

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

鎮咳剤

日本薬局方 ジヒドロコデインリン酸塩散 1 % リン酸ジヒドロコデイン散 1 % 〈ハチ〉

| | |
|---------------------------|---|
| 剤形 | 散剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 |
| 規格・含量 | 1g 中 日本薬局方 ジヒドロコデインリン酸塩 10mg |
| 一般名 | 和名：ジヒドロコデインリン酸塩（JAN） 洋名：Dihydrocodeine Phosphate（JAN） |
| 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：2001年8月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：1986年3月31日 発売年月日：2018年3月23日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 販 売：ニプロ株式会社 製造販売：東洋製薬化成株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/ |

本 I F は 2019 年 7 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

【I F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。
- ②I F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「I F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。

[I Fの作成]

- ①I F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。
②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのI F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、「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI F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。

[I Fの発行]

- ①「I F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、「I F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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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、I F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. 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 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 7
2. 用法及び用量 7
3. 臨床成績 7

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 8
2. 薬理作用 8

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 9
2. 薬物速度論的パラメータ 9
3. 吸収 9
4. 分布 10
5. 代謝 10
6. 排泄 10
7. トランスポーターに関する情報 10
8. 透析等による除去率 11

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

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 17
2. 毒性試験 17

| | | | |
|---|----|---------------------|----|
| X. 管理的事項に関する項目 | | | |
| 1. 規制区分 | 18 | 14. 再審査期間 | 19 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 18 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 19 |
| 3. 貯法・保存条件 | 18 | 16. 各種コード | 19 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 18 | 17. 保険給付上の注意 | 19 |
| 5. 承認条件等 | 18 | XI. 文献 | |
| 6. 包装 | 18 | 1. 引用文献 | 20 |
| 7. 容器の材質 | 18 | 2. その他の参考文献 | 20 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 18 | XII. 参考資料 | |
| 9. 国際誕生年月日 | 19 | 1. 主な外国での発売状況 | 21 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 19 | 2. 海外における臨床支援情報 | 21 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 19 | XIII. 備考 | |
| 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 | 19 | その他の関連資料 | 22 |
| 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容 | 19 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジヒドロコデインは、コデインの C₇、C₈ 位を還元したもので、1911 年に初めて合成された¹⁾、鎮咳剤である。

リン酸ジヒドロコデイン散 1%〈ハチ〉は、1g 中にジヒドロコデインリン酸塩を 10mg 含有した製剤で、東洋製薬化成(株)が承認を取得、1986 年 3 月に上市されており、ニプロ(株)では 2018 年 3 月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ジヒドロコデインリン酸塩は呼吸中枢を抑制し、また反射作用によって起こる呼吸運動に対しても抑制作用があり、コデインより強い鎮咳作用をあらわす。
- 臨床的には、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に対し有用性が認められている。
- 重大な副作用としては、依存性、呼吸抑制、錯乱、無気肺、気管支けいれん、喉頭浮腫、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸があらわれることがある（頻度不明）。

Ⅱ. 名称に関する項目

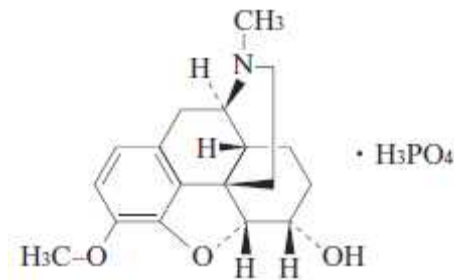
1. 販売名

- (1) 和 名 : リン酸ジヒドロコデイン散 1% 〈ハチ〉
- (2) 洋 名 : 1% Dihydrocodeine Phosphate Powder
- (3) 名称の由来 : 有効成分であるリン酸ジヒドロコデインに剤形及び含量を記載し、屋号である〈ハチ〉を付した。

