

使用上の注意改訂のお知らせ

2019年7月
丸石製薬株式会社

慢性疼痛・抜歯後疼痛治療剤
劇薬、処方箋医薬品[※]

トアラセット[®]配合錠「マルイシ」
TOARASET[®] Combination Tablets “Maruishi”
トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン配合錠

◎登録商標

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

鎮咳剤
劇薬

リン酸コデイン散1%〈ハチ〉
コデインリン酸塩散1%「マルイシ」

日本薬局方 コデインリン酸塩散1%

リン酸ジヒドロコデイン散1%〈ハチ〉
ジヒドロコデインリン酸塩散1%「マルイシ」

日本薬局方 ジヒドロコデインリン酸塩散1%

この度、標記の弊社製品につきまして、「使用上の注意」を改訂いた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、以下の内容をご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社まで速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂の概要

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）に基づき、「重要な基本的注意」の一部記載内容を「禁忌」の項に移行しました。さらに、コデインリン酸塩散、リン酸コデイン散、ジヒドロコデインリン酸塩散及びリン酸ジヒドロコデイン散の「相互作用」の「併用注意」の項に、アルコール依存症飲酒量低減薬のナルメフェン塩酸塩水和物を追記しました。

2. 改訂内容

トアラセット配合錠「マルイシ」

改訂後	改訂前
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 12歳未満の小児〔「7. 小児等への投与」の項参照〕 (2) ～ (11) 〈省略（改訂前の(1)～(10)を繰下げ）〉	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) ～ (10) 〈省略〉
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1) ～ (7) 〈省略〉 (8) 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。	【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1) ～ (7) 〈省略〉 (8) 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。（「7. 小児等への投与」の項参照） (9) 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。

_____部：追記箇所 _____部：削除箇所

リン酸コデイン散1%〈ハチ〉、リン酸ジヒドロコデイン散1%〈ハチ〉

改訂後			改訂前																								
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) 重篤な呼吸抑制のある患者 〔呼吸抑制を増強する。〕</p> <p>(2) <u>12歳未満の小児（「7. 小児等への投与」の項参照）</u></p> <p>(3) <u>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。〕</u></p> <p>(4) ～ (10) 〈省略（改訂前の（2）～（8）を繰下げ）〉</p>			<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) 重篤な呼吸抑制のある患者 〔呼吸抑制を増強する。〕</p> <p>(2) ～ (8) 〈省略〉</p>																								
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) ～ (3) 〈省略（改訂前の（3）～（5）を繰上げ）〉</p>			<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) <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>。 …〔「7. 小児等への投与」の項参照〕</p> <p>(2) <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</u>。 …</p> <p>(3) ～ (5) 〈省略〉</p>																								
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td><u>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。</u></td> <td><u>相加的に中枢神経抑 制作用が増強され る。</u></td> </tr> <tr> <td>クマリン系抗凝血剤 <u>ワルファリン</u></td> <td>クマリン系抗凝血剤 の作用が増強される ことがある。</td> <td><u>機序不明</u></td> </tr> <tr> <td>抗コリン作用を有す る薬剤</td> <td>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。</td> <td><u>相加的に抗コリン作 用が増強される。</u></td> </tr> <tr> <td>ナルメフェン塩酸塩 水和物</td> <td><u>本剤の効果が減弱す るおそれがある。</u></td> <td><u>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。</u></td> </tr> </tbody> </table>			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	<u>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。</u>	<u>相加的に中枢神経抑 制作用が増強され る。</u>	クマリン系抗凝血剤 <u>ワルファリン</u>	クマリン系抗凝血剤 の作用が増強される ことがある。	<u>機序不明</u>	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。	<u>相加的に抗コリン作 用が増強される。</u>	ナルメフェン塩酸塩 水和物	<u>本剤の効果が減弱す るおそれがある。</u>	<u>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。</u>	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法・機序等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td><u>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。</u></td> </tr> <tr> <td>クマリン系抗凝血剤</td> <td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強するこ とがある。</td> </tr> <tr> <td>抗コリン作動性薬剤</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>		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	<u>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。</u>	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。
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	<u>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。</u>	<u>相加的に中枢神経抑 制作用が増強され る。</u>																									
クマリン系抗凝血剤 <u>ワルファリン</u>	クマリン系抗凝血剤 の作用が増強される ことがある。	<u>機序不明</u>																									
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。	<u>相加的に抗コリン作 用が増強される。</u>																									
ナルメフェン塩酸塩 水和物	<u>本剤の効果が減弱す るおそれがある。</u>	<u>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。</u>																									
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	<u>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。</u>																										
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。																										

