

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（一部 2018 に準拠）

コデイン系製剤

劇薬

日本薬局方 コデインリン酸塩散 1%

コデインリン酸塩散 1%「第一三共」

CODEINE PHOSPHATE POWDER “DAIICHI SANKYO”

剤形	散剤
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	1g 中にコデインリン酸塩水和物（日局）10mg を含有
一般名	和名：コデインリン酸塩水和物（JAN） 洋名：Codeine Phosphate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2008年 10月 7日（販売名変更による）
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2009年 5月 15日（販売名変更による） 販売開始年月日：1956年 7月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132、0120-065-132（がん・医療用麻薬専用） FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info

本 IF は 2019 年 7 月改訂（第 1 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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<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.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	10. 製剤中の有効成分の定量法	5
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	5
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	5
1. 販売名	2	14. その他	5
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	6
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	6
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	6
2. 一般名	2	3. 臨床成績	6
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	6
(3) システム	2	(3) 臨床薬理試験	6
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	6
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	6
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	6
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	6
8. 患者・病態別試験	6	4) 治療の使用	6
9. 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)	6	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)	6
10. 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	6	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	6
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	7
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	7
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	7
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	7
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	7
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	7
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	8
(6) 分配係数	3	1. 血中濃度の推移・測定法	8
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	8
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	8
4. 有効成分の定量法	3	(4) 中毒域	8
5. 食事・併用薬の影響	8	(5) 食事・併用薬の影響	8
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	9	(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	9
7. 薬物速度論的パラメータ	9	2. 薬物速度論的パラメータ	9
8. 解析方法	9	(1) 解析方法	9
9. 吸収速度定数	9	(2) 吸収速度定数	9
10. バイオアベイラビリティ	9	(3) バイオアベイラビリティ	9
11. 消失速度定数	9	(4) 消失速度定数	9
12. クリアランス	9	(5) クリアランス	9
13. 分布容積	9	(6) 分布容積	9
14. 血漿蛋白結合率	9	(7) 血漿蛋白結合率	9
15. 製剤中の有効成分の確認試験法	5		
16. 製剤中の有効成分の定量法	5		
17. 力 価	5		
18. 混入する可能性のある夾雑物	5		
19. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	5		
20. その他	5		

3. 吸 収	10	10. 過量投与	18
4. 分 布	10	11. 適用上の注意	19
(1) 血液－脳関門通過性	10	12. その他の注意	19
(2) 血液－胎盤関門通過性	10	(1) 臨床使用に基づく情報	19
(3) 乳汁への移行性	10	(2) 非臨床試験に基づく情報	19
(4) 髄液への移行性	10		
(5) その他の組織への移行性	10	IX. 非臨床試験に関する項目	20
5. 代 謝	10	1. 薬理試験	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	10	(1) 薬効薬理試験	20
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	11	(2) 副次的薬理試験	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	11	(3) 安全性薬理試験	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	11	(4) その他の薬理試験	20
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	11	2. 毒性試験	20
6. 排 泄	12	(1) 単回投与毒性試験	20
(1) 排泄部位及び経路	12	(2) 反復投与毒性試験	20
(2) 排泄率	12	(3) 生殖発生毒性試験	20
(3) 排泄速度	12	(4) その他の特殊毒性	20
7. トランスポーターに関する情報	12	X. 管理的事項に関する項目	21
8. 透析等による除去率	12	1. 規制区分	21
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13	2. 有効期間又は使用期限	21
1. 警告内容とその理由	13	3. 貯法・保存条件	21
2. 禁忌内容とその理由	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	21
3. 効能又は効果に関連する注意 とその理由	14	5. 承認条件等	21
4. 用法及び用量に関連する注意 とその理由	14	6. 包 装	21
5. 重要な基本的注意とその理由	14	7. 容器の材質	21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15	8. 同一成分・同効薬	21
(1) 合併症・既往歴等のある患者	15	9. 国際誕生年月日	21
(2) 腎機能障害患者	16	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
(3) 肝機能障害患者	16	11. 薬価基準収載年月日	22
(4) 生殖能を有する者	16	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	22
(5) 妊婦	16	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	22
(6) 授乳婦	16	14. 再審査期間	22
(7) 小児等	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
(8) 高齢者	17	16. 各種コード	22
7. 相互作用	17	17. 保険給付上の注意	22
(1) 併用禁忌とその理由	17	XI. 文 献	23
(2) 併用注意とその理由	17	1. 引用文献	23
8. 副作用	17	2. その他の参考文献	23
(1) 重大な副作用と初期症状	18	XII. 参考資料	24
(2) その他の副作用	18	1. 主な外国での発売状況	24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	18	2. 海外における臨床支援情報	25
		XIII. 備 考	28
		その他の関連資料	28

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は1g中に10mgのコデインリン酸塩水和物を含む「日本薬局方 コデインリン酸塩散1%」である。

