資料１－６

コデインリン酸塩等の小児等への使用制限について

平成２９年　７月　１４日
医　薬　安　全　対　策　課

平成 29 年度第３回医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「調査会」という。）においてコデインリン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩を含有する医薬品（以下「コデイン類含有製剤」という。）及びトラマドール塩酸塩を含有する医薬品（以下「トラマドール含有製剤」）の小児等へ安全性について検討した（別添１～３（P９）参照）。

【経緯】

○　米国 FDA は４月 20 日に、小児における呼吸抑制等の重篤な副作用症例が海外で報告されていること等から、鎮痛・鎮咳薬として使用されるコデインリン酸塩又はジヒドロコデインリン酸塩を含有する医薬品（以下「コデイン類含有医薬品」という。）及びトラマドール塩酸塩を含む医療用医薬品（以下「トラマドール含有製剤」という。）について、12 歳未満の小児等への使用を禁忌等とすることを発表。

○　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はこれまで４例（医療用医薬品２例、OTC２例）。なお、死亡例の報告はない。一方、トラマドール含有製剤についての報告はない。

○　日本国内では、コデイン類含有医薬品は、OTC は約 600 品目、うち小児専用製剤は約 100 品目、医療用医薬品では 65 品目（小児専用製剤はない）が販売されている。トラマドールは医療用医薬品が４品目ある。

【調査会での検討結果】

○　コデイン類含有医薬品の国内における使用は限定的であり、死亡例も報告されていないこと、国内における小児の呼吸抑制の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等から、国内で直ちに使用を制限する必要性は考えにくいとの評価結果。

○　一方、規制の国際的な整合性や、コデイン類含有医薬品による小児の呼吸抑制発生リスクを可能な限り低減する観点から、OTC・医療用医薬品とも、予防的な措置として以下の注意喚起等を行う（別添３（P18）参照）。

（１）速やかに添付文書を改訂し、12 歳未満の小児に使用しないよう注意喚起し、医療関係者にこの内容を周知する。

（２）１年６ヶ月程度の経過措置期間を設け、製造販売業者に、コデイン類を含まない代替製品や、12 歳未満の小児を適応外とする製品への切換えを行わせる。

（３）その後、12 歳未満の小児への使用を禁忌とする。

○　なお、トラマドール含有製剤は小児用量がなく、国内のトラマドール含有製剤では、18 歳以下の患者での呼吸抑制等の重篤な副作用報告はないものの、コデイン類含有製剤と同様に呼吸抑制のリスクがあると考えられること等から、コデイン類含有製剤と同様の対応を実施する。

【調査会後の結果を受けて実施した措置】

○　これらの審議結果を受けて、厚生労働省では、コデイン類含有製剤及びトラマドール含有製剤について添付文書の改訂指示通知（別添４（P19）参照）を平成 29 年７月４日に発出した。また、コデイン類含有製剤について、改訂した添付文書に基づく適正使用をお願いする医療機関宛ての通知（別添５（P25）参照）及び 12 歳未満の小児用量を削除した製品等への切換えを求める通知を発出した（別添６（P27）参照）。

【改訂案】ジヒドロコデインリン酸塩・*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩・クロルフェニラミンマレイン酸塩（医療用医薬品）

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ~~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］）。 2. 重要な基本的注意 記載なし 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。］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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］）。 2. 重要な基本的注意 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）。 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。 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。］

【改訂案】ジヒドロコデインリン酸塩・ジプロフィリン・*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩・ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・アセトアミノフェン・ブロモバレリル尿素（医療用医薬品）

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 小児~~等~~［「小児等への投与」の項参照］ 2. 重要な基本的注意 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、経過の観察を十分行うこと。 記載なし 7. 小児等への投与 小児~~等~~には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。［呼吸抑制の感受性が高い。小児等に	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 12 歳以上の小児［「小児等への投与」の項参照］ 2. 重要な基本的注意 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、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、経過の観察を十分行うこと。 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）。 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。 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

対する安全性は確立していない。］	クが高いとの報告がある。］ 12 歳以上の小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。［呼吸抑制の感受性が高い。小児等に対する安全性は確立していない。］

【改訂案】コデインリン酸塩水和物・オウヒエキス（医療用医薬品）
ジヒドロコデインリン酸塩・キキョウ流エキス・カンゾウエキス・シャゼンソウエキス・シャクヤクエキス（医療用医薬品）

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ~~新生児，乳児（「小児等への投与」の項参照）~~ 2. 重要な基本的注意 記載なし 7. 小児等への投与 ~~新生児、乳児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。~~［呼吸抑制の感受性が高い。］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 2. 重要な基本的注意 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）。 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。 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。］

【改訂案】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（医療用医薬品）

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ~~新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照）~~ 2. 重要な基本的注意 記載なし 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。］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 2. 重要な基本的注意 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）。 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。 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。 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。］

【改訂案】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（医療用医薬品）

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ~~新生児，乳児（「小児等への投与」の項参照）~~ 2. 重要な基本的注意 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。 記載なし 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。］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 2. 重要な基本的注意 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、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。 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）。 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。 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。］

【改訂案】コデインリン酸塩水和物含有製剤及びジヒドロコデインリン酸塩含有製剤（一般用医薬品・２歳未満の小児の用法を有する製剤）

下線部追記、取消線部削除

<table>
<tr><th>現行</th><th>改訂案</th></tr>
<tr><td>【使用上の注意】
「相談すること」
1. 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
次の診断を受けた人。
記載なし

2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
略
まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
<table><tr><th>症状の名称</th><th>症　　状</th></tr><tr><td>略</td><td>略</td></tr></table>
「用法及び用量に関連する注意」
~~2歳未満の乳幼児~~には、医師の診療を受けさせることを優先~~し，止むを得ない場合にのみ服用させること。~~</td><td>【使用上の注意】
「相談すること」
1. 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
次の診断を受けた人。
呼吸機能障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満症

2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
略
まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
<table><tr><th>症状の名称</th><th>症　　状</th></tr><tr><td>略</td><td>略</td></tr><tr><td>呼吸抑制</td><td>息切れ、息苦しさ等があらわれる。</td></tr></table>
「用法及び用量に関連する注意」
12歳未満の小児には、医師の診療を受けさせることを優先すること。</td></tr>
</table>

【改訂案】コデインリン酸塩水和物含有製剤及びジヒドロコデインリン酸塩含有製剤（一般用医薬品・12歳未満の小児の用法を有し、２歳未満の用法を有しない製剤）

下線部追記

<table>
<tr><th>現行</th><th>改訂案</th></tr>
<tr><td>【使用上の注意】
「相談すること」
1. 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
次の診断を受けた人。
記載なし

2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
略
まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
<table><tr><th>症状の名称</th><th>症　　状</th></tr><tr><td>略</td><td>略</td></tr></table>
「用法及び用量に関連する注意」
記載なし</td><td>【使用上の注意】
「相談すること」
1. 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
次の診断を受けた人。
呼吸機能障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満症

2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
略
まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
<table><tr><th>症状の名称</th><th>症　　状</th></tr><tr><td>略</td><td>略</td></tr><tr><td>呼吸抑制</td><td>息切れ、息苦しさ等があらわれる。</td></tr></table>
「用法及び用量に関連する注意」
12歳未満の小児には、医師の診療を受けさせることを優先すること。</td></tr>
</table>

【改訂案】コデインリン酸塩水和物含有製剤及びジヒドロコデインリン酸塩含有製剤（一般用医薬品・12 歳未満の小児の用法を有しない製剤）

下線部追記

<table>
<tr><th>現行</th><th>改訂案</th></tr>
<tr><td>【使用上の注意】
「相談すること」
1. 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
次の診断を受けた人。
記載なし

2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
略
まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
<table><tr><th>症状の名称</th><th>症　　状</th></tr><tr><td>略</td><td>略</td></tr></table></td><td>【使用上の注意】
「相談すること」
1. 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
次の診断を受けた人。
呼吸機能障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満症

2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
略
まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
<table><tr><th>症状の名称</th><th>症　　状</th></tr><tr><td>略</td><td>略</td></tr><tr><td>呼吸抑制</td><td>息切れ、息苦しさ等があらわれる。</td></tr></table></td></tr>
</table>

【改訂案】トラマドール塩酸塩（経口剤）

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
2. 重要な基本的注意 記載なし 7. 小児等への投与 ~~小児等~~への投与に関する安全性は確立されていない（使用経験がない）。	2. 重要な基本的注意 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）。 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。 7. 小児等への投与 12 歳未満の小児には投与しないこと。［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。］ 12 歳以上の小児への投与に関する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

【改訂案】トラマドール塩酸塩（注射剤）

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
2. 重要な基本的注意 記載なし 7. 小児等への投与 ~~小児等~~への投与に関する安全性は確立されていないので、投与しないことが望ましい（使用経験がない）。	2. 重要な基本的注意 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）。 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。 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。 7. 小児等への投与 12 歳未満の小児には投与しないこと。［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。］ 12 歳以上の小児への投与に関する安全性は確立されていないので、投与しないことが望ましい（使用経験がない）。

【改訂案】トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
2. 重要な基本的注意 記載なし 7. 小児等への投与 ~~低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は~~小児における安全性は確立していない。	2. 重要な基本的注意 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）。 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。 7. 小児等への投与 12 歳未満の小児には投与しないこと。［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。］ 12 歳以上の小児における安全性は確立していない。

別添１（調査会資料※）

コデインリン酸塩等の小児等への使用制限について（案）

※（注）平成 29 年度第３回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料３－１より。

平成２９年６月２２日
安　全　対　策　課

１　経緯

米国 FDA は４月 20 日に、副作用の危険性（注）等から、コデインリン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩（以下「コデイン類」という。）及びトラマドール塩酸塩（以下「トラマドール」という。）を含む医療用医薬品の 12 歳未満の小児等への使用を禁忌等とすることを発表。なお、コデイン類を含有する OTC についての措置は検討中としている。

（注）コデイン類及びトラマドールによる副作用

コデイン類は肝代謝酵素 CYP2D6 により、薬効を示す化合物（活性代謝産物）であるモルヒネ及びジヒドロモルヒネ（以下「モルヒネ等」という。）に代謝され、鎮咳等の薬効を示すが、遺伝的に CYP2D6 の活性が過剰である者（Ultra rapid metabolizer : UM）では、モルヒネ等の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等が発現しやすくなる可能性がある。また、コデイン類と同様に CYP2D6 で産生されるトラマドールの活性代謝産物も、UM では血中濃度が過剰に高まり、コデイン類と同様に呼吸抑制等が発現しやすくなる可能性がある。

２　コデイン類含有製剤に関する主要各国の小児等への投与制限の状況

コデイン類含有製剤の米国及び EU における小児等への投与制限の状況並びに日本における添付文書の記載状況は以下のとおり。

	医療用医薬品	OTC
米国	【2013 年２月実施[1]】 ○　疼痛緩和目的での使用について、扁桃摘除術又はアデノイド切除術を受けた 18 歳未満の患者を禁忌 今回【2017 年４月実施[2]】 ○　12 歳未満の小児へ、鎮痛・鎮咳薬としてのコデインの使用を禁忌とする	【2008 年１月実施[3]】 全てのかぜ薬・鎮咳薬※について２歳未満禁忌（ただし、米国 OTC 協会は自主的申合せとして４歳未満禁忌としている） ※ コデイン類の含有を問わないかぜ薬・鎮咳薬としてのクラス改訂

[1] https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm339112.htm
[2] https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm
[3] https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm077935.htm

	医療用医薬品	OTC
ＥＵ	【2013 年６月実施[4]】 ○　疼痛緩和目的での使用について、12 歳未満の小児への使用を禁忌 ○　疼痛緩和目的での使用について、扁桃摘除術又はアデノイド切除術を受けた 18 歳未満の患者を禁忌 【2015 年４月実施[5]】 ○　鎮咳目的での使用について、12 歳未満の小児への使用を禁忌 ○　鎮咳目的での使用について、呼吸障害のある 12 歳～18 歳の患者への使用を推奨しない	
日本	慎重投与：新生児、小児 小児等への投与： 「新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高いため、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」	用法・用量関連注意： 「２歳未満の乳幼児には、医師の診療を受けさせることを優先し、止むを得ない場合にのみ服用させること」 「小児に服用させる場合には, 保護者の指導監督のもとに服用させてください。」

３　日本における小児等に対するコデイン類含有製剤の副作用報告等の状況

（１）使用状況及び副作用

① 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はこれまで４例（医療用医薬品２例、OTC２例であり、うち OTC の１例は UM による症例）。なお、死亡例の報告はない。

> （参考）海外規制当局における副作用集積状況
> 米国の副作用データベースでは、1969 年から 2015 年の間に世界で 64 例の 18 歳未満の患者での呼吸抑制等のモルヒネ中毒関連症例が報告され、うち 24 例が死亡例。なお、全 64 例中７例が UM による症例で、当該７例中５例が死亡例。また、全 24 死亡症例中、21 例が 12 歳未満の小児の症例。

