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2018に準拠して作成

日本薬局方　ジヒドロコデインリン酸塩散1%

ジヒドロコデインリン酸塩散1%「タケダ」

Dihydrocodeine Phosphate Powder

剤形	散
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	1g中：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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年3月10日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年11月13日（販売名変更による） 販売開始年月日：1959年2月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：武田テバ薬品株式会社 販　　売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社　武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2019年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 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 IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は紙媒体の冊子としての提供方式から PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF 記載要領 2018」として公表された。

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。

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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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 の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

３． IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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があり、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

（2018年10月改訂）

目　次

Ⅰ：概要に関する項目

1．開発の経緯 …… 1
2．製品の治療学的特性 …… 1
3．製品の製剤学的特性 …… 1
4．適正使用に関して周知すべき特性 …… 1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項
　(1) 承認条件 …… 2
　(2) 流通・使用上の制限事項 …… 3
6．RMPの概要 …… 3

Ⅱ：名称に関する項目

1．販売名
　(1) 和名 …… 3
　(2) 洋名 …… 3
　(3) 名称の由来 …… 3
2．一般名
　(1) 和名（命名法）…… 3
　(2) 洋名（命名法）…… 3
　(3) ステム（Stem）…… 3
3．構造式又は示性式 …… 3
4．分子式及び分子量 …… 3
5．化学名（命名法）又は本質 …… 3
6．慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4

Ⅲ：有効成分に関する項目

1．物理化学的性質
　(1) 外観・性状 …… 5
　(2) 溶解性 …… 5
　(3) 吸湿性 …… 5
　(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 5
　(5) 酸塩基解離定数 …… 5
　(6) 分配係数 …… 5
　(7) その他の主な示性値 …… 5
2．有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
3．有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

Ⅳ：製剤に関する項目

1．剤形
　(1) 剤形の区別 …… 7
　(2) 製剤の外観及び性状 …… 7
　(3) 識別コード …… 7
　(4) 製剤の物性 …… 7
　(5) その他 …… 7
2．製剤の組成
　(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 …… 7

(2) 電解質等の濃度 …… 7
(3) 熱量 …… 7
3．添付溶解液の組成及び容量 …… 7
4．力価 …… 7
5．混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6．製剤の各種条件下における安定性 …… 8
7．調製法及び溶解後の安定性 …… 8
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 8
9．溶出性 …… 8
10．容器・包装
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 …… 8
(2) 包装 …… 8
(3) 予備容量 …… 8
(4) 容器の材質 …… 8
11．別途提供される資材類 …… 9
12．その他 …… 9

Ⅴ：治療に関する項目

1．効能又は効果 …… 10
2．効能又は効果に関連する注意 …… 10
3．用法及び用量
(1) 用法及び用量の解説 …… 10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 10
4．用法及び用量に関連する注意 …… 10
5．臨床成績
(1) 臨床データパッケージ …… 10
(2) 臨床薬理試験 …… 10
(3) 用量反応探索試験 …… 10
(4) 検証的試験 …… 10
(5) 患者・病態別試験 …… 11
(6) 治療的使用 …… 11
(7) その他 …… 11

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 …… 12
2．薬理作用
(1) 作用部位・作用機序 …… 12
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 12
(3) 作用発現時間・持続時間 …… 13

Ⅶ：薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 14
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 14
(3) 中毒域 …… 15
(4) 食事・併用薬の影響 …… 16
2．薬物速度論的パラメータ
(1) 解析方法 …… 16

(2) 吸収速度定数 ……16
(3) 消失速度定数 ……16
(4) クリアランス ……16
(5) 分布容積 ……17
(6) その他 ……17
3．母集団（ポピュレーション）解析
(1) 解析方法 ……17
(2) パラメータ変動要因 ……17
4．吸収 ……17
5．分布
(1) 血液－脳関門通過性 ……17
(2) 血液－胎盤関門通過性 ……17
(3) 乳汁への移行性 ……17
(4) 髄液への移行性 ……18
(5) その他の組織への移行性 ……18
(6) 血漿蛋白結合率 ……18
6．代謝
(1) 代謝部位及び代謝経路 ……18
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 ……18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ……19
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 ……19
7．排泄 ……19
8．トランスポーターに関する情報 ……19
9．透析等による除去率 ……19
10．特定の背景を有する患者 ……19
11．その他 ……21