コデインはケシ科植物未熟種子の包皮から得られる乳汁乾燥粉末であるアヘンに含まれる代表的なフェナントレン系アルカロイドであり、1832年、M. Robiquetがアヘンからモルヒネ製造を行ったとき不純物として発見したもので、アヘン中のコデイン含量は1.31～5.39%である。

鎮咳作用がモルヒネと同等であるが、鎮痛、鎮静、催眠呼吸抑制作用が緩和で、副作用が少ないため、鎮咳、鎮痛の目的で使用されている。また、腸管ぜん動運動を抑制して止瀉作用を示す。

なお、医療事故防止対策として、『リン酸コデイン100倍散「三共」』から『リン酸コデイン散1%「三共」』に販売名の変更を申請し、2001年7月に承認され、更に『コデインリン酸塩散1%「第一三共」』に変更を申請し、2008年10月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

コデインは原薬と10%製剤は麻薬に指定されているが、1%製剤は麻薬から除外されている。

- (1) 主たる薬理作用は鎮咳、鎮痛及び止瀉作用である（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) コデインの経口投与による生体内利用率は約50%と高く、鎮痛剤としての臨床使用上コデインがモルヒネよりすぐれている。
- (3) 重大な副作用として、依存性、呼吸抑制、錯乱、せん妄、無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸が報告されている（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

コデインリン酸塩散 1% 「第一三共」

(2)洋名

CODEINE PHOSPHATE POWDER 1% “DAIICHI SANKYO”

(3)名称の由来

日本薬局方で定められた名称に由来する

2. 一般名

(1)和名(命名法)

コデインリン酸塩水和物 (JAN)

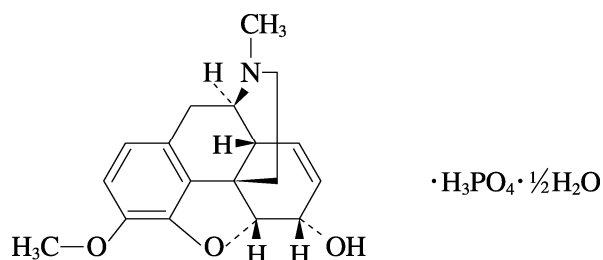
(2)洋名(命名法)

Codeine Phosphate Hydrate (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： $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

分子量：406.37

5. 化学名(命名法)

(5*R*, 6*S*)-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7,8-didehydromorphinan-6-ol monophosphate hemihydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

41444-62-6

52-28-8 (Codeine Phosphate, anhydrous)

6059-47-8 (Codeine)

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～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって変化する。

(2) 溶解性

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

溶 媒	溶解度 (mL/g)
水	2.5
メタノール	105
エタノール (95)	325
ジエチルエーテル	1875

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.95

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 3.0～5.0 である。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -98 \sim -102^\circ$

（脱水物に換算したもの 0.4g、水、20mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「コデインリン酸塩水和物」による

4. 有効成分の定量法

日局「コデインリン酸塩水和物」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

散剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色
コデインリン酸塩散 1%「第一三共」	白色～帯黄白色

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

粒度分布 (%) : 18号残留 0 (0.0～0.0)
 18号通過 30号残留 0.1 (0.0～0.2)
 比容積 (mL/g) : 静的 1.4 (1.3～1.4)
 動的 1.1 (1.0～1.2)
 安息角 (°) : 39 (37～41)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1g中にコデインリン酸塩水和物（日局）10mgを含有

(2) 添加物

乳糖水和物

(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

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	60ヵ月	ポリ袋・缶	変化なし

試験項目：外観、含量

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（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

日局「コデインリン酸塩散 1%」による

（試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 15 分間の溶出率は 85%以上。）

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「コデインリン酸塩散 1%」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「コデインリン酸塩散 1%」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

混入が予想される主な類縁物質はモルヒネである。

類縁物質の許容量はコデインリン酸塩水和物として 1%以下である。

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 各種呼吸器疾患における鎮咳・鎮静
- 疼痛時における鎮痛
- 激しい下痢症状の改善

2. 用法及び用量

通常、成人には、1回 2g、1日 6g を経口投与する。
なお、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

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

(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）

該当しない

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

アヘンアルカロイド

モルヒネ塩酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩、オキシメテバノール等

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序^{1,2)}

本剤はモルヒネと極めて類似の化学構造を有するが、オピオイド受容体に結合できず、投与されたコデインの5～15%が肝薬物代謝酵素 CYP2D6 により O-脱メチル化を受けてモルヒネに代謝変換され鎮痛作用を示す。鎮痛効果はモルヒネの 1/6、精神機能鎮静作用は 1/4、睡眠作用も 1/4、鎮咳効果は 1/8～1/9 とされている。腸管ぜん動運動を抑制し、止瀉作用を現す。

(2)薬効を裏付ける試験成績

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) 結合に対するコデインの阻害定数 (K_i , nmol/L) は、それぞれ 589 ± 17 、 11442 ± 616 、 18061 ± 793 (means \pm S.E.M.) と報告されている (*in vitro*)³⁾。

