

鎮咳剤

劇薬

日本薬局方 コデインリン酸塩散 1% リン酸コデイン散 1%「メタル」

1% Codeine Phosphate Powder

貯法：室温保存、気密容器
使用期限：外箱に表示
規制区分：劇薬

承認番号	21700AMZ00602
薬価収載	薬価基準収載
販売開始	2005年6月

【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) 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。]

【組成・性状】

組成	有効成分	本品 1g中に日局 コデインリン酸塩水和物10mgを含む。
	添加物	乳糖水和物
製剤の性状		本品は白色の粉末である。

【効能・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

【用法・用量】

通常、成人には、1回2g、1日6gを経口投与する。
(コデインリン酸塩水和物として、1回20mg、1日60mg)
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【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) 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。]

2. 重要な基本的注意

- ** (1) 重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるため、12歳未満の小児には投与しないこと (「7.小児等への投与」の項参照)。
 - ** (2) 重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるため、18歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛には使用しないこと。
 - ** (3) 重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるため、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。
- (4) 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)
 - (5) 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する。
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を増強させることがある。	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** (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、レバロルファン等）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）（頻度不明）

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 ^{注)}	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。

5. **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。]

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か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) 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。]^{1), 2)}

* 7. **小児等への投与**

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。]

8. **過量投与**

- (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、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮腫、皮膚冷感等を起こすことがある。
- (2) **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), 4), 5)}

【薬物動態】

- * 経口投与後0.5～2時間で最高血漿中濃度に達し、バイオアベイラビリティは約50%で、2.9時間の半減期で血漿中より消失する。分布容積は2.6L/kg、全身クリアランスは11mL/min/kg、血漿タンパク結合率は7%である。通常の治療量投与において、最高血中濃度は100～340ng/mLである。投与量の30～40%はグルクロニドとして、7～9%がノルコデイン、4～13%がモルヒネとして尿中に排出され、未変化体の排泄はほとんど認められない。⁶⁾

【薬効薬理】

- * * 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、縮腫、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。コデインの鎮痛、鎮咳作用はモルヒネより弱く、依存性形成も軽度である。鎮咳薬として用いることが多く、麻薬性中枢性鎮咳薬に分類される。⁶⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

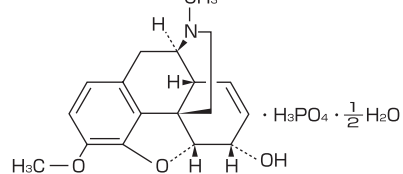
一般名：コデインリン酸塩水和物

(Codeine Phosphate Hydrate)

化学名：(5R, 6S)-4, 5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7, 8-didehydromorphinan-6-ol monophosphate hemihydrate

分子式：C₁₈H₂₁NO₃ · H₃PO₄ · ½ H₂O

構造式：



分子量：406.37

性状：本品は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水又は酢酸（100）に溶けやすく、メタノール又はエタノール（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1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.0～5.0である。本品は光によって変化する。

【包装】

500g

【主要文献】

- * 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

【文献請求先】

中北薬品株式会社 製薬工場事業部
〒496-0016 愛知県津島市白浜町字番場52-1
TEL 0567-32-1431
FAX 0567-32-2961



製造販売元

中北薬品株式会社
愛知県津島市白浜町字番場52-1