

# 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

### 劇薬

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% 「メタル」  
 1% Dihydrocodeine Phosphate Powder

剤形	散 剤
製剤の規制区分	劇 薬
規 格 ・ 含 量	リン酸ジヒドロコデイン散 1% 「メタル」：1 g 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水和物(JP) 洋名：Dihydrocodeine Phosphate (JP)
製造販売承認年月日	製造承認年月日：2005年4月14日（販売名変更による）
薬価基準収載 ・ 発売年月日	薬価基準収載年月日：薬価基準収載 発売年月日：2005年6月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中北薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	中北薬品株式会社 製薬工場事業部 TEL：0567-32-1431 FAX：0567-32-2961 受付時間：9：00～17：00（土日祝日・弊社休業日を除く） MAIL：goiken@mail.nakakita.co.jp 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.nakakita.co.jp/">http://www.nakakita.co.jp/</a>

本 IF は 2019 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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 <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

# 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 .....	2
II. 名称に関する項目 .....	3
III. 有効成分に関する項目 .....	4
IV. 製剤に関する項目 .....	5
V. 治療に関する項目 .....	7
VI. 薬効薬理に関する項目 .....	8
VII. 薬物動態に関する項目 .....	9
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .....	12
IX. 非臨床試験に関する項目 .....	16
X. 管理的事項に関する項目 .....	17
X I. 文献.....	19
X II. 参考資料.....	20
X III. 備考.....	21

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

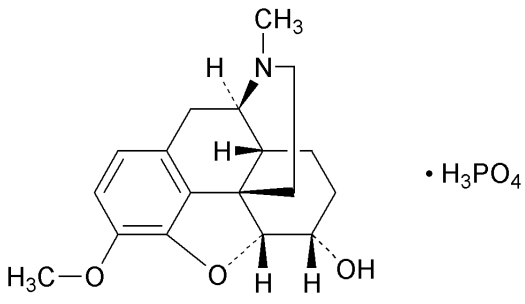
コデインは1832年 M.Robiquet により、あへんからモルヒネ製造を行ったときの不純物として発見され、1881年 M.Grimaux により、モルヒネのメチル化により合成された。

ジヒドロコデインは1911年 A.Skita, H.H.Franck によってコデインを還元することにより合成された。そして1913年 A.Fraenkel により鎮咳効果が確かめられ、以後リン酸塩として広く用いられている。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ジヒドロコデインリン酸塩はコデインリン酸塩水和物より強い鎮咳・鎮痛作用を示す。
- (2) 腸管蠕動運動を抑制して止瀉作用を有する。
- (3) 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有用性が認められている。
- (4) 重大な副作用として、薬物依存、連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止による退薬症候、呼吸抑制、無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫、錯乱、類似化合物（モルヒネ）においてせん妄が、また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸のあらわれることが報告されている。
- (5) 出血性大腸炎の患者（腸管出血性大腸菌（O157等）、赤痢菌等の重篤な細菌性下痢患者）では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがあるとされているので注意する。

## 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% 「メタル」 (2) 洋名：1% Dihydrocodeine Phosphate Powder (3) 名称の由来：特になし
2. 一般名	(1) 和名（命名法）：ジヒドロコデインリン酸塩 (2) 洋名（命名法）：Dihydrocodeine Phosphate (3) 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： <div style="text-align: center;">  </div>
4. 分子式及び分子量	分子式：C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> ・H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 分子量：399.38
5. 化学名（命名法）	(5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol monophosphate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	ジヒドロコデインリン酸塩
7. CAS 登録番号	24204-13-5 (参考) 125-28-0(Dihydrocodeine)

## 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

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。

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

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

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

・旋光度  $[\alpha]_D^{25}$ ：-72～-75°（ $c=1$  in  $H_2O$ ）

（酒石酸ジヒドロコデインとして）

・紫外吸収：吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、  
波長 281～285nm に吸収の極大を示す（水溶液 1→10000）。