鎮咳作用

ネコでの上喉頭神経刺激による咳に対して、コデイン 17mg/kg 投与（静注、筋注の組み合わせ）により咳の頻度が有意に抑制される⁴⁾。

ネコでの胸腔内気管の機械的刺激による咳に対して、コデイン 0.001～0.1mg/kg の椎骨動脈内投与により、咳の頻度と強さ（腹直筋の振幅）が濃度依存的に有意に抑制される⁵⁾。

モルモットでの気道を直接刺激する機械的刺激法による咳に対して、コデイン皮下投与による鎮咳作用の ED_{50} 値は 11mg/kg であった⁶⁾。

鎮痛作用

コデインの鎮痛作用はコデインの代謝物であるモルヒネによると考えられている^{7,8)}。

マウスの尾の基部に動脈クレンメをはさみ、10 秒以上かみつきなどの疼痛反応を示さないものを鎮痛陽性としたとき、コデイン皮下投与による鎮痛作用の ED_{50} 値は 25mg/kg であった⁶⁾。

腸管通過抑制作用

マウスにコデインリン酸塩水和物を腹腔内投与 1 時間後、 BaSO_4 液を経口投与し、20 分間で BaSO_4 が小腸を通過した距離を小腸全長に対する割合で求めたところ、生理食塩液 54.8% に対してコデインリン酸塩水和物 30mg/kg 投与では 27.2% と小腸通過率が減少した⁹⁾。

(3)作用発現時間・持続時間

作用発現時間*)

【鎮痛作用】経口：30～45 分

作用持続時間*)

【鎮痛作用】経口：4 時間

【鎮咳作用】経口：4～6 時間

*) USP DI 27th ed. Drug Information for the Health Care Professional Volume I 2007:2191-2193, Thomson Micromedex

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

経口投与：0.5～2 時間*

(* 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C1852-C1855, 廣川書店)

<参考：外国人データ>

コデイン 60mg を健康成人 12 例に経口投与した時：1 時間¹⁰⁾

(3)臨床試験で確認された血中濃度

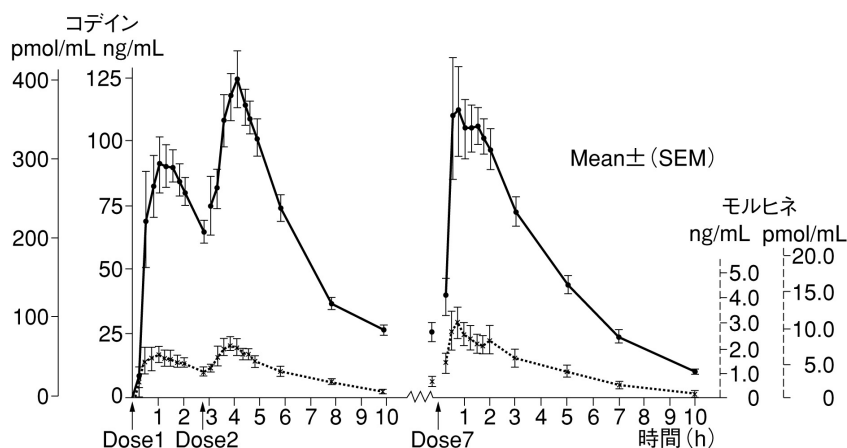
経口投与後消失半減期：2.9 時間*

通常の治療量投与において、最高血中濃度は 100～340ng/mL である*。

(* 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C1852-C1855, 廣川書店)

<参考：外国人データ>

コデイン 60mg を健康成人 12 例に反復経口投与した時のコデイン血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ (7 回目投与時) は次のように報告されている¹⁰⁾。



C_{max} [ng·mL ⁻¹]	T_{max} [hr]	k [hr ⁻¹]	$t_{1/2}$ [hr]	AUC_{0-8} [hr·ng·mL ⁻¹]
149 (60)	1.0 (0.5)	0.28 (0.03)	2.5 (0.3)	473 (130)

Mean and (SD)

C_{max} ：最高血漿中濃度、 T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、k：消失速度定数、 $t_{1/2}$ ：終末相の消失半減期、 AUC_{0-8} ：(投与後 8 時間までの)血漿中濃度－時間曲線下面積

(4)中毒域

該当資料なし

<参考：外国人データ>

1.0～8.8μg/mL¹¹⁾

(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

<参考：外国人データ>

1-コンパートメントモデル¹⁰⁾

(2)吸収速度定数

該当資料なし

<参考：外国人データ>

$k_a : 1.97 \pm 1.62 \text{ hr}^{-1}$

(コデイン 60mg を健康成人 12 例に反復経口投与した 7 回目投与時;1-コンパートメントモデルによる解析、mean±SD)¹⁰⁾

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：外国人データ>

約 50%^{*,12)}

(* 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C1852-C1855, 廣川書店)