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 ……22
2．禁忌内容とその理由 ……22
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……22
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……22
5．重要な基本的注意とその理由 ……22
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 ……23
(2) 腎機能障害患者 ……24
(3) 肝機能障害患者 ……24
(4) 生殖能を有する者 ……24
(5) 妊婦 ……24
(6) 授乳婦 ……24
(7) 小児等 ……24
(8) 高齢者 ……25
7．相互作用
(1) 併用禁忌とその理由 ……25
(2) 併用注意とその理由 ……25
8．副作用
(1) 重大な副作用と初期症状 ……26
(2) その他の副作用 ……26

9．臨床検査結果に及ぼす影響……26
10．過量投与……27
11．適用上の注意……27
12．その他の注意
(1) 臨床使用に基づく情報……27
(2) 非臨床試験に基づく情報……27

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1．薬理試験
(1) 薬効薬理試験……28
(2) 安全性薬理試験……28
(3) その他の薬理試験……28
2．毒性試験
(1) 単回投与毒性試験……28
(2) 反復投与毒性試験……28
(3) 遺伝毒性試験……28
(4) がん原性試験……28
(5) 生殖発生毒性試験……28
(6) 局所刺激性試験……28
(7) その他の特殊毒性……28

Ⅹ：管理的事項に関する項目

1．規制区分……29
2．有効期間……29
3．包装状態での貯法……29
4．取扱い上の注意……29
5．患者向け資材……29
6．同一成分・同効薬……29
7．国際誕生年月日……29
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……29
9．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……30
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……30
11．再審査期間……30
12．投薬期間制限に関する情報……30
13．各種コード……30
14．保険給付上の注意……30

Ⅺ：文　　献

1．引用文献……31
2．その他の参考文献……31

Ⅻ：参考資料

1．主な外国での発売状況……32
2．海外における臨床支援情報……32

ⅩⅢ：備　　考

その他の関連資料……33

Ⅰ：概要に関する項目

1．開発の経緯

コデインは1832年M. Robiquetが、Gregory法により、あへんからモルヒネ製造時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によってコデインの C7、C8位を還元することにより合成された。1913年にA.Fraenkelにより鎮咳効果が確認され、以後、わが国ではリン酸塩として広く用いられている。

武田薬品工業株式会社でも1952年にリン酸ジヒドロコデインを発売した。

その後、販売名をジヒドロコデインリン酸塩散1%「タケダ」に変更して製造販売承認を受けた。

2016年10月に武田テバ薬品株式会社が武田薬品工業株式会社より製造販売承認を承継した。

2．製品の治療学的特性

(1) コデインリン酸塩水和物より強い鎮咳・鎮痛作用を示す。(「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(2) 腸管蠕動運動を抑制して止瀉作用を示す。(「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(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) 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。(再審査対象外)

なお、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、中毒性巨大結腸があらわれることがある。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3．製品の製剤学的特性

該当しない

4．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（医薬品リスク管理計画）	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

5．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6．RMPの概要

該当しない

Ⅱ：名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

ジヒドロコデインリン酸塩散1%「タケダ」

(2) 洋名

Dihydrocodeine Phosphate Powder

(3) 名称の由来

日本薬局方による。

2．一般名

(1) 和名（命名法）

ジヒドロコデインリン酸塩（JAN）

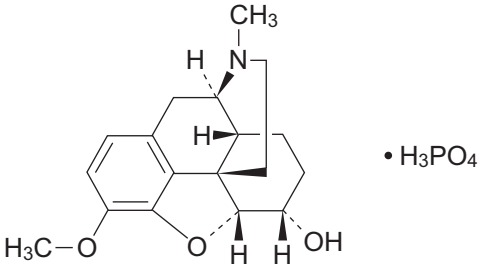
(2) 洋名（命名法）

Dihydrocodeine Phosphate（JAN）

(3) ステム（Stem）

不明

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：$C_{18}H_{23}NO_3$ ・ H_3PO_4

分子量：399.38

5．化学名（命名法）又は本質

(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、リン酸ヒドロコデイン

Ⅲ：有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

（日本薬局方）

(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。

（日本薬局方）

(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）

186～190℃（ジヒドロコデイン二酒石酸塩として）

（THE MERCK INDEX 14th Edition 2006, 538）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

ジヒドロコデインとして[1)]