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

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は光によって変化する。

### 3. 有効成分の確認試験法

(1) 本品の水溶液（1→10000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 本品の水溶液（1→20）はリン酸塩の定性反応（1）を呈する。

### 4. 有効成分の定量法

本品約 0.5 g を精密に量り、酢酸（100）70mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（指示薬：クリスタルバイオレット試液 3 滴）。ただし、滴定の終点は液の紫色が青色を経て帯緑青色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=39.94mg  $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$



## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	<p>(1) 剤形の区別、外観及び性状          区別：散剤</p> <p>外観及び性状：白色～帯黄白色の粉末で、においはない。</p> <p>(2) 製剤の物性          本品は日局 17 の製剤総則「散剤」の項に適合する。</p> <p>(3) 識別コード          該当しない</p> <p>(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</p>
2. 製剤の組成	<p>(1) 有効成分（活性成分）の含量          リン酸ジヒドロコデイン散 1%「メタル」1g 中ジヒドロコデインリン酸塩を 10mg 含有</p> <p>(2) 添加物          乳糖水和物</p> <p>(3) その他          該当しない</p>
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	<p>製剤包装（ポリエチレン製袋入＋外箱）の安定性</p> <p>3年間の室温安定性試験において、外観の変化は認められなかった。また、有効成分の残存量は、表示量に対して 100%→97%に変化したものの非常に安定な製剤であることが確認できた。</p>
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	該当資料なし
8. 生物学的試験法	該当資料なし
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	<p>本品の水溶液（1→100）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 281～285nm に吸収の極大を示す。</p>

10. 製剤中の有効成分の  
定量法

本品約 5g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、内標準溶液 10mL を正確に加え、試料溶液とする。別に定量用ジヒドロコデインリン酸塩（別途 105℃、4 時間で乾燥減量を測定しておく）約 50mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、内標準溶液 10mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するジヒドロコデインのピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求める。

ジヒドロコデインリン酸塩 ( $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$ ) の量 (mg)

$$=M_s \times Q_T / Q_S$$

$M_s$ : 乾燥物に換算した定量用ジヒドロコデインリン酸塩の秤取量 (mg)

内標準溶液 エチレフリン塩酸塩溶液 (3→10000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：280nm）

カラム：内径約 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g を薄めたリン酸 (1→1000) 500mL に溶かした後、水酸化ナトリウム試液を加えて pH3.0 に調整する。この液 240mL にテトラヒドロフラン 70mL を混和する。

流量：ジヒドロコデインの保持時間が約 9 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、ジヒドロコデイン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は 4 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 5 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のピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0% 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

コデイン、モルヒネ

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。 (ジヒドロコデインリン酸塩として、1回 10mg、1日 30mg ) 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 該当資料なし (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

コデインリン酸塩水和物、モルヒネ塩酸塩水和物 等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

モルヒネ系鎮痛薬に属するので、薬理作用は質的にはモルヒネに準ずる。オピオイド受容体のうち、主として $\mu$ 受容体に作用して、中枢神経及び消化器系に対する作用を現すが、 $\delta$ 及び $\kappa$ 受容体に対する親和性も有する。中枢神経系に対しては、鎮痛、麻酔、多幸感、鎮咳、呼吸抑制などの中枢抑制作用と、嘔吐、縮瞳、痙攣などの中枢興奮作用を示す。鎮痛薬としての特徴は、少量で意識の消失なしに痛みを抑制することである。鎮痛作用の機序は次のように考えられている。脳内には下行性の痛覚制御経路があり、モルヒネはその経路を賦活することにより、脊髄後角における痛覚情報の伝達を抑制すると考えられている。鎮咳作用は咳中枢の抑制に、呼吸抑制作用は呼吸中枢の抑制に由来する。末梢作用としては、胃・腸管運動の抑制、胃液、胆汁、膵液分泌の抑制を示し、肛門括約筋の緊張をたかめるので、強い止瀉作用を示す。ジヒドロコデインの鎮痛、鎮咳作用はコデインより強く、臨床的には鎮咳薬として用いられ、麻薬性中枢性鎮咳薬に分類される