(4)消失速度定数

該当資料なし

<参考：外国人データ>

$k : 0.40 \pm 0.09 \text{ hr}^{-1}$

(コデイン 60mg を健康成人 12 例に反復経口投与した 7 回目投与時;1-コンパートメントモデルによる解析、mean±SD)¹⁰⁾

(5)クリアランス

該当資料なし

<参考：外国人データ>

$CL : 1.80 \pm 0.49 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$

$2.27 \pm 0.68 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$

(コデイン 60mg を健康成人 12 例に反復経口投与した 7 回目投与時;1-コンパートメントモデルによる解析、mean±SD)¹⁰⁾

(6)分布容積

該当資料なし

<参考：外国人データ>

$V_z : 3.97 \pm 1.20 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$

(コデイン 60mg を健康成人 12 例に反復経口投与した 7 回目投与時;1-コンパートメントモデルによる解析、mean±SD)¹⁰⁾

(7)血漿蛋白結合率

7%*

(* 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C1852-C1855, 廣川書店)

3. 吸 収

吸収部位：腸管^{11,12)}

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

ラットにコデイン 10mg/kg、あるいは 20mg/kg を静注し、脳内濃度をマイクロダイアリシス法により測定した時、コデインはすみやかに脳へ移行することが示されており、脳/血液 AUC 比はそれぞれ 0.99 ± 0.25 、 0.95 ± 0.16 と求められている¹³⁾。

(2)血液－胎盤関門通過性

胎盤通過性あり¹⁴⁾

分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：外国人データ>

授乳婦にコデインリン酸塩水和物をアスピリンなどの合剤として 60mg 経口投与したときの乳汁/血漿 AUC 比は 2.16 であった¹⁵⁾。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

<参考：外国人データ>

尿路手術あるいは検査を受ける患者へのコデイン 125mg 経口投与 2 時間後での血漿中、髄液中モルヒネ濃度が 9.86nmol/L、3.63nmol/L、また血漿中、髄液中モルヒネ/コデイン濃度比が 19.87×10^{-3} 、 7.19×10^{-3} であったとの報告がある¹⁶⁾。

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

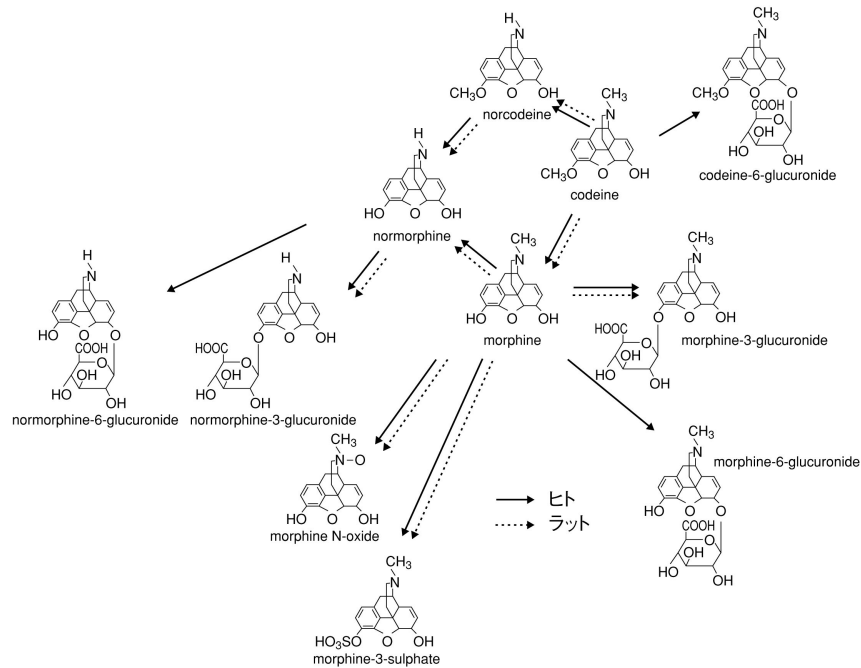
(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：外国人データ>

代謝部位：主に肝臓

代謝経路 17)



投与量の 30~40%はグルクロニド、7~9%がノルコデイン、4~13%がモルヒネとして尿中に排泄される*。代謝率に個体差が大きい 18)。

(* 第十七改正日本薬局方解説書 2016: C1852-C1855, 廣川書店)

(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

<参考：外国人データ>

コデイン→モルヒネ：CYP2D6 19)

コデイン→ノルコデイン：CYP3A 20)

CYP2D6 の遺伝型により、poor metaboliser ではコデインの鎮痛作用は減弱するという 8)。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考：外国人データ>

初回通過効果が示唆されている 12)。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

モルヒネ

活性比率：「VI.2.(1)作用部位・作用機序」参照

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

<参考：外国人データ>

コデイン 60mg を健康成人 11 例に反復経口投与した時のモルヒネの薬物動態パラメータ 10)。

C_{max} [ng·mL ⁻¹]	T_{max} [hr]	k [hr ⁻¹]	$t_{1/2}$ [hr]	$AUC_{0\sim 8}$ [hr·ng·mL ⁻¹]
3.8 (2.4)	1.0 (0.4)	0.20 (0.08)	4.2 (2.6)	12.4 (7.0)