中性領域　Log*P*（octanol/水）：1.33

酸性領域　Log*P*（octanol/水）：-1.01

(7) その他の主な示性値

pH：本品1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.0～5.0である。

（日本薬局方）

旋光度：$[\alpha]_D^{25}$：-72～-75（c＝1 in H_2O）（ジヒドコロデイン二酒石酸塩として）

（THE MERCK INDEX 14th Edition 2006, 538）

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。

（日本薬局方）

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ジヒドロコデインリン酸塩」確認試験による。

定量法

日局「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

散

(2) 製剤の外観及び性状

白色～帯黄白色の結晶又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	ジヒドロコデインリン酸塩散1%「タケダ」
有効成分	1g 中：ジヒドロコデインリン酸塩　10mg
添 加 剤	乳糖水和物

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

5．混入する可能性のある夾雑物

コデイン、モルヒネ

（第十七改正日本薬局方解説書　2016, C-2180　廣川書店）

6．製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

（保存条件：室温、保存形態：ガラス瓶）

項　　目	イニシャル	12カ月	36カ月	66カ月
外　　観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
残存率（%）	100	100.8	99.3	99.6

3ロット平均

（武田薬品・品質保証部）

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9．溶出性

日局「ジヒドロコデインリン酸塩散１％」溶出性による。

10．容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

散１％：500g

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリエチレン袋、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない（再審査対象外）

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

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

コデインリン酸塩水和物、モルヒネ塩酸塩水和物　等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

コデインと同じく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。

鎮痛、鎮咳作用はコデインより強く、臨床的には主として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。

（第十七改正日本薬局方解説書　2016, C-2181　廣川書店）

（参考） モルヒネ塩酸塩水和物

オピオイド受容体のうち、主としてμ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、δ及びκ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高めるので、強い止瀉作用を示す。

（第十七改正日本薬局方解説書　2016, C-5579　廣川書店）

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）鎮咳作用

①犬及び猫での検討

静注による咳嗽犬法及び咳嗽猫法での50％鎮咳用量は下記のとおりであった。

■鎮咳作用

試験法 / 薬物名	50％鎮咳用量(mg/kg)			
	咳嗽犬	効力比＊	咳嗽猫	効力比＊
コデインリン酸塩水和物	3.76	1	2.53	1
ジヒドロコデインリン酸塩	2.52	1.4	2.10	1.1
モルヒネ塩酸塩水和物	0.41	8.6	0.25	9.4

＊：塩基の値に換算し、コデインの効力を1とした場合

（熊谷　洋監修：臨床薬理学大系第6巻　1969, 288　中山書店）

②モルヒネ依存ラットでの検討

7日間モルヒネを混ぜた餌で飼育したラットと対照ラットの静注による電気刺激で咳を起こさせたときの50％鎮咳用量は下記のとおりであった[2)]。

■鎮咳作用

	モルヒネ	ジヒドロコデイン	デキストロメトルファン	ノスカピン
対照ラット	0.24	0.42	1.67	0.88
依存ラット	0.58	1.03	4.08	1.99

ED_{50} (mg/kg) はLitchfieldとWilcoxonの方法より求めた。n=32～36

2）鎮痛作用

①猫での検討

猫の尾に圧力を加えたときの疼痛反応を抑制する最少有効量（筋注）は下記のとおりであった[3)]。

■鎮痛作用

薬　物　名	動　物　数	最少有効量(mg/kg)＊
コデイン塩酸塩	40	8.0
ジヒドロコデイン酒石酸塩	45	7.2

＊：猫の疼痛反応を生じるに必要な尾に加える圧力が、最少4～5匹で増加する時の用量

②酢酸誘発腹痛ラットでの検討

酢酸10mg/kgを腹腔内投与して生じる腹痛を50％抑制する用量（経口投与）は下記のとおりであった[4)]。

■鎮痛作用

メフェナム酸	アスピリン	ジヒドロコデイン酒石酸塩	アセトアミノフェン
16.3	82.8	4.4	213.0

mg/kg、n=10

③腸管運動抑制作用

ウサギの便排泄を抑制する最少有効量は下記のとおりであった[3, 5)]。

薬　物　名	動　物　数	最少有効量(mg/kg)＊
コデイン塩酸塩[3)]	10	16.0
ジヒドロコデイン酒石酸塩[3)]	10	5.8
モルヒネ塩酸塩水和物[5)]	10	6.0

＊：ウサギに薬剤を皮下注射し、3時間後までの糞便排泄量の減少度により測定した。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

