

使用上の注意改訂のお知らせ

鎮咳去痰剤

セキコデ配合シロップ

ジヒドロコデインリン酸塩・エフェドリン塩酸塩・塩化アンモニウムシロップ

鎮咳剤

ニチコデ配合散

製造販売元 日 医 工 株 式 会 社

富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

この度、上記製品につきまして「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

<セキコデ配合シロップ 改訂内容>

(：平成 29 年 7 月 4 日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（薬生安発 0704 第 1 号）による改訂， ：削除)

改 訂 後	現 行
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(11)： 現行どおり (12)～(21)： 項番号の繰り上げのみ</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(11)： 略 (12) <u>新生児，乳児（「小児等への投与」の項参照）</u> (13)～(22)： 略</p>
<p>2. 重要な基本的注意 (1) 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合は、本剤が適当でないと考えられるので、投与を中止すること。 なお、<u>12 歳以上の小児に投与する場合には、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。</u> (2) <u>重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12 歳未満の小児には投与しないこと（「小児等への投与」の項参照）。</u> (3) <u>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。</u> (4)～(6)： 項番号の繰り下げのみ</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1) 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合は、本剤が適当でないと考えられるので、投与を中止すること。 なお、小児に投与する場合には、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。 (2)～(4)： 略 ← 記載なし</p>

改訂後	現 行
7. 小児等への投与 <u>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。]</u>	7. 小児等への投与 <u>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。]</u>

<ニチコデ配合散 改訂内容>

(: 平成29年7月4日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課課長通知(薬生安発0704第1号)による改訂, : 自主改訂, : 削除)

改訂後	現 行																
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)～(9) : 現行どおり (10) 高齢者、衰弱者〔高齢者、衰弱者は代謝・排泄機能が低下しているため、副作用が発現するおそれがある。(「高齢者への投与」の項参照)] (11)～(13) : 現行どおり	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)～(9) : 略 (10) <u>乳児、高齢者、衰弱者〔新生児、乳児は代謝が不十分であり、高齢者、衰弱者は代謝・排泄機能が低下しているため、副作用が発現するおそれがある。(「高齢者への投与」、「小児等への投与」の項参照)]</u> (11)～(13) : 略																
2. 重要な基本的注意 (1) : 現行どおり (2) <u>重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがある</u> ので、 <u>12歳未満の小児には投与しないこと。</u> (「小児等への投与」の項参照) (3) <u>重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある</u> ので、 <u>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。</u> (4)～(5) : 項番号の繰り下げのみ	2. 重要な基本的注意 (1)～(3) : 略 ← 記載なし																
4. 副作用 (1) 重大な副作用 (頻度不明) 1) 無顆粒球症、再生不良性貧血 無顆粒球症、再生不良性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。 2) 呼吸抑制 <u>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。</u> <u>なお、ジヒドロコデインリン酸塩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。</u> (2) その他の副作用 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="text-align: center;">頻度不明</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">現行どおり</td> </tr> <tr> <td>呼吸循環器系</td> <td>心悸亢進、血圧変動</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">現行どおり</td> </tr> </table>		頻度不明		現行どおり	呼吸循環器系	心悸亢進、血圧変動		現行どおり	4. 副作用 (1) 重大な副作用 (頻度不明) 無顆粒球症、再生不良性貧血 無顆粒球症、再生不良性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。 ← その他の副作用の項から移動 (2) その他の副作用 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="text-align: center;">頻度不明</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>呼吸循環器系</td> <td><u>呼吸抑制</u>、心悸亢進、血圧変動</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">略</td> </tr> </table>		頻度不明		略	呼吸循環器系	<u>呼吸抑制</u> 、心悸亢進、血圧変動		略
	頻度不明																
	現行どおり																
呼吸循環器系	心悸亢進、血圧変動																
	現行どおり																
	頻度不明																
	略																
呼吸循環器系	<u>呼吸抑制</u> 、心悸亢進、血圧変動																
	略																
7. 小児等への投与 <u>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。]</u>	7. 小児等への投与 <u>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。]</u>																

*改訂内容につきましてはDSU No.261に掲載の予定です。

<改訂理由>

- 2017年4月、米国食品医薬品局（以下、FDA）は、コデインリン酸塩水和物及びジヒドロコデインリン酸塩（以下、コデイン類）による小児の呼吸抑制の報告が集積されていることから、コデイン類含有製剤について、添付文書の **Contraindication** に12歳未満の患者への使用を追記し、また、**Warnings** に12～18歳の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、重篤な肺疾患等を有する患者への使用は推奨しない旨の記載を追記することを勧告しました。

上記のFDAの措置を受けて、日本においても国内における18歳以下のコデイン類含有製剤の使用患者での呼吸抑制等のモルヒネ等中毒関連症例に係る重篤な副作用報告の確認が行われ、その結果、これまでに4例（医療用医薬品で2例、一般用医薬品で2例であり、いずれも12歳未満）の報告が認められました。これらの状況を踏まえて検討が行われた結果、国内においても12歳未満の小児に対しコデイン類含有製剤を将来的に「禁忌」とする方針*が示され、その前段階として今回、「重要な基本的注意」ならびに「小児等への投与」の項の改訂を行い、12歳未満の小児に投与しない旨を追記いたしました。

- 上記のFDAの措置において、肥満や睡眠時無呼吸症、重篤な肺疾患を有する18歳未満の患者において重篤な呼吸障害のリスク増加により使用しない旨を新たな警告として追記したことから、国内においてもこれらの患者についての注意喚起を「重要な基本的注意」の項に追記いたしました。

※今回速やかに「禁忌」とならなかった背景には、モルヒネ等の中毒を起こす遺伝子多型（Ultra-rapid metabolizers）の潜在率が欧米に比して日本では少ないことがあります。

【ニチコデ配合散のみ】

- 従来より「その他の注意」の項において「呼吸抑制」について注意喚起を行って参りましたが、上記のFDAの措置を受け、「副作用」の「重大な副作用」の項に呼吸抑制についての注意事項を記載し、いっそうの注意喚起を行うことといたしました。また、「その他の注意」の項に記載して参りました呼吸抑制についての注意事項につきましては、削除いたしました。

なお、改訂後の添付文書は日医工株式会社ホームページ

http://www.nichiiko.co.jp/medicine/medicine_m_seihin.html

及び医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> に掲載いたします。

**コデインリン酸塩又はジヒドロコデインリン酸塩含有製剤
適正使用に関するお願い**

2017年7月

平成29年度第3回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会¹での審議結果を踏まえ、呼吸抑制のリスク低減のため、予防的な対応として、原則、12歳未満の小児等には投与しない旨の注意喚起を行います（下記参照）。また、今後12歳未満の小児用量を有する製剤では当該用量を削除する承認事項一部変更承認申請を行い、承認後、平成31年中を目処に、禁忌とする使用上の注意の改訂を行う予定です。

最新の添付文書等を十分確認の上、ご使用いただくようお願いいたします。

- ① **12歳未満の小児には投与しないでください***
- 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には投与しないでください**

※ ①につきましては、当面、重要な基本的注意の項において注意喚起しますが、平成31年中を目処に禁忌とする使用上の注意の改訂を実施する予定です。

¹ 厚生労働省 HP (資料 3-1～3-4 参照) : <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000168841.html>