上段：Mean、下段：(SD)

C_{max} ：最高血漿中濃度、 T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、k：消失速度定数、 $t_{1/2}$ ：終末相の消失半減期、 $AUC_{0\sim 8}$ ：(投与後 8 時間までの)血漿中濃度－時間曲線下面積

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

主に尿中排泄

(2)排泄率

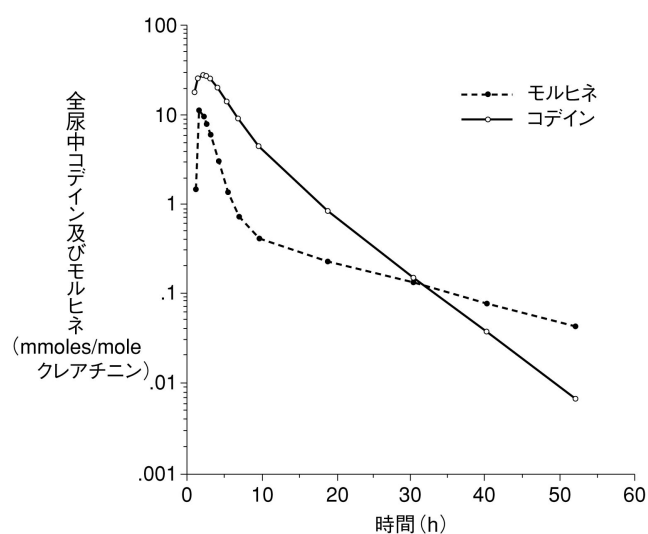
該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人 13 例にコデイン 50mg を単回経口投与した後の総コデイン及び総モルヒネの尿中排泄量の推移を次に示した²¹⁾。



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

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人 6 例及び透析患者 6 例にコデイン 60mg を単回投与した時、消失半減期（健康群：4.04±0.60 時間、透析群：18.69±9.03 時間、mean±SD）、平均滞留時間（健康群：3.90±0.52 時間、透析群：12.77±7.09 時間、mean±SD）が有意に上昇したが、コデインの全身クリアランス、分布容積、ならびに代謝物の最高血中濃度、最高血中濃度到達時間、AUC に有意差はなかったとの報告がある²²⁾。

(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

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕
- 2.2 12歳未満の小児〔9.7.1 参照〕
- 2.3 扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者〔重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。〕
- 2.4 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕
- 2.5 重篤な肝機能障害のある患者〔9.3.1 参照〕
- 2.6 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕
- 2.7 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕
- 2.8 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
- 2.9 アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- 2.10 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。〕

解説：

2.1 呼吸中枢の反応を低下させ、呼吸抑制を増強し、呼吸停止に至る危険性がある。

2.2 及び 2.3

2017年4月、米国食品医薬品局（以下、FDA）は、コデイン類及びトラマドールによる小児の呼吸抑制について、FDA Adverse Event Reporting System（FAERS）においてコデイン類では死亡例24例を含む64例の症例（1969年1月から2015年5月までの期間）及びトラマドールでは死亡例3例を含む9例の症例（1969年1月から2016年3月までの期間）が報告されていること等から、コデイン類及びトラマドールを含有する医薬品について、添付文書のContraindications（禁忌）に12歳未満の患者への使用を追記し、また、Warnings（警告）に12～18歳の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、重篤な肺疾患等を有する患者への使用は推奨しない旨の記載を追記することを勧告した。また、トラマドールについては、既にコデイン類で呼吸抑制リスクに関して取られていた措置の内容についても反映するため、添付文書のContraindications（禁忌）に18歳未満の扁桃摘除術又はアデノイド切除術後の疼痛緩和への使用を追記することも勧告した。国内では、18歳以下の呼吸抑制関連の重篤副作用報告は、医療用医薬品2例、一般用医薬品2例であり、死亡例はなかった（2004年4月1日から2017年5月31日までに厚生労働省又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告された国内副作用報告の集積状況）。以上より2017年7月にコデインリン酸塩製剤の呼吸抑制に関する注意を設定した^{注)}。2019年7月に、当該患者への本剤の使用を「禁忌」に改訂した。

注 <https://www.pmda.go.jp/files/000218747.pdf>（2019/7/17 アクセス）

2.4 咳による気道内分泌物の咯出を抑制し、細気管支を閉塞させる危険性がある。

2.5 昏睡に陥ることがある。

2.6 低下している呼吸機能を更に抑制し、呼吸停止から心臓停止へと進む危険性がある。

2.7 脊髄の刺激効果があらわれる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 2.8 急性アルコール中毒の患者は中枢・末梢神経障害を有していることが多いので呼吸抑制が増強される。
- 2.9 コデインはアヘンアルカロイドであるため、過敏症状が起こることが予測される。
- 2.10 腸管出血性大腸炎（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、腸内容の移動、排便反射を抑制するので、より一層の症状の悪化や治療期間の延長をきたすおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。[11.1.1 参照]
- 8.2 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：