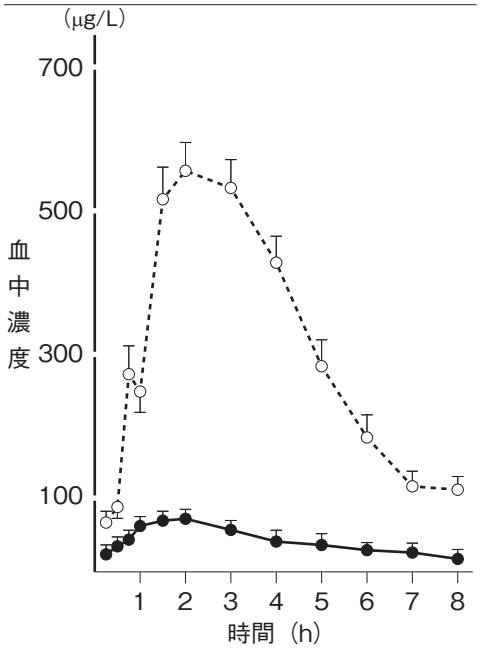
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与での検討

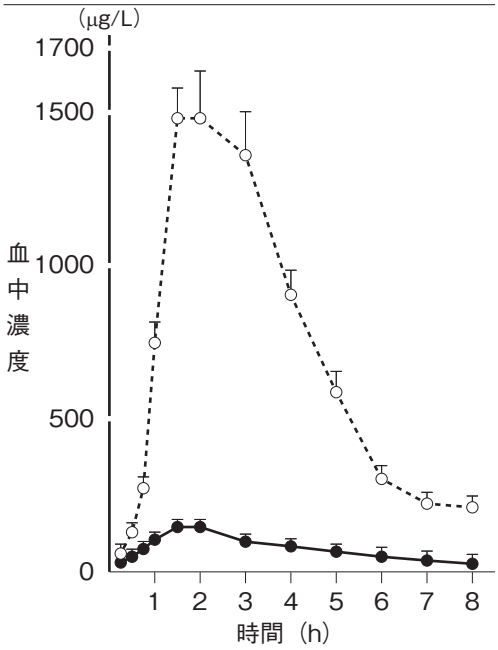
〔海外データ〕

健康成人7例（年齢：21～23歳）にジヒドロコデイン酒石酸塩30mg及び60mgを単回経口投与したときの未変化体と酸代謝物の血中濃度の推移は下記のとおりであった[6)]。

■30mg投与時の血中濃度の推移



■60mg投与時の血中濃度の推移



●ジヒドロコデイン ○代謝物 mean±SE、n=7

■未変化体のパラメータ

投与量	T_{max} (h)	C_{max} (μg/L)	AUC (μg・h/L)
30mg	1.60±0.12	71.8±11.8	331±26
60mg	1.82±0.11	146±20.7	574±47

mean±SE、n=7

■代謝物のパラメータ

投与量	T_{max} (h)	C_{max} (μg/L)	AUC (μg・h/L)
30mg	1.76±0.12	563±38.5	2,872±149
60mg	1.98±0.15	1,476±152	6,277±311

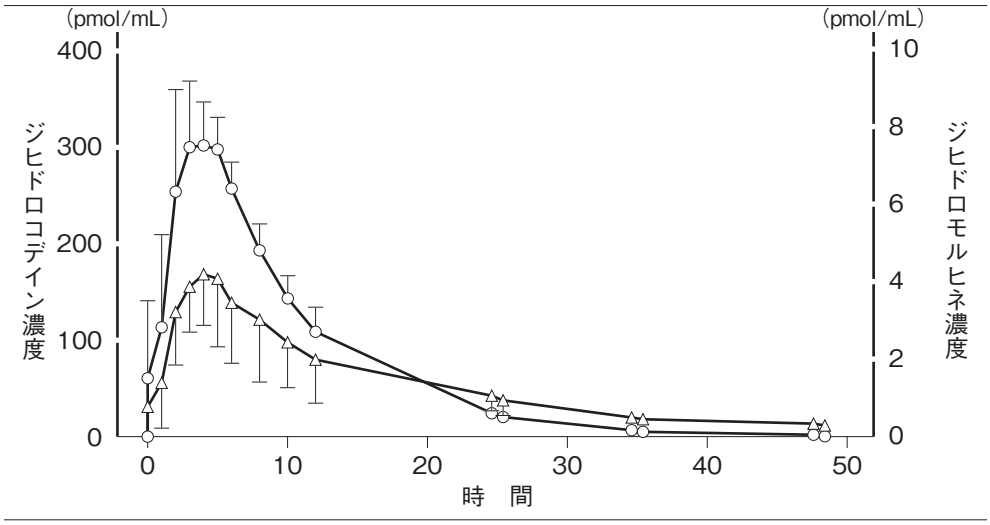
mean±SE、n=7

2）反復投与での検討

〔海外データ〕

CYP2D6の代謝機能が高い健康成人12例（年齢：23～40歳）を対象に、初回ジヒドロコデイン酒石酸塩60mgを単回経口投与し、その60時間後より、1回60mgを1日2回3日間経口投与、続けて1回90mg、120mgを同様に1日2回3日間経口投与したときのジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ血中濃度の推移は下記のとおりであった[7)]。