(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

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、手を37℃から2℃の水に浸したときの痛みに対する鎮痛活性を指標とした場合、血漿中のジヒドロコデイン濃度と鎮痛との関係を見た報告がある〔外国人のデータ〕。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

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ジヒドロコデイン T<sub>max</sub> [hr, mean±SD, 外国人のデータ]。

Extensive metabolizer (6例) : 1.2±0.8

Intermediate metabolizer (2例) : 1.5±1.0

Poor metabolizer (6例) : 1.3±0.9

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康志願者14例(20～37歳)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〔外国人のデータ〕。

	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC (nmol·hr/L)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>oral</sub> (mL·min)
Extensive metabolizer (6例)	643.0±167.8	3896±1089	1.2±0.8	4.4	603±203
Intermediate metabolizer (2例)	716.7±634.7	3445±4113	1.5±1.0	4.5	628±525
Poor metabolizer (6例)	721.9±207	4350±1682	1.3±0.9	5.0	563±216

#### (4) 中毒域

約 1 μg/mL [外国人のデータ]

#### (5) 食事・併用薬の影響

「VIII、安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照

#### (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

一次吸収速度定数 : 11(9-39)hr<sup>-1</sup> [中央値(上位四分位点-下位四分位点)]。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〔外国人のデータ〕。

(3) バイオアベイラビリティ

経口バイオアベイラビリティが 21%(range12~34%)との報告がある [外国人のデータ]。

(4) 消失速度定数

一次消失速度定数 : 0.216(0.173-0.258) hr<sup>-1</sup> [中央値(上位四分位点-下位四分位点)]。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 [外国人のデータ]。

(5) クリアランス

経口クリアランス : 43(34-46)L hr<sup>-1</sup> [中央値(上位四分位点-下位四分位点)]。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 [外国人のデータ]。

(6) 分布容積

経口分布容積 : 203(177-224)L [中央値(上位四分位点-下位四分位点)]。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 [外国人のデータ]。

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

吸収部位 : 消化管

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

胎盤通過性あり。

(3) 乳汁への移行性

コデインは乳汁中へ移行する。

(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

代謝部位 : 肝臓

ヒト肝ミ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)反応が行なわれる(*in vitro*)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

「VIII-7. 相互作用」及び「VIII-15. その他の注意」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

肝臓あるいは小腸での初回通過効果が示唆されている [外国人のデータ]。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

<参考>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  $\mu$ 、 $\sigma$ 、 $\kappa$ -オピオイドレセプター特異的リガンド( $\mu$  : <sup>3</sup>H-DAMGO、 $\sigma$  : <sup>3</sup>H-DPDPE、 $\kappa$  :

<sup>3</sup>H-U69593)結合に対する代謝物の阻害定数(K<sub>i</sub>, nmol/L)は、次のように報告されている。(means±S.E.M)

	μ-レセプター	σ-レセプター	κ-レセプター
ジヒドロコデイン-6-O-グルクロン酸抱合体	549±15	3089±144	395165±20564
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	4.5±0.5	111±10	6743±537
ノルジヒドロコデイン	430±15	7074±122	13707±277

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

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)60mg を1回経口投与した場合のジヒドロモルヒネの pharmacokinetic data は以下の通りである [外国人のデータ]。

	Cmax (nmol/L)	AUC (nmol·hr/L)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Cloral (mL·min)
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	137±142
Poor metabolizer (6例)	1.4±0.7	10.3±6.1	13.±0.7	9.2	170±74

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

排泄部位：大部分は尿中排泄

### (2) 排泄率

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)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%±14.1%、88.9%±12.0%であった [外国人のデータ]。

### (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

該当しない

## 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

### (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	該当しない
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>(1) 重篤な呼吸抑制のある患者 [呼吸抑制を増強する。]</p> <p>(2) 12歳未満の小児 [「11. 小児等への投与」の項参照]</p> <p>(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。]</p> <p>(4) 気管支喘息発作中の患者 [気道分泌を妨げる。]</p> <p>(5) 重篤な肝障害のある患者 [昏睡に陥ることがある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(8) 急性アルコール中毒の患者 [呼吸抑制を増強する。]</p> <p>(9) アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者</p> <p>(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。]</p>
	<p><b>【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）】</b></p> <p>細菌性下痢のある患者</p> <p>[治療期間の延長をきたすおそれがある。]</p>
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	<p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p>