- 8.2 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に注意する。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 細菌性下痢のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。治療期間の延長をきたすおそれがある。

9.1.2 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

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

9.1.3 心機能障害のある患者

循環不全を増強するおそれがある。

9.1.4 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。

9.1.5 脳に器質的障害のある患者

呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。

9.1.6 ショック状態にある患者

循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。

9.1.7 代謝性アシドーシスのある患者

呼吸抑制を起こすおそれがある。

9.1.8 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者

呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。

9.1.9 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者

呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。

9.1.10 薬物依存の既往歴のある患者

依存性を生じやすい。

9.1.11 衰弱者

呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。

9.1.12 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者

排尿障害を増悪することがある。

9.1.13 器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者

消化管運動を抑制する。

9.1.14 痙攣の既往歴のある患者

痙攣を誘発するおそれがある。

9.1.15 胆嚢障害及び胆石のある患者

胆道痙攣を起こすことがある。

9.1.16 重篤な炎症性腸疾患のある患者

連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。

解説：

9.1.1 腸内容の移動、排便反射を抑制するので、症状の悪化や治療期間の延長をきたすおそれがある。

9.1.2 「VIII.2.禁忌内容とその理由」の解説 2.2 及び 2.3 参照。

9.1.3 「VIII.2.禁忌内容とその理由」の解説 2.6 参照。

9.1.4 「VIII.2.禁忌内容とその理由」の解説 2.1 参照。

9.1.5 脳血管を拡張し脳脊髄液圧を上昇させる作用があり、脳に器質的障害があるときは、脳脊髄液圧が上昇しているので注意が必要である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.8 血液中甲状腺ホルモンの濃度低下がひどくなると、体内での種々の物質の代謝が円滑に行われなくなり、薬剤の分解が遅れ、蓄積が起こりやすくなる。従って、呼吸抑制や昏睡が起こる可能性がある。
- 9.1.9 コデインリン酸塩水和物は脳下垂体前葉に抑制的に働くため、副腎皮質機能を抑え、副腎皮質ホルモンの分泌を減少させる。従って、ストレスに対する抵抗性低下、低血圧、低ナトリウム血症などの症状を増大させ、呼吸抑制作用に対し感受性が高くなる。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。

解説：

コデインリン酸水和物は主に肝臓で代謝されて尿中に排泄される。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。昏睡に陥ることがある。 [2.5 参照]

9.3.2 肝機能障害患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。

解説：

「VIII.2.禁忌内容とその理由」の解説 2.5 参照。コデインリン酸水和物は主に肝臓で代謝されて尿中に排泄される。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。

分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。

分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれるとの報告がある。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。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。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、母乳中のモルヒネ濃度が高くなるおそれがある^{23)・24)}。

解説：

特定の CYP2D6 遺伝子多型を持つ授乳婦（Ultra-rapid Metabolizer）がコデイン含有製剤を服用した場合、コデインの活性代謝物であるモルヒネが高濃度に母乳に移行することにより、乳児でモルヒネ過量摂取のリスクが高まる可能性が報告されている。

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 12歳未満の小児

投与しないこと。呼吸抑制の感受性が高い。海外において、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。 [2.2 参照]

9.7.2 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小児

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

解説：

「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」の解説 9.1.2 参照。

(8)高齢者

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、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

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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 フェノチアジン系薬剤、 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 β -遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起ることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序は不明である。
抗コリン作動性薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起るおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。
ナルメフェン塩酸塩水和物	本剤の効果が減弱するおそれがある。	μ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性（頻度不明）

連用により生じることがある。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。〔8.1 参照〕

11.1.2 呼吸抑制（頻度不明）

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、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が拮抗する。

11.1.3 錯乱（頻度不明）、せん妄（頻度不明）

11.1.4 無気肺（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、喉頭浮腫（頻度不明）

11.1.5 麻痺性イレウス（頻度不明）、中毒性巨大結腸（頻度不明）

炎症性腸疾患の患者に投与した場合にあらわれるとの報告がある。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
循環器	不整脈、血圧変動、顔面潮紅
精神神経系	眠気、めまい、視調節障害、発汗
消化器	悪心、嘔吐、便秘
過敏症	発疹、そう痒感
その他	排尿障害

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。

13.2 処置

以下の治療を行うことが望ましい。

- ・投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。
- ・麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。
なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はコデインのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- ・必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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、本剤の活性代謝産物である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^{25)・27)}。

解説：

特定の CYP2D6 遺伝子多型を持つ患者（Ultra-rapid Metabolizer）がコデイン含有製剤を服用した場合、コデインの活性代謝物であるモルヒネの血中濃度が上昇し、稀ではあるがモルヒネ中毒による重大な有害事象が発現したとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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

マウス LD₅₀ (mg/kg) ⁹⁾

静脈注射	皮下注射	経口投与
120 (106~136)	356 (311~408)	400 (323~496)

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

マウスにコデインリン酸塩水和物 110~120mg/kg を皮下投与した場合、14.8%の胎児に第4脳室の水頭症様拡張がみられた以外の催奇形性は認められなかった²⁸⁾。

