1 体で麻薬指定(1%散は劇薬)され鎮痛作用がある。メジコン、アストミンは d 体の非麻薬で鎮痛作用は無い。**非**はモルフィナン構造とは別の構造体をした薬。

商品名：フラベリックの1回量はベンプロペリンとして 20mg に相当する。

分子数：用量の1回量を分子数(マイクロモル)で換算したもの。

分子数比率：1回当たりの分子数が少ないほど鎮咳作用がより強い薬と考え、分子にコデイン、分母に対象薬とした時の比率で示した。値が大きいほどコデインより鎮咳作用が大きいと想定。

3) まとめ

効力比は各薬剤を直接比較した動物実験結果ではないので**間接的な効力比較**になります。また分子数比率は投与量からの比較なので、ますます実際の効力比とは異なる結果になりそうです。しかし、ジメモルファンの値が最も乖離しているものの、おおむね効力比と似ているようです。**ジヒドロコデイン以外**の薬は全体的に見ると**鎮咳効果は同程度**ではないかと思わせる結果となりました。

今回問題となったジヒドロコデインはコデインより効力比(分子数比率とも)が2倍となっており同じ量で調剤してしまうと副作用(**便秘、悪心・嘔吐、眠気等**)が出る可能性が高くなってしまいます。

【参考にしたデータなど】

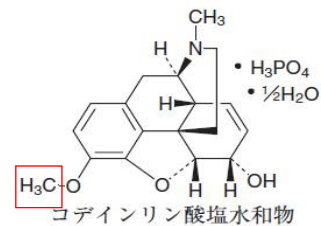
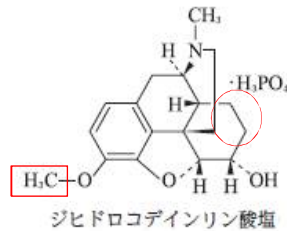
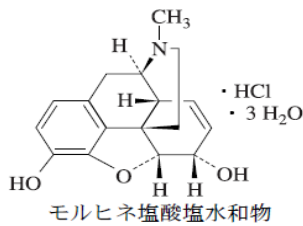
・コデインリン酸塩水和物

分子量：406.37

・ジヒドロコデインリン酸塩

分子量：399.38

作用はモルヒネ>ジヒドロコデイン>コデインだが、コデインにより近い(構造違いは下記)。鎮痛作用はモルヒネの1/3、コデインの2倍。鎮咳作用はコデインの2倍。



・デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 (メジコン®)

分子量：370.32

コデインの 0.75~1.26 倍効力比(犬の鎮咳実験；同投与量で 60 分後比較)平均 0.94 倍

・チペピジンヒベンズ酸塩 (アスベリン®)

分子量：517.66

コデインの 1.0 倍 (動物鎮咳実験)

・ベンプロペリンリン酸塩 (フラベリック®)

分子量：407.45

動物実験でコデインと同等以上。表では効力比を 1 倍とした。

・ノスカピン

分子量：413.4

・ジメモルファンリン酸塩 (アストミン®)

分子量：353.39

メジコンの 1.2~2.3 倍効力比(動物鎮咳試験 5 試験) 平均 1.6 倍

コデインの 1.3~3.9 倍効力比(動物鎮咳試験 5 試験) 平均 2.4 倍

・ペントキシベリンクエン酸塩 (トクレス®)

分子量：525.59

コデインの 1.5 倍 (動物咳反射抑制試験)

抗コリン作用がある。