② アジア人の UM の頻度は欧米人に比べて低いとされ、2012 年８月の FDA の DSC[6]では白人の UM は 3.4%～6.5%、2015 年 12 月の FDA の報告書[7]では白人の UM は 1.0～10.0%、日本人の UM は 0.5%～1.0%と報告されている。

③ 医療情報データベース（MID-NET）の試行的利活用の結果によると、2009-2015

---

[4] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicines/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

[5] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products_for_the_treatment_of_cough_and_cold_in_paediatric_patients/human_referral_prac_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

[6] https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm313631.htm

[7] https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM475975.pdf

年の７医療機関約 100 万人の母集団でのコデイン類含有製剤の処方実態では、12 歳未満の小児では 209 人、12-18 歳では 199 人、19 歳以上では 6,859 人であった。一定の検索条件に該当するコデイン類含有製剤の投与後に呼吸抑制の発生が疑われる症例は、全年齢区分で 24 例であり、発生割合は 0.3%（24 例/7,267 例、95%信頼区間 0.2 -0.4）と推定とされる（別添２（P15））。

④ （公財）日本中毒情報センターの中毒 110 番で、2011 年から 2015 年までに受信したコデイン類含有製剤に関する小児（０～14 歳）健康被害事例の調査結果によると、健康被害が生じたのは故意の大量摂取、不慮の誤飲又は投薬に伴う事故の事例（197 件）であり、状況不明の１例を除き通常のコデイン類含有製剤の使用による健康被害の報告はなかった。なお、意識障害は６例報告されているが、２例の自殺企図と４例の幼児の誤飲であった。

⑤ 日本小児呼吸器学会の「小児の咳嗽（がいそう）診療ガイドライン」においても、対症療法であることから、コデイン類含有製剤の安易な使用は推奨されていない。

（２）製品数等

① OTC は、国内で約 600 品目（配置薬を含む）が流通し、うち小児専用製剤は約 100 品目と推定されている。

② 医療用医薬品は、65 品目（後発品、販売業者違いの製品を含む）存在する。

４　小児へのコデイン類含有製剤の使用に対する安全性の評価及び今後の対応（案）

（１）安全性の評価

○ 国内においては、コデイン類含有製剤の小児への使用は限定的であったが、コデイン類含有製剤投与後にモルヒネ等中毒によると疑われる呼吸抑制が一定の頻度で発生している実態が示唆された。日本人での UM の頻度も併せて考慮すれば、国内における小児の呼吸抑制のリスクは欧米と比較して遺伝学的に低いと推定される。また、コデイン類含有製剤によると疑われる死亡例の副作用報告はされていない。これらを踏まえると、コデイン類含有製剤の小児での使用に関して直ちに制限する必要性は考えにくい。

○ 一方、特に小児においては、国内でもコデイン類含有製剤の使用に伴い、欧米で指摘されている呼吸抑制が発生した場合の重大な転帰に至るリスクを可能な限り低減するため、十分な注意喚起が必要である。

○ 医療現場での本剤の有用性が低下している現状も鑑み、欧米等の国際的な措置に合わせ、予防的な対応として、欧米の措置と同様に 12 歳未満の小児には使用しないよう注意喚起しつつ、12 歳未満の小児が使用する製剤については早期に 12

歳未満の小児用量を削除した製剤等に切り換えることが適当である。

（２）コデイン類含有製剤の切り換えについて

コデイン類含有製剤の医療用医薬品及び OTC について、日本製薬団体連合会安全性委員会及び日本 OTC 医薬品協会から、欧米でのコデイン類含有製剤における小児に対する使用制限を受けて、12 歳未満の小児の使用を制限する方針が示されている。同時に、12 歳未満の小児用量を有する製剤において、コデイン類を含有しない製剤に切り換える方針であるが、準備に相当の時間を要するため、一部変更承認申請等上の一定の経過措置期間が必要である。

（３）医療側の意見について

12 歳未満の小児に対するコデイン類含有医薬品の使用については、米国の禁忌と同様に使用制限すべきであるとの意見書が日本小児科学会から提出されている。同時に、現在処方している医師に対し、呼吸抑制に関する注意を周知徹底するための一定の経過措置期間を設定すべきであることや、医療現場においては 12 歳未満の小児に限らず、学童以下に対して使用されないよう、学会として周知徹底していくとの見解が示されている。

（４）行政の対応について

① 今後の対応スケジュール（別添３（P18））

○ 以上の状況を踏まえて、今後の呼吸抑制発生リスクの低減の観点から予防的に、コデイン類含有製剤が 12 歳未満の小児に使用されないよう、12 歳未満の小児用量を削除した製剤等に切り換えを進める必要がある。

○ ただし、医療側等から、一定の経過措置期間を設定した上で実現することが要望されていることを考えると、医療用医薬品・OTC とも、当面は、原則 12 歳未満の小児への使用を行わない旨の注意喚起を行いつつ、製造販売業者からの 12 歳未満の小児用量を有する製剤の用量削除又は配合変更のための製造販売承認の一部変更承認申請等や 12 歳未満の小児専用製剤の販売とりやめ等の対応を進める。申請までの経過措置期間は平成 30 年末までとする。

○ 配合変更等に伴う品質等の確認のため、期限内の申請が間に合わない製剤については、個別に申請を行う都道府県等に相談することとする。

② 経過措置期間（一部変更等承認まで）の注意喚起

○ 医療用医薬品の添付文書においては、重要な基本的注意の項等において 12 歳未満に投与しないよう注意喚起する。

○ OTC の添付文書においては、12 歳未満の小児用量を有する製剤では 12 歳

未満の小児には医師の診療を優先するよう記載する等の注意喚起を行う。なお、OTC については特に、コデイン類含有製剤の安全性の評価や状況を生活者・販売店等に丁寧に説明する資材を提供する必要がある。

○　12 歳未満の小児用量を有する医療用医薬品・OTC に係る一部変更承認等の対応が終了した際、全てのコデイン類含有製剤について以下の使用上の注意の改訂を実施する。

①　医療用医薬品は 12 歳未満の小児を禁忌にする。

②　OTC は 12 歳未満の小児には医師の診療を優先する旨を削除し、12 歳未満の小児に使用しない旨を記載する。

５　その他の添付文書の改訂について（案）

米国 FDA のこれまでの措置では、コデイン類含有製剤を 12 歳未満の小児を禁忌とする措置以外も行っており、コデイン類含有製剤及びトラマドール含有製剤について、海外添付文書における注意喚起との記載の差を埋める添付文書の改訂についても検討した。

（１）2013 年２月、2017 年４月の米国の措置等の概要と日本の状況

＜コデイン類含有製剤及びトラマドール含有製剤＞

○　12 歳未満の小児に対する使用を禁忌。

○　扁桃摘除術、アデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する 18 歳未満の患者は禁忌。

○　肥満や睡眠時無呼吸症候群、重篤な肺疾患を有する 18 歳未満の患者で、重篤な呼吸障害のリスク増加があらわれることがあるため使用しない旨を新たな警告として追記。

○　授乳婦において、服用中は母乳を介した乳児等での呼吸抑制等の重篤な副作用を避けるため、授乳を推奨しないとする警告を追記。

（なお、日本では、両製剤の添付文書の「授乳婦への投与」の項で注意喚起済み。）

（２）米国の措置等を受けた日本の対応

＜コデイン類含有製剤＞

○　扁桃摘除術、アデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する 18 歳未満の患者及び肥満や睡眠時無呼吸症候群、重篤な肺疾患を有する 18 歳未満の患者での国内の重篤な副作用報告はないものの、これら背景を有する患者での呼吸抑制等のリスクは 12 歳未満の小児でのリスクと大きく異ならないと考えられる。

○　したがって、医療用医薬品の添付文書において、承認効能効果から当該患者への使用が想定される製剤においては、重要な基本的注意の項で当該患者らへの投与を行わない旨の注意喚起を行う。また、OTC においても同様の措置を行う。

○　さらに、12 歳未満の小児を禁忌とする際、併せて扁桃摘除術、アデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する 18 歳未満の患者についても禁忌とする。

＜トラマドール含有製剤＞

○　国内のトラマドール含有製剤では、18 歳以下の患者での呼吸抑制等の重篤な副作用報告はないものの、コデイン類含有製剤と同様に呼吸抑制のリスクがあると考えられること等から、トラマドール含有製剤についてもコデイン類含有製剤と同様の注意喚起を実施する。

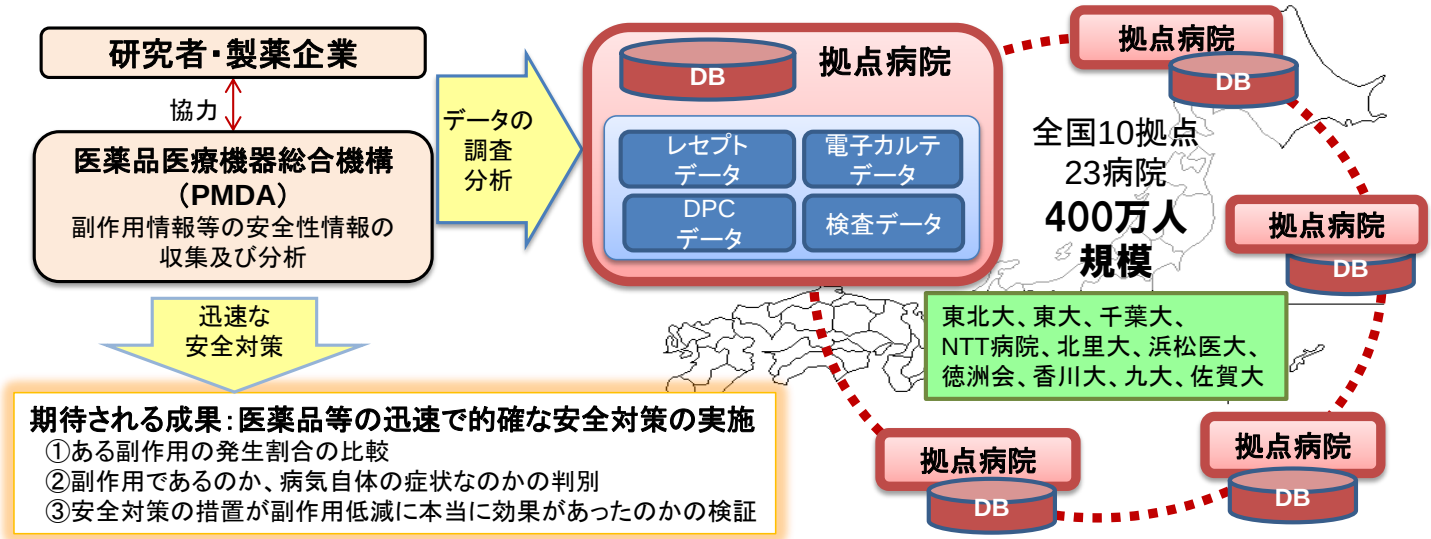
別添2（調査会資料※）

※（注）平成29年度第3回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料3－1中別添1より。

医療情報データベース（MID-NET）の試行的利活用の結果

医療情報データベース（MID-NET）推進事業

- 医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策を推進する。
- 大規模医療データを収集するための医療情報データベースを拠点病院に構築するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に情報分析システムを構築する事業を、平成23年度より実施中。



【これまでの経過と今後の予定】

- ●平成22年4月　：「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」の公表
- ●平成23年度～：医療ビッグデータの活用により、現在の副作用報告制度の限界を補い、薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策を推進することを目的として、本事業を開始。
- ●平成25年度～：集積したデータの正確性及び網羅性を保証するためのデータ検証（バリデーション）事業を開始。
- ●平成27年度～：行政、協力医療機関によるシステムの試行運用を開始。
- ●平成27年度～：本格運用に向けた利活用ルール、運営に係る費用負担の枠組み等を検討会において検討中。
- ●平成30年度～：システムを本格運用。製薬企業や研究者等による利活用も可能とする。