(4)その他の特殊毒性

身体依存性

ラットにコデインリン酸塩水和物の 25mg/kg を1日3回8時間毎に4週間皮下投与して休薬した後体重を測定すると、休薬1、2、3、4週間後の体重減少は-10、-16、-19、-22g（コントロール：それぞれ+5、+1、+1、+2g）となり、また禁断症状として下痢、ひっかき行動、立毛などが認められた²⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬

有効成分：劇薬、麻薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：5年（長期保存試験結果に基づく）

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

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.5.重要な基本的注意とその理由 8.2」参照

患者向医薬品ガイド：有り、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

6. 包 装

（缶：バラ）500g

7. 容器の材質

ポリエチレン袋・金属缶

8. 同一成分・同効薬

同一成分：日本薬局方 コデインリン酸塩水和物（麻薬）

日本薬局方 コデインリン酸塩散 10%（麻薬）

日本薬局方 コデインリン酸塩錠（麻薬）

同 効 薬：日本薬局方 ジヒドロコデインリン酸塩散 1%等

9. 国際誕生年月日

不明

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

製造販売承認年月日：コデインリン酸塩散 1% 「第一三共」：2008 年 10 月 7 日（販売名変更による）

承認番号：22000AMX02250

注：旧販売名：リン酸コデイン散 1% 「三共」 承認年月日：2001 年 7 月 17 日

注：旧販売名：リン酸コデイン 100 倍散 「三共」 承認年月日：1984 年 4 月 24 日

11. 薬価基準収載年月日

2009 年 5 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

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

販売名	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
コデインリン酸塩散 1% 「第一三共」	1039245050104	2242001B2289	620009310

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 熊谷 洋 (監修) : 臨床薬理学大系 第4巻 1963:14-46, 中山書店
- 2) 田中千賀子ほか : NEW 薬理学 改訂第7版 2017:364, 474, 南江堂
- 3) Schmidt H, et al. : Pharmacol Toxicol 2002;91(2):57-63
- 4) Gestreau C, et al. : J Neurosci 1997;17(23):9340-9352
- 5) Bolser DC, et al. : J Appl Physiol 1999;86(3):1017-1024
- 6) 関 功ほか : 薬学雑誌 1964;84(3):280-286
- 7) Cleary J, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1994;271(3):1528-1534
- 8) Eckhardt K, et al. : Pain 1998;76(1-2):27-33
- 9) 高木敬次郎、福田英臣 : 薬学雑誌 1960;80(11):1501-1506
- 10) Quiding H, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1986;30(6):673-677
- 11) Ellenhorn MJ and Barceloux DG : Medical Toxicology 1988:729-734, Elsevier Science Publishing Company, Inc.
- 12) Rogers JF, et al. : Clin Pharmacol Ther 1982;32(2):218-227
- 13) Xie R and Hammarlund-Udenaes M : Pharm Res 1998;15(4):570-575
- 14) Coustan DR and Mochizuki TK, 柳沼 恣 訳:妊娠・授乳女性の薬ハンドブック 第3版アップデート版 2008:360-364, メディカル・サイエンス・インターナショナル
- 15) Findlay JWA, et al. : Clin Pharmacol Ther 1981;29(5):625-633
- 16) Sindrup SH, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1996;49(6):503-509
- 17) Bodd E : Pharmacol Toxicol 1987;60(Suppl 2):1-40
- 18) Yue QY, et al. : Br J Clin Pharmacol 1989;28(6):629-637
- 19) Dayer P, et al. : Biochem Biophys Res Commun 1988;152(1):411-416
- 20) Ladona MG, et al. : Br J Clin Pharmacol 1991;32(3):295-302
- 21) Lafolie P, et al. : J Anal Toxicol 1996;20(7):541-546
- 22) Guay DRP, et al. : Clin Pharmacol Ther 1988;43(1):63-71
- 23) Koren G, et al. : Lancet 2006;368(9536):704
- 24) Madadi P, et al. : Clin Pharmacol Ther 2009;85(1):31-35
- 25) Ciszkowski C, et al. : N Engl J Med 2009;361(8):827-828
- 26) Kelly LE, et al. : Pediatrics 2012;129(5):e1343-e1347
- 27) Voronov P, et al. : Paediatr Anaesth 2007;17(7):684-687
- 28) Jurand A : Dev Growth Differ 1980;22(1):61-78
- 29) Kobayashi S, et al. : Arzneimittelforschung 1970;20(1):43-46

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

コデインは米国、英国等多くの国で、単剤、あるいはアスピリン、アセトアミノフェンなどとの配合剤として、発売されている。 (Martindale 39th ed. 2017)