- (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（「5.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) 痙攣の既往歴のある患者 [痙攣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 [胆道痙攣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**

- (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。（「4.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**

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 MAO 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。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	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（いずれも頻度不明）

- 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。
- 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、気管支痙攣、喉頭浮腫**：無気肺、気管支痙攣、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。
- 6) **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
精神神経系	眠気、眩暈、視調節障害、発汗
消化器	悪心、嘔吐、便秘
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、そう痒感
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

発疹、そう痒感等の過敏症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止する。確立した試験法はない。十分に問診を行ってから投与する。

## 9. 高齢者への投与

高齢者には、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

### (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

等への投与	<p>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。]</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。]</p>
11. 小児等への投与	<p>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。]</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>該当資料なし</p>
13. 過量投与	<p>(1) <b>症状</b>：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、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。</p> <p>(2) <b>処置</b>：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>
14. 適用上の注意	<p>該当資料なし</p>
15. その他の注意	<p>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。</p>
16. その他	<p>該当資料なし</p>

## 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

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	劇薬						
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：外箱に表示、3年						
3. 貯法・保存条件	室温保存、気密容器						
4. 薬剤取扱い上の注意点	<p>(1) 薬局での取り扱い上の留意点について            ジヒドロコデインリン酸塩散 1%は劇薬であり、保管は慎重に行う必要がある。原薬は光によって変化することが知られており、遮光には注意すること。</p> <p>(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）            遮光には注意するように伝えること。</p> <p>(3) 調剤時の留意点について            特になし</p>						
5. 承認条件等	該当しない						
6. 包装	リン酸ジヒドロコデイン散 1%「メタル」：500g						
7. 容器の材質	内装：ポリエチレン 外箱：紙						
8. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：日本薬局方 コデインリン酸塩散 1%</p> <p>同 効 薬：日本薬局方 ジヒドロコデインリン酸塩散 1%            日本薬局方 モルヒネ塩酸塩水和物 等</p>						
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	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">製品名</th> <th style="width: 33%;">製造販売承認年月日</th> <th style="width: 33%;">承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リン酸ジヒドロコデイン散 1%「メタル」</td> <td>2005年4月14日</td> <td>21700AMZ00603</td> </tr> </tbody> </table> <p>旧販売名：リン酸ジヒドロコデイン 100倍散「メタル」            承認年月日：1985年12月26日            承認番号：16000AMZ05815</p>	製品名	製造販売承認年月日	承認番号	リン酸ジヒドロコデイン散 1%「メタル」	2005年4月14日	21700AMZ00603
製品名	製造販売承認年月日	承認番号					
リン酸ジヒドロコデイン散 1%「メタル」	2005年4月14日	21700AMZ00603					
11. 薬価基準収載年月日	薬価基準収載						

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. 投与期間制限医薬品に関する情報	該当しない
16. 各種コード	リン酸ジヒドロコデイン散 1% 「メタル」 500g 包装： 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：2242002B2011 HOT コード：1039252230101 レセプト電算コード：610450011
17. 保険給付上の注意	該当しない

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Lancet 2006 ; 368 : 704
- 2) Clinical pharmacology and therapeutics 2009 ; 85(1) : 31-35
- 3) The New England journal of medicine 2009 ; 361 : 827-828
- 4) Pediatrics 2012 ; 129 : e1343-1347
- 5) Pediatric Anesthesia 2007 ; 17 : 684-687
- 6) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店

### 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

ジヒドロコデイン製剤は、アメリカ、イギリス薬局方等外国薬局方に収載され、発売されている。

販売国：アメリカ、イギリスなど

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし



## XIII. 備考

### 1. その他の関連資料

該当資料なし