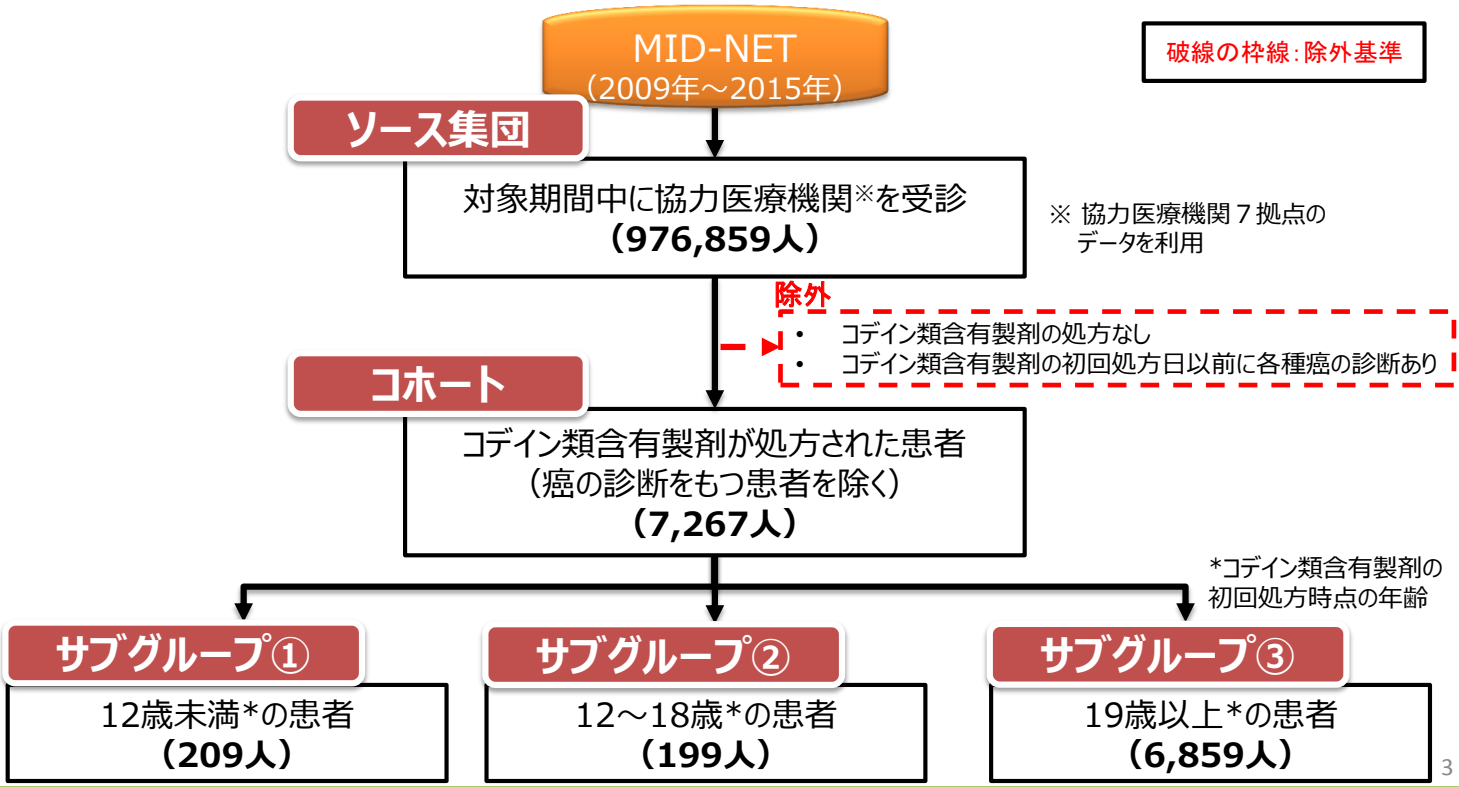
コデイン類含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価

調査の目的

MID-NETを用い、本邦におけるコデイン類※含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクを定量的に評価する

※コデインリン酸塩又はジヒドロコデインリン酸塩

結果１：癌患者以外へのコデイン類含有製剤の処方の有無を、年齢区分ごとに評価した



3

コデイン類含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価

- 12歳未満、12～18歳、19歳以上のいずれのサブグループでも、コデイン類含有製剤の処方実態があることが確認された
- コデイン類含有製剤の処方頻度は、19歳以上、12～18歳、12歳未満のサブグループの順に低くなった（19歳以上：0.8%、12～18歳：0.5%、12歳未満：0.2%）

		ソース集団 対象期間中に協力医療機関を受診		コホート コデイン類含有製剤が処方された患者（癌患者以外）		ソース集団に対するコホートの割合（%）
		人数（人）	割合（%）	人数（人）	割合（%）	
人数（人）		976,859	100	7,267	100	**0.7**
年齢*	12歳未満:サブグループ1	117,810	12.1	209	2.9	**0.2**
	12～18歳:サブグループ2	40,659	4.2	199	2.7	**0.5**
	19歳以上:サブグループ3	818,390	83.8	6,859	94.4	**0.8**

*ソース集団は初回来院日時点の年齢、コホートはコデイン類含有製剤の初回処方日時点の年齢

コデイン類含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価

結果２：コデイン類含有製剤を処方された患者のうちで、呼吸抑制の発生が疑われるケース※1を年齢区分ごとに評価した

対象集団	ケース数（人）	対象者数（人）	発生割合(%)	95%信頼区間※3
コホート全体	24	7,267	0.3	0.2-0.4
サブグループ①（12歳未満）	-*2	209	-*2	0.0-1.0
サブグループ②（12歳～18歳）	0	199	0	0.0-0.0
サブグループ③（19歳以上）	-*2	6,859	-*2	0.2-0.5

※1 呼吸抑制の発生が疑われるケースは、下記①または②と定義してカウントしている
① 呼吸抑制に対する治療薬（レバロファン、ナロキソン）の処方がある
② 呼吸抑制に関連する診断（呼吸困難、急性呼吸不全、呼吸不全）かつ酸素吸入の実施がある

※2 サブグループ内のケース数が10人未満の場合、個人情報保護の観点から具体的数値は非公開

※3 95%信頼区間とは、統計的に、発生割合（%）の値が、95%の確率で信頼区間の中に入っていることを示す

- 我が国のデータでも、「治療薬の処方」または「関連する診断かつ酸素吸入の実施」によって定義された呼吸抑制の発生が疑われるケースが認められた

なお、MID-NETによる本調査では、

- 呼吸抑制とコデイン類含有製剤との因果関係について厳密な評価をしていないため、原疾患に由来しているなど、発生頻度を過大に評価している可能性があること
- 呼吸抑制の発生後に、MID-NETの協力医療機関以外の医療機関を受診している場合には計上されないことなどから、発生頻度を過小に評価している可能性があること

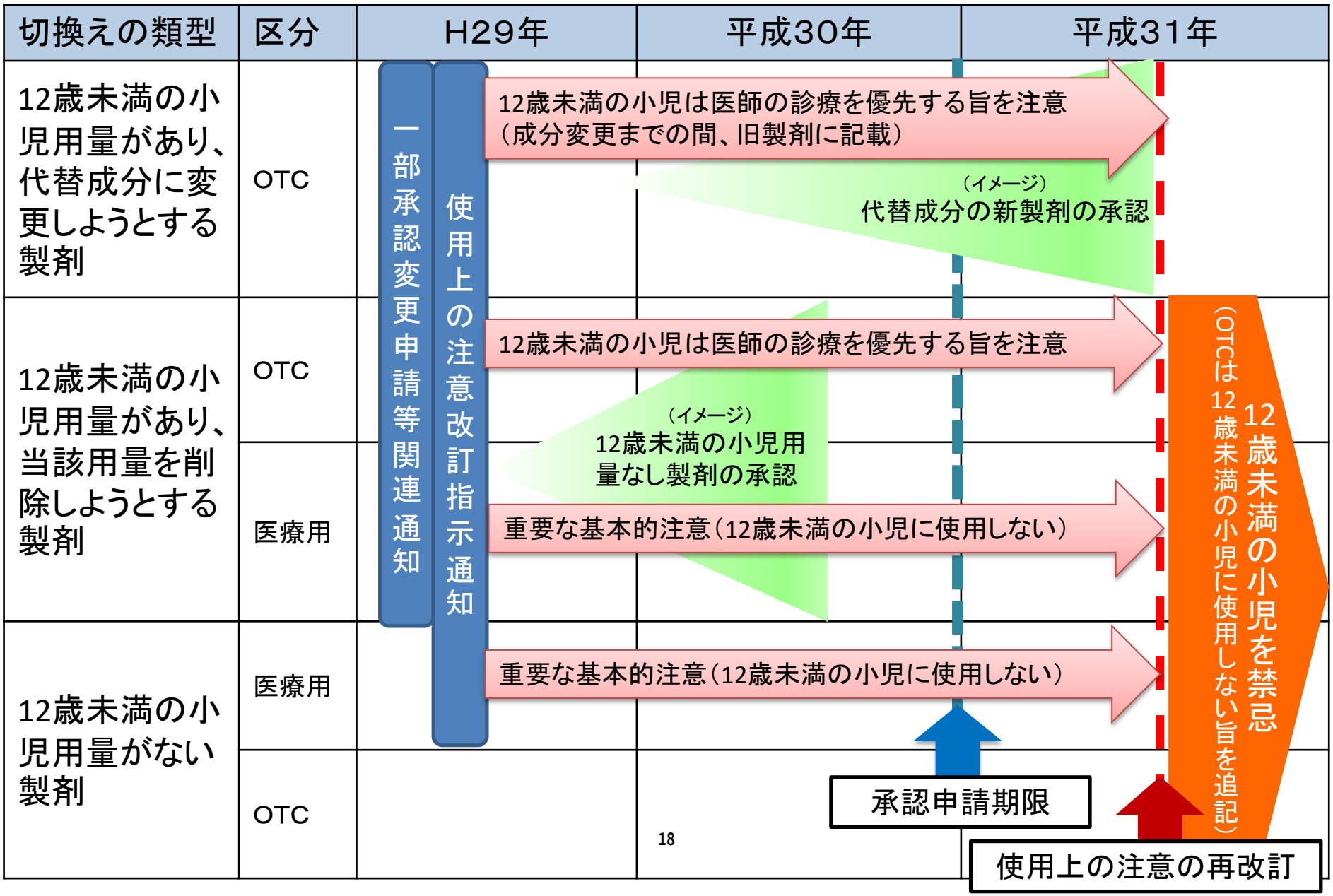
などの限界があることに留意が必要である

5

12歳未満の小児に対する使用上の注意の位置づけの経過について

別添3（調査会資料※）

※（注）平成29年度第3回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料3－1中別添2より。



別添４

※　コデイン類含有製剤及びトラマドール含有製剤以外の製剤の改訂については別紙から省略している

写

薬生安発 0704 第１号
平成 29 年７月４日

日本製薬団体連合会
　安全性委員会委員長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

記

１．別紙１から別紙 13 までのとおり、速やかに添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。
　また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 52 条の２第１項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て同項の規定に基づく届出を行うこと。

２．別紙14から別紙17までのとおり、できるだけ早い時期に添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

別紙１

１１４　解熱鎮痛消炎剤

【医薬品名】トラマドール塩酸塩（経口剤）

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

［重要な基本的注意］の項に

「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）。」
「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。」

を追記し、［小児等への投与］の項を

「12歳以上の小児への投与に関する安全性は確立されていない（使用経験がない）。」

と改め、

「12歳未満の小児には投与しないこと。〔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。〕」

を追記する。

別紙２

１１４　解熱鎮痛消炎剤

【医薬品名】トラマドール塩酸塩（注射剤）

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

［重要な基本的注意］の項に

「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）。」
「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。」
「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。」

を追記し、［小児等への投与］の項を

「12歳以上の小児への投与に関する安全性は確立されていないので、投与しないことが望ましい（使用経験がない）。」

と改め、

「12歳未満の小児には投与しないこと。〔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。〕」

を追記する。

別紙３

１１４　解熱鎮痛消炎剤

【医薬品名】トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

［重要な基本的注意］の項に

「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）。」
「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。」

を追記し、［小児等への投与］の項を

「12歳以上の小児における安全性は確立していない。」

と改め、

「12歳未満の小児には投与しないこと。〔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。〕」

を追記する。

別紙４

２２２　鎮咳剤

【医薬品名】ジヒドロコデインリン酸塩・dl-メチルエフェドリン塩酸塩・
クロルフェニラミンマレイン酸塩

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

［慎重投与］の項の「乳児、高齢者、衰弱者」の記載を

「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）。〕」

と改め、［重要な基本的注意］の項に

「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）。」
「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。」

を追記し、［小児等への投与］の項を

「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。〕」

と改める。

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

別紙５

２２２　鎮咳剤

【医薬品名】ジプロフィリン・ジヒドロコデインリン酸塩・
dl-メチルエフェドリン塩酸塩・
ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・アセトアミノフェン・
ブロモバレリル尿素

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

［慎重投与］の項の「小児等」の記載を

「12歳以上の小児〔「小児等への投与」の項参照〕」

と改め、［重要な基本的注意］の項の本剤の投与に関する記載を

「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、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、経過の観察を十分行うこと。」

と改め、

「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）。」
「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。」

を追記し、［小児等への投与］の項を

「12歳以上の小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。〔呼吸抑制の感受性が高い。小児等に対する安全性は確立していない。〕」

と改め、

「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。〕」

を追記する。

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

別紙６

２２４　鎮咳去たん剤

【医薬品名】キキョウ流エキス・カンゾウエキス・シャゼンソウエキス・
シャクヤクエキス・ジヒドロコデインリン酸塩
コデインリン酸塩水和物・オウヒエキス

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

［慎重投与］の項の

「新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照）」

を削除し、［重要な基本的注意］の項に

「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）。」
「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。」