<参考：コデインリン酸塩錠>

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
英国の SPC (Codeine phosphate 30mg Tablets, Aurobindo Pharma - Milpharm Ltd, 2018 年 4 月)	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Codeine is indicated in patients older than 12 years of age for the treatment of acute moderate pain which is not considered to be relieved by other analgesics such as paracetamol or ibuprofen (alone)</p> <p>Dry or painful cough</p> <p>Diarrhoea</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Oral route</p> <p><u>For Mild to Moderate Pain</u></p> <p>Adults:</p> <p>Codeine should be used at the lowest effective dose for the shortest period of time. The dose may be taken, up to 4 times a day at intervals of not less than 6 hours. Maximum daily dose of codeine should not exceed 240mg. The duration of treatment should be limited to 3 days and if no effective pain relief is achieved the patients/carers should be advised to seek the views of a physician.</p> <p>Paediatric population:</p> <p>Children aged 12 years to 18 years:</p> <p>The recommended codeine dose for children 12 years and older should be 30-60mg every 6 hours when necessary up to a maximum dose of codeine of 240mg daily. The dose is based on the body weight (0.5-1mg/kg).</p> <p>Children aged less than 12 years:</p> <p>Codeine should not be used in children below the age of 12 years because of the risk of opioid toxicity due to the variable and unpredictable metabolism of codeine to morphine (see section 4.3 and 4.4).</p> <p>Elderly:</p> <p>Dosage should be reduced in elderly patients.</p>

	<p><u>For dry or painful cough</u></p> <p>Adults:</p> <p>15-30mg 3-4 times daily.</p> <p>Paediatric Population:</p> <p>Children aged less than 12 years:</p> <p>Codeine is contraindicated in children below the age of 12 years for the symptomatic treatment of cough see section 4.3.</p> <p>Children aged 12 years to 18 years</p> <p>Codeine is not recommended for use in children aged 12 years to 18 years with compromised respiratory function for the symptomatic treatment of cough (see section 4.4).</p> <p>Elderly:</p> <p>Dosage should be reduced in elderly patients</p> <p><u>Diarrhoea</u></p> <p>Adults:</p> <p>30mg three to four times daily (range 15-60mg)</p> <p>Children:</p> <p>Not recommended.</p> <p>Elderly:</p> <p>Dosage should be reduced in elderly patients.</p>
--	---

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○各種呼吸器疾患における鎮咳・鎮静 ○疼痛時における鎮痛 ○激しい下痢症状の改善 <p>6. 用法及び用量</p> <p>通常、成人には、1回 2g、1日 6g を経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
--

2. 海外における臨床支援情報
妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	A	A: Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

妊婦、授乳婦等に関する記載
 <参考：コデインリン酸塩錠>

出典	記載内容
英国の SPC (Codeine phosphate 30mg Tablets, Aurobindo Pharma - Milpharm Ltd, 2018 年 4 月)	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.3 Contraindications</p> <p>Codeine is contraindicated in women during breastfeeding (see section 4.6).</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><i>Pregnancy:</i></p> <p>As with all medications caution should be exercised during pregnancy, especially in the first trimester. A possible association with respiratory and cardiac malformations has been reported following first trimester exposure to codeine.</p> <p>Regular use of codeine during pregnancy may cause physical dependence in the foetus leading to withdrawal symptoms in the neonate. Administration of codeine during labour may depress respiration in the neonate. Opioid analgesics may cause gastric stasis during labour, increasing the risk of inhalation pneumonia in the mother.</p> <p><i>Lactation:</i></p> <p>Codeine is contraindicated in women during breastfeeding (see section 4.3)</p> <p>At normal therapeutic doses codeine and its active metabolite may be present in breast milk at very low doses and is unlikely to adversely affect the breast fed infant. However, if the patient is an ultra-rapid metaboliser of CYP2D6, higher levels of the active metabolite, morphine, may be present in breast milk and on very rare occasions may result in symptoms of opioid toxicity in the infant, which may be fatal.</p> <p>If symptoms of opioid toxicity develop in either the mother or the infant, then all codeine containing medicines should be stopped and alternative non-opioid analgesics prescribed. In severe cases consideration should be given to prescribing naloxone to reverse these effects.</p>

本邦におけるコデインリン酸塩散 1%製剤の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。

分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。

分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれるとの報告がある。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。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。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^{23)、24)}。

小児等に関する記載

<参考：コデインリン酸塩錠>

出典	記載内容
英国の SPC (Codeine phosphate 30mg Tablets, Aurobindo Pharma - Milpharm Ltd, 2018 年 4 月)	4. Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use Children with compromised respiratory function Codeine is not recommended for use in children in whom respiratory function might be compromised including neuromuscular disorders, severe cardiac or respiratory conditions, upper respiratory or lung infections, multiple trauma or extensive surgical procedures. These factors may worsen symptoms of morphine toxicity.

本邦におけるコデインリン酸塩散 1%製剤の「2 禁忌」及び「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

2. 禁忌

2.2 12 歳未満の小児 [9.7.1 参照]

9.7 小児等

9.7.1 12 歳未満の小児

投与しないこと。呼吸抑制の感受性が高い。海外において、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。 [2.2 参照]

9.7.2 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小児

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先及び問い合わせ先〕

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL: 0120-189-132

0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)