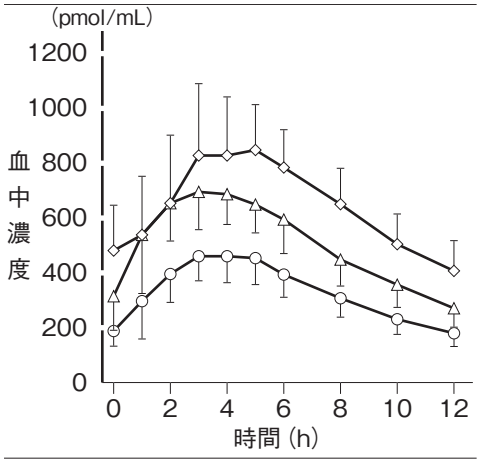
■単回投与時の血中濃度の推移



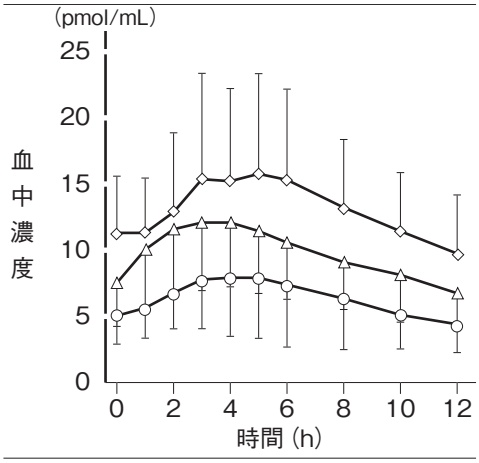
○ ジヒドロコデイン △ ジヒドロモルヒネ　mean±SD、n＝12

■3日間連続投与時の血中濃度の推移（最終投与時）

ジヒドロコデイン



ジヒドロモルヒネ



○ 60mg △ 90mg ◇ 120mg mean±SD、n＝12

3）特定の背景を有する患者

下記については、「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項（19ページ）参照

・高齢者と若年者との比較

・代謝機能正常者と代謝機能低下者との比較

(3) 中毒域

〔海外データ〕

4例の中毒死の死亡時の血中濃度は0.8～720μg/mLであった[8)]。

(4) 食事・併用薬の影響

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

〔海外データ〕

健康成人7例（年齢：21～23歳）にジヒドロコデイン酒石酸塩30mg及び60mgを単回経口投与したときの吸収速度定数は、それぞれ$1.57 \pm 0.18h^{-1}$、$1.50 \pm 0.16h^{-1}$であった（mean ± SE）[6)]。

(3) 消失速度定数

〔海外データ〕

ジヒドロコデイン酒石酸塩を健康成人に25mg（24例）、30mg（7例）及び50mg（24例）に静注したときの消失速度定数は、それぞれ$0.71 \pm 0.15h^{-1}$、$0.67 \pm 0.09h^{-1}$、$0.36 \pm 0.04h^{-1}$であった（mean ± SE）[6)]。

(4) クリアランス

〔海外データ〕

CYP2D6の代謝機能が高い健康成人12例（年齢：23～40歳）を対象に、初回ジヒドロコデイン酒石酸塩60mgを単回経口投与し、その60時間後より、1回60mgを1日2回3日間経口投与、続けて1回90mg、120mgを同様に1日2回3日間経口投与したときのジヒドロコデインのクリアランスは下記のとおりであった[7)]。

■クリアランス（mL/min）

	クリアランス	代謝クリアランス DHC→DHC-G	代謝クリアランス DHC→DHM	腎クリアランス
60mg単回投与	658 (607～709)	327 (289～365)	36 (29～43)	155 (133～177)
60mg連続投与	683 (592～774)	408 (335～482)	46 (35～56)	162 (144～181)
90mg連続投与	667 (594～740)	390 (317～463)	43 (32～54)	143 (117～168)
120mg連続投与	705 (603～806)	423 (371～474)	45 (37～54)	163 (136～191)

mean（95%CI）、DHC：ジヒドロコデイン、DHC-G：グルクロン酸抱合体、DHM：ジヒドロモルヒネ

(5) 分布容積

〔海外データ〕

ジヒドロコデイン酒石酸塩を健康成人に25mg（24例）、30mg（7例）及び50mg（24例）に静注したときの分布容積は、1.11±0.35L/kg、1.28±0.13L/kg、1.07±0.61L/kgであった（mean±SE）[6)]。