を追記し、［小児等への投与］の項を

「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。〕」

と改める。

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

別紙７

２２４　鎮咳去たん剤
８１１　あへんアルカロイド系麻薬

【医薬品名】コデインリン酸塩水和物
ジヒドロコデインリン酸塩

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

［慎重投与］の項の

「新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照）」

を削除し、［重要な基本的注意］の項に

「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）。」
「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。」
「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。」

を追記し、［小児等への投与］の項を

「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。〕」

と改める。

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

別紙８

２２４　鎮咳去たん剤

【医薬品名】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

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

［慎重投与］の項の

「新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照）」

を削除し、［重要な基本的注意］の項の本剤の投与に関する記載を

「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、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。」

と改め、

「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）。」
「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。」

を追記し、［小児等への投与］の項を

「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。〕」

と改める。

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

別紙１４

かぜ薬
鎮咳去痰薬

【医薬品名】一般用医薬品
コデインリン酸塩水和物含有製剤及びジヒドロコデインリン酸塩含有製剤（２歳未満の用法を有する製剤）

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

［相談すること］の項に

「次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること
次の診断を受けた人。
呼吸機能障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満症」

を追記し、

「服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること
まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
呼吸抑制：
息切れ、息苦しさ等があらわれる。」

を追記し、［用法及び用量に関連する注意］の項の「２歳未満の乳幼児には、医師の診療を受けさせることを優先し、止むを得ない場合にのみ服用させること」の記載を

「12 歳未満の小児には、医師の診療を受けさせることを優先すること」

と改める。

（注）外部の容器又は外部の被包の記載も「12歳未満の小児には、医師の診療を受けさせることを優先すること」と改めること。

（注）用法及び用量で認められている最大年齢が11歳未満の場合、［用法及び用量に関連する注意］の項、外部の容器又は外部の被包の記載も「12歳未満」を最大年齢に置き換えて改めること。

別紙１５

かぜ薬
鎮咳去痰薬

【医薬品名】一般用医薬品
コデインリン酸塩水和物含有製剤及びジヒドロコデインリン酸塩含有製剤（12 歳未満の用法を有し、２歳未満の用法を有しない製剤）

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

［相談すること］の項に

「次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること
次の診断を受けた人。
呼吸機能障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満症」

を追記し、

「服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること
まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
呼吸抑制：
息切れ、息苦しさ等があらわれる。」

を追記し、［用法及び用量に関連する注意］の項に

「12 歳未満の小児には、医師の診療を受けさせることを優先すること」

を追記する。

（注）外部の容器又は外部の被包にも「12歳未満の小児には、医師の診療を受けさせることを優先すること」を記載すること。

（注）用法及び用量で認められている最大年齢が11歳未満の場合、［用法及び用量に関連する注意］の項、外部の容器又は外部の被包の記載も「12歳未満」を最大年齢に置き換えて追記すること。

別紙１６

かぜ薬
鎮咳去痰薬

【医薬品名】一般用医薬品
コデインリン酸塩水和物含有製剤及びジヒドロコデインリン酸塩含有製剤（12 歳未満の用法を有しない製剤）

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

［相談すること］の項に

「次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること
次の診断を受けた人。
呼吸機能障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満症」

を追記し、

「服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること
まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
呼吸抑制：
息切れ、息苦しさ等があらわれる。」

を追記する。

写

別添５

※通知内の別添は添付を省略している。また、同旨通知を都道府県等衛生主管部（局）長宛てにも通知している。

薬生安発 0704 第２号
平成 29 年７月４日

（別記１）　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長

コデインリン酸塩水和物又はジヒドロコデインリン酸塩を含む医薬品の「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）

平素より医薬品の適正使用、安全対策にご協力いただき誠にありがとうございます。

今般、コデインリン酸塩水和物又はジヒドロコデインリン酸塩（以下「コデイン類」という。）を含む医薬品（以下「本剤」という。）については、米国等において 12 歳未満の小児等への使用を禁忌とする措置がとられました。

これらを踏まえ、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で本剤の安全対策について検討されました。その結果、本剤による死亡例の国内報告はなく、日本での呼吸抑制の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等から、国内で直ちに使用を制限する必要性は考えにくい一方、本剤による小児の呼吸抑制発生リスクを可能な限り低減する観点から、一般用医薬品・医療用医薬品とも、予防的な措置として以下を行うこととされました。

（１）速やかに添付文書を改訂し、原則、本剤を 12 歳未満の小児等に使用しないよう注意喚起を行うこと（改訂指示通知は別添１を参照）。
（２）１年６ヶ月程度の経過措置期間を設け、コデイン類を含まない代替製品や、12 歳未満の小児を適応外とする製品への切換えを行うこと。
（３）切換え後、12 歳未満の小児への使用を禁忌とする使用上の注意の改訂を再度実施すること（一般用医薬品は「してはいけないこと」に「12 歳未満の小児」に追記する使用上の注意の改訂を再度実施すること）。

つきましては、貴会会員に対し、これらの措置内容について周知いただくとともに、注意喚起に基づく適正使用に御協力をお願いいたします。なお、上記（１）

から（３）までの具体的な予定については別添２の図のとおりですので申し添えます。

（別記１）

公益社団法人　日本医師会　会長

公益社団法人　日本歯科医師会　会長

公益社団法人　日本薬剤師会　会長

一般社団法人　日本病院薬剤師会　会長

公益社団法人　日本小児科医会　会長

公益社団法人　日本小児科学会　会長

日本小児呼吸器学会　運営委員長

公益社団法人全日本医薬品登録販売者協会　会長

一般社団法人日本医薬品登録販売者協会　会長

別添６

薬生薬審発 0704 第３号
薬生安発 0704 第６号
平成 29 年７月４日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
（　公　印　省　略　）

コデインリン酸塩水和物又はジヒドロコデインリン酸塩を含有する
医薬品の小児に係る用法・用量の取扱い等について

今般、コデインリン酸塩水和物又はジヒドロコデインリン酸塩（以下「コデイン類」という。）を含有する医薬品（以下「コデイン類含有医薬品」という。）の安全対策について、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で検討を行った。その結果、呼吸抑制のリスクを低減するため、予防的な対応として、原則、12 歳未満の小児等への投与を行わないよう注意喚起を実施するとともに、12 歳未満の小児の用法・用量の承認を受けているコデイン類含有医薬品について、当該用法・用量を削除するための承認事項一部変更承認申請（以下「一変申請」という。）や、コデイン類を含有しない医薬品への切替えのための代替新規申請を行うこととされた。

今後、12 歳未満の小児の用法・用量の承認を受けているコデイン類含有医薬品については、12 歳未満の小児の用法・用量を削除した医薬品への切替え、又は代替する処方の医薬品への切替えを促すため、承認申請等の取扱いについて、下記によることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対して周知方御配慮願いたい。

記

第１　要指導・一般用医薬品について

１　現在承認申請中のコデイン類含有医薬品の取扱いについて

12 歳未満の者をその使用対象として含むコデイン類含有医薬品については、承認申請内容の変更等を行う必要があることから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査担当又は都道府県の審査担当に速やかに連絡すること。

２　既承認のコデイン類含有医薬品の取扱いについて

（１）現に承認を受けている 12 歳未満の者をその使用対象として含むコデイン類含有医薬品については、その用法・用量から小児（12 歳未満）の用法・用量を削除するための一変申請又はコデイン類を含有しない医薬品への切替えのための代替新規申請を平成 30 年 12 月 31 日までに行うこと。なお、現に製造販売を行っている 12 歳未満の者をその使用対象として含むコデイン類含有医薬品について、これらの申請を行う予定がない場合は、速やかに承認整理届を提出すること。

（２）（１）に基づき、厚生労働大臣又は都道府県知事宛に承認申請されたものについては、申請書の記載に不備がないことを要件に、迅速審査を行うものであること。なお、当該一変申請又は代替新規申請は、小児（12 歳未満）の用法・用量の削除又はコデイン類を含有しない医薬品への切替えに関連する事項のみとすること。

（３）（１）に基づき、小児（12 歳未満）の用法・用量を削除するための一変申請を行う場合であって、一変申請時にあらかじめ計画を示した上で、承認事項一部変更承認を取得後、平成 30 年 12 月 31 日までにコデイン類を含有しない医薬品への切替えのための代替新規申請を行う場合、当該代替新規申請は迅速審査の対象であること。なお、当該代替新規申請において、用法・用量に小児（12 歳未満）の者をその使用対象とする変更を含む場合、当該用法・用量の変更については迅速審査の対象とするが、コデイン類を含有しない医薬品への切替えに関連する事項以外の申請及び小児（12 歳未満）に関する用法・用量の変更以外の申請を含む場合は、迅速審査の対象としない。

３　一変申請又は代替新規申請を行う際の留意事項について

（１）用法・用量から小児（12 歳未満）の用法・用量を削除する場合の申請は、一変申請として行うこと。

（２）コデイン類を含有しない医薬品への切替えのための処方変更を行う場合（配合剤においてコデイン類の削除のみを行う場合や他の成分に処方変更する場合）の申請は、代替新規申請として行うこと。ただし、コデイン類以外の他の成分に処方変更する場合、その代替成分については以下の範囲内とすること。

ア　かぜ薬

平成27年３月25日付け薬食発0325第28号厚生労働省医薬食品局長通知「かぜ薬の製造販売承認基準について」の別表１のⅢ欄１項に掲げる有効成分

イ　鎮咳去痰薬

平成27年３月25日付け薬食発0325第26号厚生労働省医薬食品局長通知「鎮咳去痰薬の製造販売承認基準について」の別表１のⅠ欄１項に掲げる有効成分

（３）コデイン類を含有しない医薬品への切替えのための処方変更を行う場合（配合剤においてコデイン類の削除のみを行う場合や他の成分に処方変更する場合）においては、これに伴う効能・効果の変更の要否についても留意すること。

４　迅速審査の手続について

（１）申請書の右肩にコデと朱書きするとともに、平成26年10月27日付け薬食審査発1027第３号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「フレキシブルディスク申請等の取扱い等について」別添のフレキシブルディスク等記録要領63の(13)備考２のｂに規定する優先審査欄に優先審査コード「19110」を記載すること。また、同通知のｉに規定するその他備考欄に「平成29年７月４日付け薬生薬審発0704第３号・薬生安発0704第６号連名通知に基づく申請である」旨記載すること。

（２）第１の２（３）に基づく代替新規申請を行う場合は、一変申請の際に、（１）に定めるほか、その他備考欄に「平成29年７月４日付け薬生薬審発0704第３号・薬生安発0704第６号連名通知の第１の２（３）に基づく代替新規申請を、平成○年×月に行う予定である」旨記載すること。

（３）一変申請に際しては次のア及びイ、代替新規申請に際しては次のアからウまでに掲げる資料を申請書に添付すること。

ア　既承認の承認書の写し（一部変更承認、記載整備届及び軽微変更届を含む。）

イ　変更箇所を示した新旧対照表

ウ　承認整理届の案

なお、「規格及び試験方法」の実測値及び「安定性に関する資料」の提出は必要としないが、これらの試験成績について、製造販売業者自身の責任で担保すること。また、これらの試験成績について問題があった場合には、速やかに当局に連絡し、必要な措置を講ずること。

（４）厚生労働大臣宛の申請の手数料については、以下のとおりとすること。

ア　一変申請をするものについては、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係手数料令（平成17年政令第91号）（以下「医薬品医療機器法関係手数料令」という。）第７条第１項２号イ（23）及び第32条第１項第２号イ（11）に基づく手数料とすること。

イ　代替新規申請をするものについては、医薬品医療機器法関係手数料令第７条第１項１号イ（９）及び第32条第１項第１号イ（11）に基づく手数料とすること。

（５）都道府県知事承認品目の手続においても、同様とすること。

第２　医療用医薬品について

１　現在承認申請中のコデイン類含有医薬品の取扱いについて

コデイン類含有医薬品については、承認申請内容の変更等を行う必要があることから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査担当に速やかに連絡すること。

２　既承認のコデイン類含有医薬品の取扱いについて

（１）現に承認を受けているコデイン類含有医薬品については、その用法・用量から小児（12歳未満）の用法・用量を削除するための一変申請を平成30年12月31日までに行うこと。

（２）（１）に基づき、厚生労働大臣宛に承認申請されたものについては、申請書の記載に不備がないことを要件に、迅速審査を行うものであること。なお、当該一変申請は、小児（12歳未満）の用法・用量の削除に関連する事項のみとすること。

３　迅速審査の手続について

（１）第１の４（１）と同様の取扱いとすること。

（２）一変申請に際しては、次のアからウまでに掲げる資料を申請書に添付すること。

ア　既承認の承認書の写し（一部変更承認、記載整備届、軽微変更届を含む。）

イ　変更箇所を示した新旧対照表

ウ　添付文書等記載事項に関する資料

（３）厚生労働大臣宛の申請の手数料については、医薬品医療機器法関係手数料令第７条第１項２号イ（16）及び第 32 条第１項第２号イ（10）に基づく手数料とすること。