2. 一般名

- (1) 和 名 (命名法) : ジヒドロコデインリン酸塩 (JAN)
- (2) 洋 名 (命名法) : Dihydrocodeine Phosphate (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 : C₁₈H₂₃NO₃ · H₃PO₄

分子量 : 399.38

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : リン酸ジヒドロコデイン

7. CAS 登録番号

24204-13-5

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～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点²⁾

融点: 112～113℃(ジヒドロコデインとして)

(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

(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。

乾燥減量: 1.0%以下(0.5g、105℃、4時間)¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって変化する。

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ジヒドロコデインリン酸塩」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ジヒドロコデインリン酸塩」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

- 1) 区別: 散剤
- 2) 性状: 白色～微帯黄白色の散剤
- 3) 規格: 1g 中 日本薬局方 ジヒドロコデインリン酸塩 10mg

(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: 該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1g 中 日本薬局方 ジヒドロコデインリン酸塩 10mg

(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

加速試験³⁾

試験条件: 40±1°C、75±5%RH

包装形態 (ポリエチレン袋)

| 項目及び規格 | 試験開始時 | 2 カ月後 | 4 カ月後 | 6 カ月後 |
|------------------|-------|---------------|-------|---------------|
| 性状 (白色～微帯黄白色の粉末) | 適 合 | 適 合 | 適 合 | 適 合 |
| 確認試験 | 適 合 | 適 合 | 適 合 | 適 合 |
| 定量 (0.90～1.10%) | 0.99 | 0.98～ 0.99 | 0.99 | 0.98～ 0.99 |
| 乾燥減量 | 適 合 | 適 合 | 適 合 | 適 合 |

(n=3)

長期保存試験⁴⁾

試験条件：25±2℃、60±5%RH

最終包装形態（ポリエチレン袋、外包装：紙箱）

| 項目及び規格 | 試験開始時 | 1年後 | 2年後 | 3年後 |
|-----------------|-----------|------|---------------|---------------|
| 性状（白色～微帯黄白色の粉末） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定量（0.90～1.10%） | 0.98～0.99 | 0.98 | 0.97～ 0.99 | 0.97～ 1.00 |

(n=3)

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃/60%RH、3年間）の結果、通常の市場流通下において、3年間安定であることが確認された。

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）

該当資料なし

7. 溶出性

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%以上である。

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⁵⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ジヒドロコデインリン酸塩散 1%」確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法⁵⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ジヒドロコデインリン酸塩散 1%」定量法による。

11. カ価

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. 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1g、1日3g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

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

オピオイド鎮痛薬

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は呼吸中枢を抑制し、また反射作用によって起こる呼吸運動に対しても抑制作用があり、コデインより強い鎮咳作用をあらわす。またモルヒネより弱い、コデインより強い鎮痛作用を有している。ジヒドロコデインリン酸塩の呼吸抑制作用はコデイン同様、モルヒネより弱い。

(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

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(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

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

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。

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

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。

(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

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

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(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）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 重篤な呼吸抑制のある患者 [呼吸抑制を増強する。]
2. 12歳未満の小児（「小児等への投与」の項参照）
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。]
4. 気管支喘息発作中の患者 [気道分泌を妨げる。]
5. 重篤な肝障害のある患者 [昏睡に陥ることがある。]
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。]
7. けいれん状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者 [脊髓の刺激効果があらわれる。]
8. 急性アルコール中毒の患者 [呼吸抑制を増強する。]
9. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
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。]

原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

細菌性下痢のある患者 [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

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) 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。]
- 2) 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 [代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。]
- 4) 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。]
- 5) 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。]
- 6) 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。]

- 7) 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。]
- 8) 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) 薬物依存の既往歴のある患者 [依存性を生じやすい。]
- 10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 11) 衰弱者 [呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
- 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。]
- 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。]
- 14) けいれんの既往歴のある患者 [けいれんを誘発するおそれがある。]
- 15) 胆のう障害及び胆石のある患者 [胆道けいれんを起こすことがある。]
- 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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 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。
- 2) 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。（「重大な副作用」の項参照）
- 3) 眠気、眩暈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。

