

使用上の注意改訂のお知らせ

発売元 健栄製薬株式会社
 大阪市中央区伏見町2丁目5番8号
 製造販売元 東洋製薬化成株式会社
 大阪市鶴見区鶴見2丁目5番4号

鎮咳剤

日本薬局方

劇薬

シロロデンリ酸塩散1%

リン酸ジヒドロコデイン散1%〔ハチ〕

このたび、標記製品につきまして「使用上の注意」を改訂致しますのでお知らせ申し上げます。
 今後のご使用に際しましてご参照下さいますようお願い申し上げます。
 なお、使用上の注意を改訂した製品がお手元に届くまでには、流通在庫の関係から若干の日数を必要と致しますので、ご了承下さいますようお願い申し上げます。

■改訂内容（薬食安通知：波線部 自主改訂：下線部）

改訂後	改訂前								
<p>3. 相互作用 <u>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。</u> 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <tr> <td>薬剤名等</td> <td>臨床症状・措置方法・機序等</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(省略) 変更なし</td> </tr> </table> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)～(3) (省略) 変更なし (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。<u>〔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。〕^{1,2)}</u></p> <p>9. その他の注意 <u>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。^{3~5)}</u></p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	(省略) 変更なし		<p>3. 相互作用 (記載なし)</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <tr> <td>薬剤名等</td> <td>臨床症状・措置方法・機序等</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(省略)</td> </tr> </table> <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。<u>〔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が生じたとの報告がある。〕</u></p> <p>(記載なし)</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	(省略)	
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等								
(省略) 変更なし									
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等								
(省略)									

■改訂理由

○薬食安通知：平成 25 年 3 月 26 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂

コデインは肝代謝酵素であるチトクロム P450 2D6 (CYP2D6) によりモルヒネに変換され、鎮痛作用を発揮しますが、CYP2D6 の活性が過剰である Ultra-rapid Metabolizer では、コデインからモルヒネへの代謝速度が速く、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ります。

欧米のコデインの添付文書では、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記載されており、今回、欧米の添付文書と同様に国内のコデインの添付文書にも「CYP2D6 遺伝子多型に関する注意喚起」を追記することになり、ジヒドロコデインも同様にジヒドロモルヒネが過量投与となるおそれがあることから、「CYP2D6 遺伝子多型に関する注意喚起」を追記することになりました。

改訂箇所は以下の通りです。

- ・「**相互作用**」の項に「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。」を追記しました。
- ・「**妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項の (4) を「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。〕」に改訂しました。

- ・「**その他の注意**」の項を新設し、「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。」を追記しました。

その他「**主要文献**」の項を新設し、今回の改訂に関する文献を引用文献として追記しました。

- 1) Koren G. et al. :Lancet, **368**:704, 2006
- 2) Madadi P. et al. :Clin. Pharmacol. Ther., **85**(1):31, 2009
- 3) Ciszkowski C. et al. :N. Engl. J. Med., **361**:827, 2009
- 4) Kelly LE. et al. :Pediatrics, **129**:e1343, 2012
- 5) Voronov P. et al. :Pediatric Anesthesia, **17**:684, 2007

○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 に掲載される予定です。

【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。〕
- (5) 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（「高齢者への投与」の項参照）
- (11) 新生児、乳児（「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) 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。〕
- (16) 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。〕
- (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。
（「重大な副作用」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・機序等
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	相加的抑制作用により、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。
クマリン系抗凝血剤	クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。
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。

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。

(2) 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

	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、痒痒感等
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。

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。〔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。〕^{1,2)}

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

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。

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。

9. 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。^{3~5)}