参考

代表的な製剤の添付文書※の一覧

※　７月４日付け使用上の注意の改訂指示を実施後の添付文書を掲載している。

P	一般名	製品名
コデイン類含有医療用医薬品		
31	ジヒドロコデインリン酸塩・*dl* - メチルエフェドリン塩酸塩・ クロルフェニラミンマレイン酸塩	ライトゲン配合シロップ
32	ジヒドロコデインリン酸塩・ジプロフィリン・*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩・ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・アセトアミノフェン・ブロモバレリル尿素	カフコデＮ配合錠
34	ジヒドロコデインリン酸塩・キキョウ流エキス・カンゾウエキス・シャゼンソウエキス・シャクヤクエキス	オピセゾールコデイン液
35	コデインリン酸塩水和物	コデインリン酸塩散１％「第一三共」
36	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	セキコデ配合シロップ
コデイン類含有一般用医薬品		
37	ジヒドロコデインリン酸塩含有製剤（一般用医薬品・２歳未満の小児の用量を有する製剤）	パブロンゴールドＡ微粒
38	ジヒドロコデインリン酸塩含有製剤（一般用医薬品・12 歳未満の小児の用法を有し、２歳未満の用法を有しない製剤）	新ルルーＡ錠ｓ
39	ジヒドロコデインリン酸塩含有製剤（一般用医薬品・12 歳未満の小児の用法を有しない製剤）	ベンザブロックＩＰ
トラマドール含有医療用医薬品		
40	トラマドール塩酸塩（経口剤）	トラマールＯＤ錠
43	トラマドール塩酸塩（注射剤）	トラマール注１００
45	トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン	トラムセット配合錠

※※2017年7月改訂（第14版、薬生安通知等に基づく改訂）
※2014年1月改訂

日本標準商品分類番号	872229

承認番号	22100AMX01349000
薬価収載	2009年9月
販売開始	1981年8月

鎮咳剤

ライトゲン®配合シロップ

Lightgen® Combination Syrup

【貯　　法】室温保存
【使用期限】製造後3年（容器に表示）

【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おそれがある。］
2．アヘンアルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者
3．緑内障の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
4．前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者［症状を悪化させるおそれがある。］
5．カテコールアミン製剤（アドレナリン、イソプロテレノール等）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

販売名	ライトゲン配合シロップ	
剤形	シロップ剤	
有効成分の名称・含量（10mL中）	ジヒドロコデインリン酸塩	30mg
	dl-メチルエフェドリン塩酸塩	60mg
	クロルフェニラミンマレイン酸塩	12mg
添加物	赤色2号、黄色4号（タートラジン）、青色1号、香料、デヒドロ酢酸ナトリウム、白糖、水アメ	
色調・性状	チョコレート色で、チョコレート臭及び甘味を有するシロップ剤	
pH	5.0～6.0	

【効能・効果】
下記疾患に伴う咳嗽
　急性気管支炎、慢性気管支炎、感冒・上気道炎、肺炎、肺結核

【用法・用量】
通常成人1日10mLを3回に分割経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。
乳幼小児には以下のように投与する。
　12歳以上　15歳未満……成人量の2/3
　8歳　〃　12歳　〃……　〃　の1/2
　5歳　〃　8歳　〃……　〃　の1/3
　2歳　〃　5歳　〃……　〃　の1/5
　　2歳　〃……　〃　の1/10

【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)気管支喘息発作中の患者［気道分泌を妨げるおそれがある。］
(2)心・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［副作用が発現するおそれがある。］
(4)脳に器質的障害のある患者［脳血管を拡張し脳脊髄液圧を上昇させるおそれがある。］
(5)ショック状態にある患者［症状を悪化させるおそれがある。］
(6)代謝性アシドーシスのある患者［症状を悪化させるおそれがある。］
(7)甲状腺機能異常のある患者［症状を悪化させるおそれがある。］
(8)副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
(9)薬物依存の既往歴のある患者［薬物依存を生じるおそれがある。］
※※(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)高血圧症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
(12)糖尿病の患者［血糖のコントロールに悪影響を及ぼすおそれがある。］
(13)妊婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

※※2．重要な基本的注意
(1)用法・用量通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。また、経過の観察を十分に行うこと。
(2)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）。
(3)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。
(4)過度の使用を続けた場合、不整脈、場合によっては**心停止**を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないように注意すること。
(5)眠気、めまい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
本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩は、主として肝代謝酵素UGT2B7、UGT2B4及び一部CYP3A4、CYP2D6で代謝される。

(1)〔併用禁忌〕（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 アドレナリン（ボスミン） イソプロテレノール（プロタノール等） 等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	メチルエフェドリン塩酸塩及びカテコールアミン製剤はともに交感神経刺激作用を持つ。

(2)〔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 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 等 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 アルコール	中枢抑制作用が増強されることがある。	ジヒドロコデインリン酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩はともに中枢神経抑制作用を持つ。
抗コリン剤 アトロピン硫酸塩水和物 等	便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	ジヒドロコデインリン酸塩は抗コリン作用を増強する。
モノアミン酸化酵素阻害剤 甲状腺製剤 レボチロキシン リオチロニン 等	メチルエフェドリン塩酸塩の作用が増強されることがある。 減量するなど注意すること。	メチルエフェドリン塩酸塩は交感神経刺激作用を持つ。

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
1)無顆粒球症、再生不良性貧血（頻度不明）：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（頻度不明）：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、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、レバロルファン等）が拮抗する。

(2)その他の副作用

種類＼頻度	頻度不明
過敏症[注1)]	顔面紅潮、発疹、そう痒感
血液[注1)]	血小板減少症
依存性[注2)]	薬物依存
呼吸循環器系	心悸亢進、血圧変動
精神神経系	めまい、発汗、頭痛、神経過敏、熱感、眠気、疲労
消化器	悪心・嘔吐、便秘、食欲不振、口渇
泌尿器	多尿、排尿困難

注1)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。
注2)反復使用により生じることがあるので、観察を十分に行うこと。

5．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に注意すること。

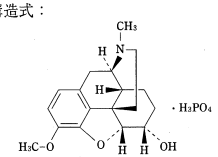
6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［ジヒドロコデインリン酸塩の類似化合物（モルヒネ）の動物実験で催奇形性が報告されている。］
(2)分娩時の投与により新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
(3)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［ジヒドロコデインリン酸塩の類似化合物（コデイン）で、母乳への移行により、乳児でモルヒネ中毒（傾眠、哺乳困難、呼吸困難等）が生じたとの報告がある。なお、CYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者（Ultra-rapid Metabolizer）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
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．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、本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩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)]。

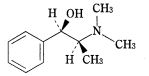
【薬効薬理】
1．ジヒドロコデインリン酸塩は、コデインリン酸水和物の約2倍の中枢性鎮咳作用を有する[6)]。
2．*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩は、エフェドリンよりも若干強い気管支拡張作用を有する[7)]。
3．クロルフェニラミンマレイン酸塩は、ヒスタミンの作用を抑制する[8)]。

【有効成分に関する理化学的知見】
1．ジヒドロコデインリン酸塩
一般名：ジヒドロコデインリン酸塩
　　(Dihydrocodeine Phosphate)
化学名：(5*R*,6S)-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol monophosphate
化学構造式：



分子式：$C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$
分子量：399.38
性　状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。水又は酢酸（100）に溶けやすく、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。1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.0～5.0である。光によって変化する。

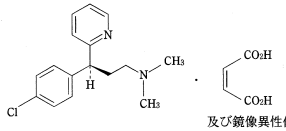
2．*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩
一般名：*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩
　　(*dl*-Methylephedrine Hydrochloride)
化学名：(1*RS*,2*SR*)-2-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride
化学構造式：



及び鏡像異性体

分子式：$C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$
分子量：215.72
融　点：207～211℃
性　状：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、酢酸（100）に溶けにくく、無水酢酸にほとんど溶けない。水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

3．クロルフェニラミンマレイン酸塩
一般名：クロルフェニラミンマレイン酸塩
　　(Chlorpheniramine Maleate)
化学名：(3*RS*)-3-(4-Chlorophenyl)-*N*,*N*-dimethyl-3-pyridin-2-ylpropylamine monomaleate
化学構造式：



及び鏡像異性体

分子式：$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$
分子量：390.86
融　点：130～135℃
性　状：白色の微細な結晶である。酢酸（100）に極めて溶けやすく、水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。希塩酸に溶ける。水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

【包　　装】
500mL（プラスチック製瓶入り）

【主要文献】

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(8)827, 2009
4）Kelly, L. E. et al.：Pediatrics, 129(5)e1343, 2012
5）Voronov, P. et al.：Pediatric Anesthesia, 17(7)684, 2007
6）日本薬局方解説書編集委員会編：第十五改正日本薬局方解説書（廣川書店）：C-1719, 2006
7）日本薬局方解説書編集委員会編：第十五改正日本薬局方解説書（廣川書店）：C-4291, 2006
8）日本薬局方解説書編集委員会編：第十五改正日本薬局方解説書（廣川書店）：C-1301, 2006

【文献請求先】

帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ
〒100-8585　東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
フリーダイヤル　0120-189-315

製造販売元
帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

※※2017年７月改訂（第19版）
※2013年11月改訂

日本標準商品分類番号
872229

鎮咳・鎮痛・解熱剤

カフコデ®N配合錠

Coughcode®-N Combination Tablets

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載
（取扱い上の注意参照）

承認番号	22100AMX01147
薬価収載	2009年９月
販売開始	2002年８月

【警　告】

1.本剤中のアセトアミノフェンにより重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。
2.本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。［「過量投与」の項参照］

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.重篤な呼吸抑制のある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］
3.気管支喘息発作中の患者［気道分泌を妨げるおそれがある。］
4.アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）またはその既往歴のある患者［アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。］
5.消化性潰瘍のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
6.重篤な肝障害のある患者［昏睡に陥るおそれがある。］
7.重篤な腎障害のある患者［重篤な転帰をとるおそれがある。］
8.重篤な血液の異常のある患者［重篤な転帰をとるおそれがある。］
9.重篤な心機能不全のある患者［循環系のバランスが損なわれ、心不全が悪化するおそれがある。］
10.緑内障の患者［抗コリン作用により房水流出路が狭くなり、眼圧が上昇し、緑内障を悪化させるおそれがある。］
11.前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者［抗コリン作用により膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、症状を悪化させるおそれがある。］
12.アドレナリン及びイソプロテレノール等のカテコールアミンを投与中の患者［不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。「相互作用」の項(1)参照］

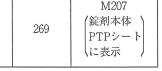
【組成・性状】

1.組成

1錠中：

販売名／成分	カフコデN配合錠
有効成分	ジプロフィリン 20mg 日局　ジヒドロコデインリン酸塩 2.5mg 日局　dl-メチルエフェドリン塩酸塩 5mg ジフェンヒドラミンサリチル酸塩 3mg 日局　アセトアミノフェン 100mg 日局　ブロモバレリル尿素 60mg
添加物	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、カルナウバロウ

2.性状

色調・剤形等	外　形（mm）	質量（mg）	識別コード
白色のフィルムコーティング錠		269	M207（錠剤本体PTPシートに表示）

【効能・効果】

かぜ症候群における鎮咳、鎮痛、解熱
気管支炎における鎮咳

【用法・用量】

通常、成人には１回２錠、１日３回経口投与する。
なお、小児には年齢により、適宜減量する。

【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)脳に器質的障害のある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］
(2)気管支喘息のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
(3)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。］
(4)副腎皮質機能低下症のある患者［呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。］
(5)てんかんの患者［中枢神経刺激作用により発作を起こすおそれがある。］
(6)心機能異常のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
※(7)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。］
(8)高血圧症の患者［交感神経刺激作用により高血圧症状を悪化させるおそれがある。］
(9)消化性潰瘍の既往歴のある患者［消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。］
(10)肝障害またはその既往歴のある患者［肝機能が悪化するおそれがある。］
(11)腎障害またはその既往歴のある患者［腎機能が悪化するおそれがある。］
(12)血液の異常またはその既往歴のある患者［血液障害を起こすおそれがある。］
(13)出血傾向のある患者［血小板機能異常が起こることがある。］
(14)甲状腺機能異常のある患者［甲状腺機能異常を悪化させるおそれがある。］
(15)過敏症の既往歴のある患者
(16)衰弱者［呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。］
(17)アルコール多量常飲者［肝障害があらわれやすくなる。「相互作用」の項参照］
(18)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
※※(19)12歳以上の小児［「小児等への投与」の項参照］
(20)絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者［肝障害があらわれやすくなる。］

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、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、経過の観察を十分行うこと。
※※(2)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）。
※※(3)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。
(4)**眠気**を催すことがあるので、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十分注意すること。