7. 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

該当しない

（2）併用注意とその理由

| 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こることがある。 | 相加的に中枢神経抑制作用が増強される。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------------|---------------------------------|--|
| 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。 | 機序不明 |
| 抗コリン作用を有する薬剤 | 麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。 | 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

(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

重大な副作用（頻度不明）

(1) 依存性

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。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、呼吸促進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。

(2) 呼吸抑制

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、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。

(3) 錯乱

錯乱があらわれるとの報告があるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 無気肺、気管支けいれん、喉頭浮腫

無気肺、気管支けいれん、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。

(5) 麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸

炎症性腸疾患の患者に投与した場合、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。

類薬による重大な副作用

せん妄

類似化合物（モルヒネ）において、せん妄があらわれるとの報告があるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

| 種類\頻度 | 頻度不明 |
|-------------------|-----------------|
| 循環器 | 不整脈、血圧変動、顔面潮紅等 |
| 精神神経系 | 眠気、眩暈、視調節障害、発汗等 |
| 消化器 | 悪心、嘔吐、便秘等 |
| 過敏症 ^{注)} | 発疹、掻痒感等 |
| その他 | 排尿障害 |

注)：このような場合には、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

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

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

9. 高齢者への投与

高齢者では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。[一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]

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。[類似化合物（コデイン）の動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。]
- 2) 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) 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。
- 4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[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。]^{6,7)}

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。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

1) 症状

呼吸抑制、意識不明、けいれん、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。

2) 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

(1) 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。

(2) 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ジヒドロ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。

(3) 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。

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。^{8~10)}

16. その他

該当しない

Ⅹ. 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
該当資料なし
- (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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リン酸ジヒドロコデイン散 1%〈ハチ〉 劇薬
有効成分：ジヒドロコデインリン酸塩 劇薬、麻薬、処方箋医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（安定性試験結果に基づく）
（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

気密容器

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

該当しない

（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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項を参照。

くすりのしおり：有り

患者向医薬品ガイド：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

500g

7. 容器の材質

ポリエチレン製袋

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：日本薬局方 ジヒドロコデインリン酸塩

同 効 薬：日本薬局方 コデインリン酸塩水和物 他

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

リン酸ジヒドロコデイン散 1% 〈ハチ〉

承認年月日：2001年8月22日（販売名変更による）

承認番号：21300AMZ00634000

（旧販売名）

リン酸ジヒドロコデイン 100 倍散 〈ハチ〉

承認年月日：1986年3月31日

11. 薬価基準収載年月日

リン酸ジヒドロコデイン散 1% 〈ハチ〉：1986年3月31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（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 |
|--------------------------|-----------|-----------------------|---------------|
| リン酸ジヒドロコデ イン散 1% 〈ハチ〉 | 103925233 | 2242002B2100 | 620000575 |

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) C-2178(2016)
- 2) 日本薬剤師研修センター編:日本薬局方 医薬品情報 2016(じほう) 303(2016)
- 3) 東洋製薬化成(株)社内資料:安定性(加速)試験
- 4) 東洋製薬化成(株)社内資料:安定性(長期保存)試験
- 5) 第十七改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) C-2181(2016)
- 6) Koren G. et al. :Lancet, **368**:704, 2006.
- 7) Madadi P. et al. :Clin. Pharmacol. Ther. , **85**:31, 2009.
- 8) Ciszkowski C. et al. :N. Engl. J. Med. , **361**:827, 2009.
- 9) Kelly LE. et al. :Pediatrics, **129**:e1343, 2012.
- 10) Voronov P. et al. :Pediatric Anesthesia, **17**:684, 2007.

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。[類似化合物（コデイン）の動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。]
- 2) 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) 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。
- 4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[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。]

| | 分類 |
|--|-----------|
| オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) | A (2019年) |

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

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.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

ニフ。ロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号