_____部：追記箇所

_____部：削除箇所

コデインリン酸塩散1%「マルイシ」、ジヒドロコデインリン酸塩散1%「マルイシ」

改 訂 後	改 訂 前															
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕</p> <p>(2) 12歳未満の小児〔「7. 小児等への投与」の項参照〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(4) ～ (10) 〈省略（改訂前の(2)～(8)を繰下げ）〉</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕</p> <p>(2) ～ (8) 〈省略〉</p>															
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) ～ (3) 〈省略（改訂前の(3)～(5)を繰上げ）〉</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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〕</p> <p>(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。...</p> <p>(3) ～ (5) 〈省略〉</p>															
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗コリン作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>相加的に抗コリン作用が増強する。</td> </tr> <tr> <td>ナルメフェン塩酸塩水和物</td> <td>本剤の効果が減弱するおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。	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。	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗コリン作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>相加的に抗コリン作用が増強する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
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。														
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。														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
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。														

_____部：追記箇所 _____部：削除箇所

3. 改訂理由

コデイン類の主要な代謝酵素である CYP2D6 の活性が過剰である（Ultra-rapid Metabolizer）患者においては、活性代謝物であるモルヒネの急激な血中濃度の上昇により、呼吸抑制などのリスクが高くなることが知られており、2013年3月に使用上の注意の改訂を行いました。

さらに、米国食品医薬品局（FDA）での措置並びに国内副作用報告の集積状況などを踏まえ、12歳未満の小児、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などの患者に投与しない旨の改訂にて注意喚起を2017年6月に行いました。その当時の安全対策調査会^aでは、国内における小児の呼吸抑制リスクは欧米と比較して遺伝学的に低いと推定されること、また死亡症例の報告がないことから、早急に「禁忌」とする必要はないものの一定の期間の後に「禁忌」とすることが適切であるとされました。

このたび、当該事項について一定の期間が経過したことから、令和元年度第4回安全対策調査会^bが開催され、「12歳未満の小児」及び「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」への使用は「禁忌」となりました。

また、ナルメフェン塩酸塩水和物の添付文書に「オピオイド系薬剤 コデイン、ジヒドロコデイン、ロペラミド、トリメブチン等」との相互作用について注意喚起されていることから、コデイン及びジヒドロコデインにおいても同様に改訂を行い、記載整合性を図りました。

a, b 厚生労働省ホームページ：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）https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127869.html

- ・改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで、若干の日数を要する場合がございます。
- ・最新の添付文書につきましては、PMDA ホームページ及び丸石製薬株式会社ホームページに掲載されておりますので、ご参照くださいますようお願い申し上げます。

PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

URL : <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

丸石製薬株式会社ホームページ「医療関係者情報サイト」

URL : <http://www.maruishi-pharm.co.jp/med2/>

- ・改訂内容は医薬品安全対策情報（DSU）No.281（2019年7月発行）に掲載される予定です。

トアラセツト[®]配合錠「マルイシ」
コデインリン酸塩散1%「マルイシ」
ジヒドロコデインリン酸塩散1%「マルイシ」

製造販売元

丸石製薬株式会社
 大阪市鶴見区今津中2-4-2

リン酸コデイン散1%〈ハチ〉
リン酸ジヒドロコデイン散1%〈ハチ〉

発売元

丸石製薬株式会社
 大阪市鶴見区今津中2-4-2

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

〈製品情報のお問い合わせ先〉
 学術情報部 TEL.0120-014-561
 土日祝日、弊社定休日を除く 9:00~17:00