3.相互作用

本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩は、主として肝代謝酵素UGT2B7、UGT2B4及び一部CYP3A4、CYP2D6で代謝される。

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 アドレナリン（ボスミン） イソプロテレノール（プロタノール等）等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので併用を避けること。	メチルエフェドリン塩酸塩と相加的に交感神経刺激作用を増強させる。

(2)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
アルコール（飲酒）	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静または昏睡が起こるおそれがある。	相加的に作用を増強させる。
	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコールによりアセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸系薬剤等） クロルプロマジン、ペルフェナジン、フェノバルビタール等 吸入麻酔剤（エーテル等） モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩等） β-遮断剤（アルプレノロール、プロプラノロール等）	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静または昏睡が起こるおそれがある。	相加的に作用を増強させる。
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することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ジヒドロコデインリン酸塩が作用を増強させるが、その作用機序は不明である。
		アセトアミノフェンが血漿蛋白結合部位において競合することで、その抗凝血作用を増強させる。
甲状腺製剤（レボチロキシン、リオチロニン等）	メチルエフェドリン塩酸塩による交感神経刺激作用が増強される。	甲状腺ホルモンがメチルエフェドリン塩酸塩の感受性を増大させると考えられている。
キサンチン系薬剤（テオフィリン、アミノフィリン、コリンテオフィリン、カフェイン等） 中枢神経興奮剤（マオウ等）	過度の中枢神経刺激作用があらわれることがある。	中枢神経刺激作用を増強させる。

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)**ショック**：ショックを起こすことがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2)**アナフィラキシー**：アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3)**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4)**顆粒球減少**：顆粒球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
5)**喘息発作の誘発**：喘息発作を誘発することがある。
6)**劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7)**間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
8)**間質性腎炎、急性腎不全**：間質性腎炎、急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
※※9)**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、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、レバロルファン等）が拮抗する。

※※(2)その他の副作用

	頻度不明
過敏症[注1]	発疹、そう痒感、紅斑、発熱等
精神神経系	眠気、めまい、視調節障害、発汗、倦怠感、神経過敏、頭痛、不眠、熱感、疲労、難聴、抑うつ、知覚異常、言語障害、思考異常、運動失調等
循環器	不整脈、血圧変動、動悸、顔面潮紅、顔面蒼白等
消化器	悪心・嘔吐、便秘、食欲不振、口渇、下痢、腹痛、腹部膨満感等
血液[注2]	血小板減少、血小板機能低下（出血時間の延長）、チアノーゼ等
依存性[注3]	薬物依存

注1：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。
注2：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し、適切な処置を行うこと。
注3：反復使用により生じることがあるので、観察を十分に行うこと。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。［副作用があらわれやすい。］

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦（12週以内あるいは妊娠後期）また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。［サリチル酸製剤（アスピリン等）では動物試験（ラット）で催奇形性作用が、また、ヒトで、妊娠後期にアスピリンを投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。］
(2)妊娠後期の婦人へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
(3)妊娠後期のラットにアセトアミノフェンを投与した実験で弱い胎仔の動脈管収縮の報告がある。
(4)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）があらわれるとの報告がある。
(5)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。
(6)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［ジヒドロコデインの類似化合物（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。ジフェンヒドラミンは、動物実験（ラット）で乳汁中に移行するとの報告がある。］

7.小児等への投与

※※(1)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。]

※※(2)12歳以上の小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。[呼吸抑制の感受性が高い。小児等に対する安全性は確立していない。]

※8.過量投与

アセトアミノフェン

(1)アセトアミノフェンの過量投与により肝臓・腎臓・心筋の壊死（初期症状：悪心、嘔吐、発汗、全身倦怠感等）があらわれたとの報告がある。

(2)総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とこれら配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。

(3)アセトアミノフェン過量投与時の解毒（肝障害の軽減等）には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

ジヒドロコデインリン酸塩

徴候、症状：ジヒドロコデインの過量投与により、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：ジヒドロコデインの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。

ブロモバレリル尿素

徴候、症状：ブロモバレリル尿素の服用量の増加に伴い、麻酔深度が深くなり、覚醒までの時間も長くなる。急性中毒症状としては、中枢神経症状（四肢の不全麻痺、深部反射消失、呼吸抑制等）が主なものであり、覚醒後に幻視、全身痙攣発作、神経炎、神経痛等が起こる場合がある。

処置：ブロモバレリル尿素の過量投与時には通常、次のような処置が行われる。

(1)未吸収のものを除去：催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄、必要に応じ活性炭投与を行う。

(2)排泄促進：留置カテーテルによる導尿を行い、フロセミド40～80mgを静注し、利尿反応を見ながら反復投与する。

(3)呼吸管理：気道の確保。必要に応じ気管内挿管、人工呼吸、酸素吸入を行う。

(4)対症療法：昇圧剤、強心剤、呼吸興奮剤等の投与。重症の場合は血液透析、血液灌流を行う。

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、更には穿孔を起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

(1)類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、血色素異常を起こすことがあるので、長期投与を避けること。

(2)腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物（フェナセチン）製剤を長期・大量に使用（例：総服用量1.5～27kg、服用期間4～30年）していた人が多いとの報告がある。また、類似化合物（フェナセチン）を長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。

(3)非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

(4)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、本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩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。

【薬物動態】

本剤2錠を健常成人男子5名に単回経口投与した場合、各成分の最高血漿中濃度到達時間は次のとおりである[1]。

成　分　名	T_{max}（h）
ジプロフィリン	0.90±0.65
ジヒドロコデインリン酸塩	0.90±0.65
dl-メチルエフェドリン塩酸塩	0.95±0.62
ジフェンヒドラミンサリチル酸塩（ジフェンヒドラミンとして）	1.95±1.28
アセトアミノフェン	0.85±0.70
ブロモバレリル尿素	0.85±0.70

【臨床成績】

［参考］

1錠中にジプロフィリン、ジヒドロコデインリン酸塩、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩、ブロモバレリル尿素を本剤と同量含有し、他にバルセチンを100mg含有する製剤（カフコデ錠「モハン」）について実施された臨床試験（総計100例）の成績は次のとおりである[2]。

疾　患	症　状	有効率（%）	
		中等度改善以上	軽度改善以上
かぜ症候群	咳	36.4（8/22）	86.4（19/22）
	疼痛	37.0（10/27）	88.9（24/27）
	熱	53.8（14/26）	96.2（25/26）
気管支炎	咳	68.0（17/25）	96.0（24/25）

【薬効薬理】

1.鎮咳作用

本剤と1錠中にジプロフィリン、ジヒドロコデインリン酸塩、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩、ブロモバレリル尿素を本剤と同量含有し、他にバルセチンを100mg含有する製剤（以下カフコデ錠「モハン」）を比較したとき、その鎮咳効果に変化は認められなかった（モルモット）[3]。

［参考］

カフコデ錠「モハン」とジヒドロコデインリン酸塩、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩各単味剤及びジヒドロコデインリン酸塩と*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩配合剤それぞれとの鎮咳作用の比較により相乗効果を示すことが認められたとの報告がある（モルモット）[5]。

2.気管支拡張作用

［参考］

カフコデ錠「モハン」とジプロフィリン、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩及びジフェンヒドラミンサリチル酸塩の各単味剤との気管支拡張作用の比較により気管支収縮抑制が増強し、配合による相乗効果を示すことが認められたとの報告がある（モルモット）[6]。

3.鎮痛作用

本剤とカフコデ錠「モハン」を比較したとき、その鎮痛効果に変化は認められなかった（マウス）[4]。

［参考］

カフコデ錠「モハン」とバルセチン、ジヒドロコデインリン酸塩及びブロモバレリル尿素の各単味剤との比較により各単味剤では鎮痛作用を示さなかった用量群で鎮痛作用を示し、配合による相乗効果を示すことが認められたとの報告がある（マウス、ラット）[7]。

4.解熱作用

アセトアミノフェンの解熱作用は視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させることによる[8]。

【有効成分に関する理化学的知見】

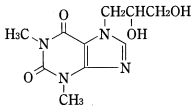
1.一般名：ジプロフィリン（Diprophylline）

化学名：7-(2,3-Dihydroxypropyl)theophylline

分子式：$C_{10}H_{14}N_4O_4$

分子量：254.25

構造式：



性　状：本品は白色の粉末または粒で、においはなく、味は苦い。

本品は水に溶けやすく、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。

融　点：160～164℃

2.一般名：〔日局〕ジヒドロコデインリン酸塩（Dihydrocodeine Phosphate）

〔日局別名〕リン酸ジヒドロコデイン

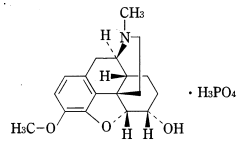
リン酸ヒドロコデイン

化学名：(5*R*,6*S*)-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol monophosphate

分子式：$C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$

分子量：399.38

構造式：



性　状：本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

本品は水又は酢酸（100）に溶けやすく、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。

3.一般名：〔日局〕*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩

（*dl*-Methylephedrine Hydrochloride）

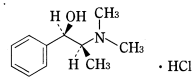
〔日局別名〕*dl*-塩酸メチルエフェドリン

化学名：(1*RS*,2*SR*)-2-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride

分子式：$C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$

分子量：215.72

構造式：



および鏡像異性体

性　状：本品は無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。

本品は水に溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、酢酸（100）に溶けにくく、無水酢酸にほとんど溶けない。

本品の水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

融　点：207～211℃

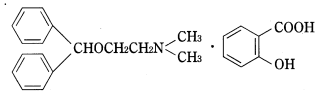
4.一般名：ジフェンヒドラミンサリチル酸塩（Diphenhydramine Salicylate）

化学名：2-Benzhydryloxy-*N*,*N*-dimethylethylamine monosalicylate

分子式：$C_{17}H_{21}NO \cdot C_7H_6O_3$

分子量：393.48

構造式：



性　状：本品は白色の結晶または結晶性の粉末で、においはなく、味は初めはないが、後にわずかに苦く舌を麻痺する。

本品はメタノール、酢酸（100）またはアセトンに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、水に溶けにくい。

本品は光によって徐々に変化する。

融　点：107～109℃

5.一般名：〔日局〕アセトアミノフェン（Acetaminophen）

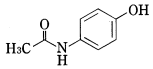
〔日局別名〕パラセタモール

化学名：*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式：$C_8H_9NO_2$

分子量：151.16

構造式：



性　状：本品は白色の結晶または結晶性の粉末である。本品はメタノールまたはエタノール（95）に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融　点：169～172℃

6.一般名：〔日局〕ブロモバレリル尿素（Bromovalerylurea）

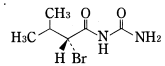
〔日局別名〕ブロモワレリル尿素

化学名：(2*RS*)-(2-Bromo-3-methylbutanoyl)urea

分子式：$C_6H_{11}BrN_2O_2$

分子量：223.07

構造式：



および鏡像異性体

性　状：本品は無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

本品はエタノール（95）にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

本品は硫酸、硝酸又は塩酸に溶けるが、これに水を加えるとき、沈殿を生じる。

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融　点：151～155℃

【包　　装】

カフコデN配合錠：100錠、1,000錠（PTP）

1,000錠（バラ）

【主要文献】

1)社内資料：生物学的同等性試験（カフコデN配合錠）　[L20130404134]

2)柏木征三郎他：臨牀と研究　70(1)：240, 1993　[L20130417010]

3)社内資料：薬効薬理試験（鎮咳効果）（カフコデN配合錠）　[L20130423001]

4)社内資料：薬効薬理試験（鎮痛効果）（カフコデN配合錠）　[L20130423002]

5)勝山　巖：基礎と臨床　27(1)：149, 1993　[L20130417011]

6)勝山　巖：基礎と臨床　27(1)：157, 1993　[L20130417012]

7)勝山　巖：基礎と臨床　27(1)：167, 1993　[L20130417013]

8)第十六改正　日本薬局方解説書　廣川書店：C-116, 2011　[L20130417014]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター

〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル　0120-664-467

FAX　03-3379-3053

【製造販売】

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

【提携】

マイラン製薬株式会社

大阪市中央区本町2丁目6番8号

Pfizer

Mylan

®登録商標

004

※※2017年7月改訂（第10版、使用上の注意の改訂）
※2013年3月改訂

■貯　　法■：室温保存
■使用期限■：製造後3年（外装に表示の使用期限内に使用すること）

日本標準商品分類番号	8722249
承認番号	13123KUZ12351001
薬価収載	1960年6月
販売開始	1956年10月
再評価結果	1990年12月

鎮咳去痰剤
●劇薬

オピセゾール®コデイン液
OPISEZOL®

■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)本剤の成分及びアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者