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4．吸収

〔海外データ〕

健康成人7例（年齢：21～23歳）にジヒドロコデイン酒石酸塩30mg及び60mgを単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは、それぞれ20.6％、19.7％であった[6)]。

Ⅶ－7　排泄の項参照

5．分布

(1) 血液－脳関門通過性

〔海外データ〕

剖検した2例での延髄でのジヒドロコデインの濃度は188ng/g、4,800ng/gであり、小脳での濃度は210ng/g、5,500ng/gであった[9)]。

〔海外データ〕

剖検した1例の大脳からジヒドロコデイン802ng/g、ノルジヒドロコデイン1,369ng/gは検出されたが、ジヒドロコデイン-6-グルクロン酸抱合体は検出されなかった[10)]。

(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

剖検した1例での肝臓及び腎臓中の濃度は下記のとおりであった[10)]。

■肝臓及び腎臓での組織内濃度（ng/g）

	ジヒドロコデイン	ジヒドロコデイン-6-グルクロン酸抱合体	ジヒドロモルヒネ	ジヒドロモルヒネ-6-グルクロン酸抱合体	ノルジヒドロコデイン
肝臓	1282	1955	—	—	364
腎臓	10,557	27,609	2,080	1,330	4,938

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

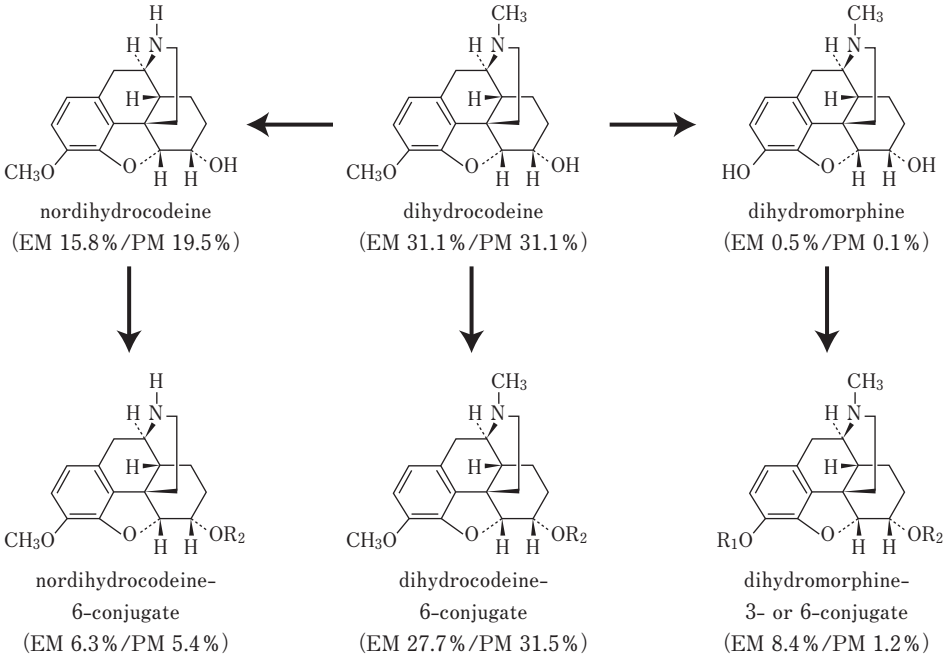
6．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〔海外データ〕

ジヒドロコデイン酒石酸塩60mg投与後の尿中代謝物から下記の代謝経路が推定された[11]。

■ジヒドロコデインの推定代謝経路



EM：代謝機能正常者（Extensive metabolizers of sparteine）
PM：代謝機能低下者（Poor metabolizers of sparteine）
%は尿中排泄率

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

〔海外データ〕

ジヒドロコデインの*O*-脱メチル化によるジヒドロモルヒネへの代謝にはCYP2D6が触媒している[11]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

〔海外データ〕

静注時と経口投与時のジヒドロコデインとその酸代謝物の血中濃度から初回通過効果を受ける[6]。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

