

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。—

使用上の注意改訂のお知らせ

2013年4月
吉田製薬株式会社
東京都中野区中央 5-1-10

鎮咳剤

リン酸コデイン錠5mg「マイラン」

日本薬局方コデインリン酸塩錠

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。 平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、標記製品につきまして、平成25年3月26日付薬食安発0326第1号に基づき、**使用上の注意**を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

なお、本品は平成24年12月末日をもちまして販売を中止しております。

謹白

—記—

1. 改訂内容（改訂箇所抜粋 薬食安（指示）による追記・改訂：____部）

改訂後	改訂前
<p>3. 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。 併用注意(併用に注意すること) (省略)</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)～(3) (省略) (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。〔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、母乳中のモルヒネ濃度が高くなるおそれがある。〕</p> <p>10. 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>	<p>3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること) (省略)</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)～(3) (省略) (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。〔母乳への移行により、乳児でモルヒネ中毒が生じたとの報告がある。〕</p> <p>新設</p>

2. 改訂理由

○薬食安（指示）（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）に基づく改訂

欧米のコデインの添付文書では、CYP2D6 Ultra-rapid Metabolizer では代謝産物であるモルヒネが蓄積しやすく、呼吸抑制等の発現リスクが高い旨の注意喚起が以前より記載されていますが、国内のコデインの添付文書では、現行 CYP2D6 Ultra-rapid Metabolizer に関する明確な記載はありませんでした。

PMDA において専門委員の意見も踏まえた調査の結果、CYP2D6 Ultra-rapid Metabolizer では、コデインの投与によりモルヒネが過量投与となるおそれがあることから、欧米の添付文書と同様、国内の添付文書でも CYP2D6 Ultra-rapid Metabolizer に関する注意喚起を行うことになりました。本改訂は、コデイン及びジヒドロコデイン含有製剤共通の改訂(クラスラベリング)によるものです。

以上

今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No. 218（2013年4月）に掲載される予定です。

次ページ以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、ご参照ください。

【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. 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕
3. 重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕
4. 慢性肺炎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。〕
5. 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。〕
6. 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
7. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
8. 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。〕

【使用上の注意】

1. 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（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (11) 新生児、乳児（「7. 小児等への投与」の項参照）
- (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕
- (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕
- (14) 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。〕
- (15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕
- (16) 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。〕
- (17) 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. 重要な基本的注意

- (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。（「4. 副作用」の項参照）
- (2) 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。

3. 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。

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 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。

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を増強させることがある。	機序は不明である。
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する。

4. 副作用

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。

(1) 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。

(2) 重大な副作用（類薬）

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 [※]	発疹、そう痒感	
その他	排尿障害	

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 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。〕

6. 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。〔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) 外国において、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。〔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、母乳中のモルヒネ濃度が高くなるおそれがある。〕

7. 小児等への投与

新生児、乳児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。〔呼吸抑制の感受性が高い。〕

8. 過量投与

徴候、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。

処置：過量投与时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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. 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。