■組　成・性　状■

1．組成
オピセゾールコデイン液は、1mL中に下記の成分・分量を含有する製剤である。
「日局」キキョウ流エキス …… 65mg
「日局」カンゾウエキス …… 3mg
シャゼンソウエキス …… 16mg
シャクヤクエキス …… 6mg
「日局」ジヒドロコデインリン酸塩 …… 4.5mg
添加物として、水アメ、サッカリンNa水和物、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、安息香酸Na、エタノール、カラメル、赤色2号及びpH調整剤を含有する。

2．製剤の性状
オピセゾールコデイン液は、特異な芳香があり、甘味と苦味を有する濃い赤褐色の液である。

■効　能・効　果■
次の疾患に伴う咳嗽及び喀痰喀出困難：上気道炎、急性気管支炎

■用　法・用　量■
通常成人1日4～6mLを3回に分けて経口投与する。
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（「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）
※※(2)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。
(3)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。（「副作用」の項参照）
(4)眠気、めまい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**
本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩は、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。	機序は不明である。
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。	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、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）**
せん妄：ジヒドロコデインリン酸塩の類似化合物（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
精神神経系	眠気、めまい、視調節障害、発汗
消化器	悪心、嘔吐、便秘、腹痛、口渇
過敏症[注)]	発疹、瘙痒感
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
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。［ジヒドロコデインリン酸塩の類似化合物（コデイン）の動物実験（マウス）で催奇形作用（化骨遅延）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)ジヒドロコデインリン酸塩で外国において、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。［ジヒドロコデインリン酸塩の類似化合物（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
※※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。］

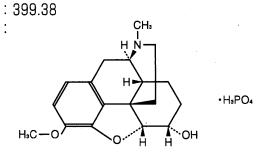
8．過量投与
(1)**症状**：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嘔眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。
(2)**処置**：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。
1)投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。
2)麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はジヒドロコデインリン酸塩のそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
3)必要に応じて、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、本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩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。

■臨　床　成　績■
上気道炎及び急性気管支炎の患者104症例に、1回2mL又は1回1gを1日3回1週間前後経口投与した一般臨床試験において、咳発作及び痰等の臨床改善効果は有効率（有効以上）74.0%の改善を示した。[3)]

■薬　効　薬　理■
鎮咳作用（モルモット）[4)]
キキョウ流エキスは鎮咳作用を示すが（ED_{50}=906mg/kg i.p.）、シャゼンソウエキス、芍薬甘草湯エキスには認められない。しかし、これらを配合すると著明な相乗効果が認められる（ED_{50}=352mg/kg i.p.）。
ジヒドロコデインリン酸塩は強い鎮咳作用を示すが（ED_{50}=6.9mg/kg i.p.）、上記生薬を配合するとさらに相乗効果が高まる（ED_{50}=5.0mg/kg i.p.）。
去痰作用（ラット、モルモット）[5)]
カンゾウエキスは去痰作用を示すが（10mg/kg p.o.で70%分泌増加）、キキョウ流エキス、シャクヤクエキス、シャゼンソウエキスには認められない。しかし、これらを配合すると著明な相乗効果が認められる（5mg/kg p.o.で90%分泌増加）。

■有効成分に関する理化学的知見■
(1)「日局」キキョウ流エキス
性状：赤褐色の液で、水に僅かに混濁して混和し、味は初め緩和で、後にえぐくて苦い。
(2)「日局」カンゾウエキス
性状：褐色～黒褐色の軟エキスで、特異なにおいがあり、味は甘い。水に澄明又は僅かに混濁して溶ける。
(3)シャゼンソウエキス
性状：濃褐色～黒褐色の軟エキスで、特異なにおいがあり、味は苦く酸味がある。水に澄明又は僅かに混濁して溶ける。
(4)シャクヤクエキス
性状：褐色～赤褐色の軟エキスで、特異なにおいがあり、味は苦い。水に澄明又は僅かに混濁して溶ける。
(5)「日局」ジヒドロコデインリン酸塩
一般名：Dihydrocodeine Phosphate
ジヒドロコデインリン酸塩
化学名：(5*R*,6*S*)-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol monophosphate
分子式：$C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$
分子量：399.38
構造式：



性　状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。水又は酢酸（100）に溶けやすく、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。
1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.0～5.0である。
光によって変化する。

■取扱い上の注意■
注　　意：液はときに沈殿を生じることがあるので、用時、よく振盪して使用すること。

■包　　装■
500mL

■主　要　文　献■

※1）Koren G. et al：Lancet 2006；368：704
※2）Madadi P. et al：Clin Pharmacol Ther 2009；85 (1)：31-35
3）日医工㈱社内資料（臨床試験）
4）日医工㈱社内資料（鎮咳作用）
5）日医工㈱社内資料（去痰作用）

■文献請求先■
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社三和化学研究所　コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305

販売元
株式会社三和化学研究所
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631
製造販売元
日医工株式会社
NICHIIKO 富山市総曲輪1丁目6番21
QG-19
3001153-10

**2017年７月改訂（第８版）
*2013年３月改訂

08

日本標準商品分類番号	
872242	

承認番号	22000AMX00250
薬価収載	2009年５月
販売開始	2009年５月

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

コデイン系製剤

劇薬

日本薬局方　コデインリン酸塩散１％

コデインリン酸塩散1%「第一三共」

CODEINE PHOSPHATE POWDER "DAIICHI SANKYO"

【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】

1．組　成
散１g中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
コデインリン酸塩散１％「第一三共」	コデインリン酸塩水和物（日局）0.01g	乳糖水和物

2．製剤の性状
白色～帯黄白色の粉末で、においはない。

【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。
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（「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。］
（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）。
**（2）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。
（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（「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される。
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が増強されることがある。	機序不明
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される。

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、譫妄、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、レバロルファン等）が拮抗する。
3）錯乱：錯乱があらわれることがあるので、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）
譫妄：類似化合物（モルヒネ）において譫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
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）投与を中止すること。

5．高齢者への投与
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）分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
*（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[1,2]。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
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）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。
（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。

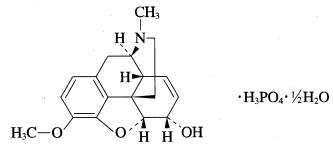
*9．その他の注意
遺伝的にCYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者（Ultra-rapid Metabolizer）では、本剤の活性代謝産物であるモルヒネの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある[3,4,5]。

【薬　効　薬　理】[6]

コデインリン酸塩水和物は、アヘンアルカロイドの一種コデインのリン酸塩で、モルヒネと類似の化学構造を有するが、鎮痛・鎮静作用はモルヒネ塩にくらべ緩和で、鎮痛作用はモルヒネの約1/6、精神機能鎮静作用は約1/4、睡眠作用も約1/4といわれている。これら作用にくらべ咳嗽中枢に対する鎮静作用は強い。
また本剤は止瀉作用を有する。

【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：(5*R*, 6*S*)-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7,8-didehydromorphinan-6-ol monophosphate hemihydrate
分子式：$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot {}^1/_2H_2O$
分子量：406.37
構造式：



性　状：白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
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。
1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.0～5.0である。
光によって変化する。

【　包　　装　】

コデインリン酸塩散１％「第一三共」　（缶）500g
（日本薬局方コデインリン酸塩散１％）

【主　要　文　献】

*1）Koren G, et al.：Lancet 2006；368：704
*2）Madadi P, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2009；85(1)：31-35
*3）Ciszkowski C, et al.：N Engl J Med. 2009；361(8)：827-828
*4）Kelly LE, et al.：Pediatrics 2012；129(5)：e1343-e1347
*5）Voronov P, et al.：Pediatric Anesth. 2007；17(7)：684-687
6）熊谷　洋（監修）：臨床薬理学大系 第4巻 中山書店 1963：14-46

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103−8426　東京都中央区日本橋本町３－５－１
TEL：0120−189−132

製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

SKSM-1F

**2017年7月改訂（第3版）
*2013年3月改訂

日本標準商品分類番号	872249

承認番号	22100AMX01586000
薬価収載	2009年9月
販売開始	2010年3月
再評価結果	1981年8月

貯　　法：遮光し，なるべく30℃以下で保存
使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること

鎮咳去痰剤

セキコデ配合シロップ
SEKICODE

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

【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. 本剤の成分及びアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
8. カテコールアミン（アドレナリン，イソプロテレノール，ドパミン等）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	セキコデ配合シロップ
成分・分量	1mL中 ジヒドロコデインリン酸塩　2mg エフェドリン塩酸塩　2mg 塩化アンモニウム　5mg
添加物	白糖，カンゾウエキス，ポリソルベート80，パラオキシ安息香酸メチル，パラオキシ安息香酸プロピル，カラメル，安息香酸ベンジル，エタノール，エチルバニリン，バニリン，プロピレングリコール，メントール，香料，グリセリン

2. 製剤の性状

剤形	黒褐色の液
におい・味	特異な芳香があり，味は甘いがわずかに苦みが残る。

【効能・効果】

下記疾患に伴う咳嗽および喀痰喀出困難
急性気管支炎，慢性気管支炎，感冒・上気道炎

【用法・用量】

通常成人1回3～5mLを1日3回食後または食間にそのまま，または白湯でうすめて経口投与する。
11～14歳：成人量の2／3
8～10歳：成人量の1／2
5～7歳：成人量の1／3
3～4歳：成人量の1／4
1～2歳：成人量の1／5
3ヵ月以上1歳未満：成人量の1／10

【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) 甲状腺機能亢進症の患者［甲状腺機能亢進症が悪化するおそれがある。］
(9) 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。］
(10) 薬物依存の既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］
(11) 高齢者（「高齢者への投与」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) 前立腺肥大症，尿道狭窄，尿路手術術後の患者［排尿障害が悪化するおそれがある。］
(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) 痙れんの既往歴のある患者［痙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［胆道痙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。］
(18) 高血圧症の患者［エフェドリン塩酸塩には血圧上昇作用がある。］
(19) 心疾患のある患者［エフェドリン塩酸塩には心刺激作用がある。］
(20) 糖尿病の患者［血糖が上昇するおそれがある。］
(21) 緑内障の患者［眼圧が上昇するおそれがある。］

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，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。
** (2) 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）。
** (3) 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。
(4) **過度に使用**を続けた場合，**不整脈**，場合によっては**心停止**を起こすおそれがあるので，使用が過度にならないように注意すること。
(5) 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（「副作用」の項参照）。
(6) 眠気，めまいが起こることがあるので，本剤投与中の患者には**自動車の運転など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
*本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩は，主として肝代謝酵素UGT2B7，UGT2B4及び一部CYP3A4，CYP2D6で代謝される。
(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン アドレナリン（ボスミン），イソプロテレノール（プロタノール等），ドパミン等	不整脈，場合によっては心停止を起こすおそれがある。	併用によりエフェドリン塩酸塩の交感神経刺激作用が増強される。

(2) 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
キサンチン誘導体 テオフィリン，ジプロフィリン等 ステロイド剤 プレドニゾロン，ベタメタゾン等 利尿剤 フロセミド，ヒドロクロロチアジド等	血清カリウム値が低下するおそれがあるので，血清カリウム値をモニターするとともに，減量するなど注意すること。（「副作用」の項参照）	併用によりエフェドリンの血清カリウム低下作用が増強される。
MAO阻害剤 甲状腺製剤 レボチロキシン，リオチロニン等	エフェドリンの作用が増強されるおそれがあるので，減量するなど慎重に投与すること。	併用によりエフェドリン塩酸塩の交感神経刺激作用が増強される。
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。	併用によりエフェドリン塩酸塩の中枢神経抑制作用が増強される。
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。	併用によりジヒドロコデインリン酸塩により抗コリン作用が増強される。
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が増強されることがある。	機序不明

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，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，レバロルファン等）が拮抗する。
3) 錯乱
錯乱があらわれることがあるので，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，気管支痙れん，喉頭浮腫
無気肺，気管支痙れん，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。
6) 重篤な血清カリウム値の低下
β_2-刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また，β_2-刺激剤による血清カリウム値の低下作用は，キサンチン誘導体，ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので，重症喘息患者では特に注意すること。さらに，低酸素血症は，血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には，血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(2) 重大な副作用（類薬）
せん妄
ジヒドロコデインリン酸塩の類似化合物（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，心悸亢進，血圧変動，顔面潮紅
精神神経系	眠気，めまい，視調節障害，頭痛・頭重，振戦，不眠，神経過敏，脱力感，発汗
消化器	悪心，嘔吐，食欲不振，便秘
過敏症注)	発疹，瘙痒感
泌尿器	排尿困難
長期連用注)	不安，幻覚，妄想を伴う精神症状
その他	口渇

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
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。［ジヒドロコデインリン酸塩の類似化合物（コデイン）の動物実験（マウス）で催奇形作用（化骨遅延）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ことがある。
* (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。［ジヒドロコデインリン酸塩の類似化合物（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
**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。
(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ジヒドロコデインリン酸塩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，本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩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。