〔海外データ〕

代謝物ジヒドロモルヒネは活性を示す[7]。

存在比率は「Ⅶ．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

7．排泄

〔海外データ〕

代謝機能正常者（Extensive metabolizers of sparteine）6例及び代謝機能低下者（Poor metabolizers of sparteine）6例にジヒドロコデイン酒石酸塩60mgを経口投与した時の投与25時間後までのジヒドロコデイン及び代謝物の尿中総排泄率は代謝機能正常者で89.8±14.1％、代謝機能低下者で88.9±12.0％であった[11)]。

8．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9．透析等による除去率

該当資料なし

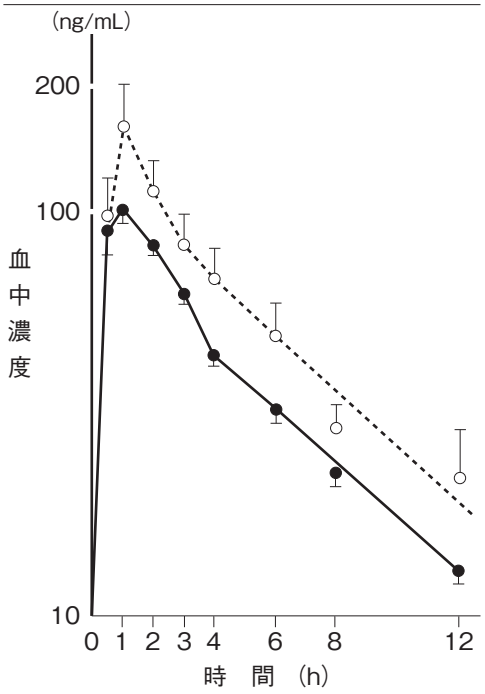
10．特定の背景を有する患者

(1) 高齢者と若年者との比較

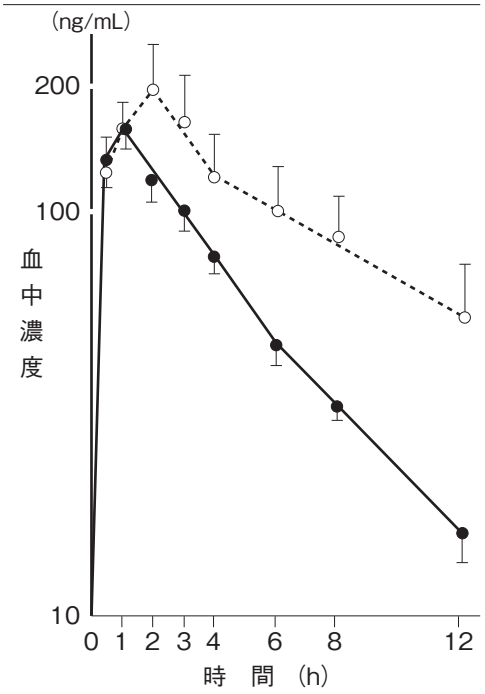
〔海外データ〕

高齢者（年齢：80.5歳、クレアチニンクリアランス：61.9mL/min）8例と若年者（年齢：23.6歳、クレアチニンクリアランス：134mL/min）8例を対象に1日目にジヒドロコデイン30mgを単回経口投与し、2日目からジヒドロコデイン30mgを1日4回3日間経口投与した時の血中濃度の推移は下記のとおりであった[12)]。

■単回投与時の血中濃度の推移



■反復投与時の血中濃度の推移（最終投与後）



○高齢者　●若年者　　mean±SE、n=8

■単回投与時のパラメータ

高　齢　者			若　年　者		
C_{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)	$t_{1/2z}$ (h)
161±97	834±435	4.9±1.6	106±21	572±72	4.3±1.3

■反復投与時のパラメータ（最終投与）

高　齢　者			若　年　者		
C_{max}(ng/mL)	AUC(ng・h/mL)	$t_{1/2z}$(h)	C_{max}(ng/mL)	AUC(ng・h/mL)	$t_{1/2z}$(h)
198.6±154.8	1885±1678	6.4±2.7	174±53	838±134	4.0±1.5

mean±SE

(2) 代謝機能正常者と代謝機能低下者との比較

〔海外データ〕

代謝機能正常者（Extensive metabolizers of sparteine）6例及び代謝機能低下者（Poor metabolizers of sparteine）6例にジヒドロコデイン酒石酸塩60mgを経口投与した時のジヒドロモルヒネの速度論的パラメータは下記のとおりである[11)]。

■ジヒドロモルヒネのパラメータ

	C_{max} (nmol/L)	AUC (nmol・h/L)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
代謝機能正常者	12.4±6.5	75.5±42.9	1.0±0.4	8.1*
代謝機能低下者	1.4±0.7	10.3±6.1	1.3±0.7	9.2*

mean±SD、*：Harmonic mean

11. その他

該当しない

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。］

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

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。

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。

(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。

(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。

(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。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。

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。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。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[13) 14)]。

(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。

(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	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

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、レバロルファン等）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。
- 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[15-17]。

(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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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

マウスの経口投与による LD_{50} は液量 5mL/kg で投与時は 500mg/kg、液量 20mL/kg で投与時は 390mg/kg であった[18)]。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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：劇薬

有効成分：劇薬、麻薬

2．有効期間

有効期間：66ヵ月

3．包装状態での貯法

室温保存

4．取扱い上の注意

設定されていない

5．患者向け資材

・患者向医薬品ガイド：有り

・くすりのしおり：有り

6．同一成分・同効薬

同一成分薬

ジヒドロコデインリン酸塩「タケダ」原末

ジヒドロコデインリン酸塩散10%「タケダ」　等

同 効 薬

コデインリン酸塩水和物　等

7．国際誕生年月日

不明

8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	販売名	製造販売承認年月日 (承認番号)	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧名称				
販　売 開　始	リン酸ジヒドロコデイン 100 倍散 「タケダ」	1985 年 12 月 26 日 ((60AM) 6442)	1959 年 3 月 1 日	1959 年 2 月 25 日
販売名 変　更	リン酸ジヒドロコデイン散 1% 「タケダ」	2001 年 12 月 12 日 (21300AMZ00823)	2002 年 10 月 1 日	—
現名称				
販売名 変　更	ジヒドロコデインリン酸塩散 1% 「タケダ」	2009 年 3 月 10 日 (22100AMX00484)	2009 年 11 月 13 日	—
製造販売 承認承継	〃	〃	〃	2016 年 10 月 1 日

9．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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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

13. 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 (YJ コード)	レセプト電算コード
ジヒドココデインリン酸塩散 1% 「タケダ」	103925209	2242002B2275 (2242002B2275)	620392509

14. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅺ：文　　献

１．引用文献

1）Gulaboski R,et al.: Anal Biochem.　2007 ; **361** : 236（PMID : 17178092）

2）Kamei J,et al.: Pharmacol Biochem Behav.　1989 ; **34** : 595（PMID : 2637700）

3）Eddy NB: J.Pharmacol Exp Ther.　1934 ; **51** : 35

4）Sewell RDE,et al.: Arch Int Pharmacodyn.　1984 ; **268** : 325（PMID : 6732369）

5）Eddy NB: J Pharmacol Exp Ther.　1932 ; **45** : 339

6）Rowell FJ,et al.: Eur J Clin Pharmacol.　1983 ; **25** : 419（PMID : 6628531）

7）Ammon S,et al.: Br J Clin Pharmacol.　1999 ; **48** : 317（PMID : 10510141）

8）Peat MA,et al.: Forensic Sci.　1977 ; **9** : 21（PMID : 838412）

9）Stimpfl T,et al.: Forensic Sci Int.　2007 ; **170** : 179（PMID : 17629644）

10）Skopp G,et al.: Forensic Sci Int.　1998 ; **95** : 99（PMID : 9722974）

11）Fromm MF,et al.: Clin Pharmacol Ther.　1995 ; **58** : 374（PMID : 7586928）

12）Davies KN,et al.: Eur J Clin Pharmacol.　1989 ; **37** : 375（PMID : 2598969）

13）Koren G,et al.: Lancet.　2006 ; **368**(9536) : 704（PMID : 16920476）

14）Madadi P,et al.: Clin Pharmacol Ther.　2009 ; **85**(1) : 31（PMID : 18719619）

15）Ciszkowski C,et al.: N Engl J Med.　2009 ; **361**(8) : 827（PMID : 19692698）

16）Kelly LE,et al.: Pediatrics.　2012 ; **129**(5) : e1343（PMID : 22492761）

17）Voronov P,et al.: Pediatric Anesthesia.　2007 ; **17**(7) : 684（PMID : 17564651）

18）Tsuzuki O,et al.: Chem Phar Bull.　1982 ; **30** : 1892（PMID : 7116521）

２．その他の参考文献

該当しない

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米国等で販売されている。

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

特になし