【薬効薬理】

ジヒドロコデインリン酸塩は麻薬に属する中枢性鎮咳剤で，咳嗽中枢の反射性興奮を抑えることにより強い鎮咳作用をあらわす。その作用はコデインリン酸塩よりも強く，1.4倍（イヌ），1.1倍（ネコ）であり，またヒトではコデインリン酸塩の1／2量で効果をあらわす[3)]。
エフェドリン塩酸塩は気管支拡張作用を示す。アセチルコリン及びヒスタミンによるモルモット摘出気管筋の収縮に対し，緩解作用を示す[4)]。
塩化アンモニウムは気道分泌促進作用[5)]，喀痰溶解作用[6)]を有し，痰の喀出を容易にする。

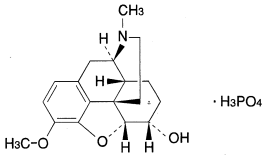
【有効成分に関する理化学的知見】

1. ジヒドロコデインリン酸塩

一般名：ジヒドロコデインリン酸塩（Dihydrocodeine Phosphate）

化学名：(5*R*, 6*S*)-4, 5-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol monophosphate

構造式：



分子式：$C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$

分子量：399.38

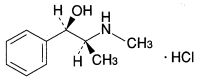
性　状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。
水又は酢酸（100）に溶けやすく，エタノール（95）に溶けにくく，ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
本品の1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.0～5.0である。
本品は光によって変化する。

2. エフェドリン塩酸塩

一般名：エフェドリン塩酸塩（Ephedrine Hydrochloride）

化学名：(1*R*, 2*S*)-2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride

構造式：



分子式：$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$

分子量：201.69

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
水に溶けやすく，エタノール（95）にやや溶けやすく，酢酸（100）に溶けにくく，アセトニトリル又は無水酢酸にほとんど溶けない。
本品1.0gを水20mLに溶かした液のpHは4.5～6.5である。

融　点：218～222℃

3. 塩化アンモニウム

一般名：塩化アンモニウム（Ammonium Chloride）

分子式：NH_4Cl

分子量：53.49

性　状：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末又は塊で，においはなく，味は塩辛く冷感がある。
水又はグリセリンに溶けやすく，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。
本品はやや吸湿性である。
本品1.0gに水を加えて溶かし，20mLとした液のpHは4.6～6.0である。

【包　　装】

セキコデ配合シロップ

500mL

【主 要 文 献】

＊1) Koren G. et al：Lancet 2006；368：704

＊2) Madadi P. et al：Clinical pharmacology and therapeutics 2009；85（1）：31-35

3) 加瀬佳年：臨床薬理学大系，第六巻，中山書店　1969：291

4) Carminati, G. M.&Cattorini, M.：Arch.Int.Pharmacodyn,. 1966；163：186

5) Perry, W.F.&Boyd, E.M.：J.Pharmacol.Exp.Ther,. 1941；73：65

6) 河盛勇造，ほか：診断と治療，1966；54：64

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社　お客様サポートセンター

〒930−8583　富山市総曲輪１丁目６番21

℡（0120）517−215

Fax（076）442−8948

製造販売元

日医工株式会社

NICHI-IKO 富山市総曲輪1丁目6番21

＊2017年７月改訂
（使用上の注意の改訂）

服用前にこの説明書を必ずお読みください。
また、必要な時に読めるよう保管してください。

かぜの諸症状の緩和に

パブロンゴールドA微粒

第2類医薬品
（かぜ薬）

◆パブロンゴールドA微粒は、リゾチーム塩酸塩・グアイフェネシンをはじめ、発熱等で消耗しやすいビタミンB_1・B_2等、９種類の有効成分を配合した総合かぜ薬です。

◆リゾチーム塩酸塩は鼻の炎症をおさえ気道内のたんを出しやすくする作用があり、解熱鎮痛薬、鎮咳薬、去痰薬、抗ヒスタミン薬等とともに、せき、のどの痛み、鼻みず等のかぜの諸症状を改善します。

使用上の注意

してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります）

❶ 次の人は服用しないでください

(1) 本剤又は本剤の成分、鶏卵によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

(2) 本剤又は他のかぜ薬、解熱鎮痛薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。

❷ 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も使用しないでください

他のかぜ薬、解熱鎮痛薬、鎮静薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等（鼻炎用内服薬、乗物酔い薬、アレルギー用薬等）

❸ 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください

（眠気等があらわれることがあります）

❹ 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください

❺ 服用前後は飲酒しないでください

❻ 長期連用しないでください

相談すること

❶ 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください

(1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人。

(2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。

(3) 高齢者。

(4) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。

(5) 次の症状のある人。
高熱、排尿困難

(6) 次の診断を受けた人。
甲状腺機能障害、糖尿病、心臓病、高血圧、肝臓病、腎臓病、胃・十二指腸潰瘍、緑内障、呼吸機能障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満症＊

❷ 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この説明書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください

関係部位	症　状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	吐き気・嘔吐、食欲不振
精神神経系	めまい
泌尿器	排尿困難
その他	過度の体温低下

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。
その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症　状
ショック（アナフィラキシー）	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）、中毒性表皮壊死融解症、急性汎発性発疹性膿疱症	高熱、目の充血、目やに、唇のただれ、のどの痛み、皮膚の広範囲の発疹・発赤、赤くなった皮膚上に小さなブツブツ（小膿疱）が出る、全身がだるい、食欲がない等が持続したり、急激に悪化する。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
腎障害	発熱、発疹、尿量の減少、全身のむくみ、全身のだるさ、関節痛（節々が痛む）、下痢等があらわれる。
間質性肺炎	階段を上ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる、空せき、発熱等がみられ、これらが急にあらわれたり、持続したりする。
ぜんそく	息をするときゼーゼー、ヒューヒューと鳴る、息苦しい等があらわれる。
呼吸抑制＊	息切れ、息苦しさ等があらわれる。

❸ 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、この説明書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください

便秘、口のかわき、眠気

❹ ５～６回服用しても症状がよくならない場合は服用を中止し、この説明書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください

用法・用量、効能、成分、保管及び取扱い上の注意については、裏面をよくご覧ください。

91

＊：2017年7月（使用上の注意、用法・用量に関連する注意改訂）

03

使用前にこの説明文書を必ずお読み下さい。
また、必要な時に読めるよう大切に保管して下さい。

総合かぜ薬

第2類医薬品

のどの痛み・鼻水・発熱に

新ルルル®-A錠s

アセトアミノフェン・クレマスチンフマル酸塩 配合

新ルルル-A錠sの特徴

かぜはいろいろな原因で発病しますが、鼻水・くしゃみ等のアレルギー症状をはじめ、せき・発熱等その症状も種々多様であり、かつ複雑です。かぜのときは早目に適切な治療をすることが、治りを早める上から大切です。

1. ご家族で服用いただけます。
2. 解熱鎮痛成分　アセトアミノフェンの作用でのどの痛み・発熱等にすぐれた効き目を発揮します。
3. 鼻水・鼻づまりには持続性抗ヒスタミン成分　クレマスチンフマル酸塩が効果を発揮します。
4. 鎮咳成分　ノスカピンとジヒドロコデインリン酸塩がダブルの効果でせきをしずめます。
5. お薬の苦手な方でも服用しやすい苦味のない小粒の糖衣錠です。

⚠ 使用上の注意

☒ してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります）

1. 次の人は服用しないで下さい。
   (1) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人
   (2) 本剤又は他のかぜ薬、解熱鎮痛薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人
2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も使用しないで下さい。
   他のかぜ薬、解熱鎮痛薬、鎮静薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等（鼻炎用内服薬、乗物酔い薬、アレルギー用薬等）
3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないで下さい。
   （眠気等があらわれることがあります）
4. 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けて下さい。
5. 服用前後は飲酒しないで下さい。
6. 長期連用しないで下さい。

相談すること

1. 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談して下さい。
   (1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人
   (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人
   (3) 高齢者

   (4) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人
   (5) 次の症状のある人
   高熱、排尿困難
   ＊(6) 次の診断を受けた人
   甲状腺機能障害、糖尿病、心臓病、高血圧、肝臓病、腎臓病、胃・十二指腸潰瘍、緑内障、呼吸機能障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満症
2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性がありますので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談して下さい。

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	吐き気・嘔吐、食欲不振
精神神経系	めまい、興奮、けいれん
泌尿器	排尿困難
その他	過度の体温低下

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けて下さい。

症状の名称	症状
ショック（アナフィラキシー）	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）、中毒性表皮壊死融解症、急性汎発性発疹性膿疱症	高熱、目の充血、目やに、唇のただれ、のどの痛み、皮膚の広範囲の発疹・発赤、赤くなった皮膚上に小さなブツブツ（小膿疱）が出る、全身がだるい、食欲がない等が持続したり、急激に悪化する。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
腎障害	発熱、発疹、尿量の減少、全身のむくみ、全身のだるさ、関節痛（節々が痛む）、下痢等があらわれる。
間質性肺炎	階段を上ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる、空せき、発熱等がみられ、これらが急にあらわれたり、持続したりする。
ぜんそく	息をするときゼーゼー、ヒューヒューと鳴る、息苦しい等があらわれる。
＊ 呼吸抑制	息切れ、息苦しさ等があらわれる。

3. 服用後、次の症状があらわれることがありますので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談して下さい。
   便秘、口のかわき、眠気
4. 5～6回服用しても症状がよくならない場合は服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談して下さい。

用法・用量

次の量を食後なるべく30分以内に水又はぬるま湯で服用してください。

年令	15才以上	11才～14才	7才～10才	3才～6才	1才～2才	1才未満
1回量	1包	2/3包	1/2包	1/3包	1/4包	服用しないこと
服用回数	1日3回					

［注意］
(1) 定められた用法・用量を厳守してください。
(2) 小児に服用させる場合には、保護者の指導監督のもとに服用させてください。
(3) 12才未満の小児には、医師の診療を受けさせることを優先してください。＊

効能

かぜの諸症状（せき、たん、のどの痛み、くしゃみ、鼻みず、鼻づまり、悪寒、発熱、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み）の緩和

成分

1包(0.97g)中

アセトアミノフェン	300mg
ジヒドロコデインリン酸塩	8mg
dl-メチルエフェドリン塩酸塩	20mg
グアイフェネシン	41.67mg(35%中125mg)
リゾチーム塩酸塩	20mg(力価)
マレイン酸カルビノキサミン	2.5mg
無水カフェイン	25mg
ビスイブチアミン(ビタミンB1誘導体)	8mg
リボフラビン(ビタミンB2)	4mg

発熱、頭痛、のどの痛み等、熱と痛みをしずめます。
せき中枢にはたらき、せきをしずめます。
気管支を広げ、呼吸を楽にして、せきをしずめます。
のどにからんだたんをやわらかくして出しやすくします。
鼻の症状をしずめ、たんをやわらかくして、出しやすくします。
くしゃみ、鼻みず、鼻づまりの症状をおさえます。
頭痛をしずめます。
かぜの時に消耗しやすいビタミンを補給します。

添加物：セルロース、パレイショデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、リン酸水素Ca、グリチルリチン酸2K、メタケイ酸アルミン酸Mg、香料、バニリン

［注意］本剤の服用により、尿が黄色になることがありますが、これは本剤中のビタミンB_2によるもので、ご心配ありません。

保管及び取扱い上の注意

(1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
(2) 小児の手の届かない所に保管してください。
(3) 他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり品質が変わることがあります）
(4) 1包を分割した残りを服用する場合には、袋の口を折り返して保管し、2日以内に服用してください。
(5) 使用期限を過ぎた製品は服用しないでください。

この製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願い申し上げます。

運絡先　大正製薬株式会社　お客様119番室
電話　03－3985－1800
受付時間　8:30～21:00(土、日、祝日を除く)

大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3丁目24番1号
http://www.taisho.co.jp

副作用被害救済制度のお問い合わせ先

(独)医薬品医療機器総合機構　http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html
電話：0120－149－931(フリーダイヤル)

KY7F1

表 BENZA
裏 −Ⓐ−

＊下線部分は2017年7月に改訂しました。

使用に際して、この説明文書を必ず読むこと。また、必要な時に読めるよう大切に保管すること。

タケダ

ベンザブロック®IP

イブプロフェン配合　かぜ薬

第2類医薬品

特　徴

- イブプロフェンの解熱・鎮痛作用により、かぜによる発熱・さむけ(悪寒)・頭痛・のどの痛みなどに効果があります。
- 6種の成分がバランスよくはたらいて、かぜのいろいろな症状を緩和するかぜ薬です。
- 柑橘類などに含まれるビタミンPの一種であるヘスペリジンを配合しています。
- のみやすい小型の白色〜帯黄白色のカプレット(錠剤)です。

⚠使用上の注意

⊗ してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる)

1. 次の人は服用しないこと
(1)本剤または本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
(2)本剤または他のかぜ薬、解熱鎮痛薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。
(3)15歳未満の小児。
(4)出産予定日12週以内の妊婦。

2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も使用しないこと
他のかぜ薬、解熱鎮痛薬、鎮静薬、鎮咳去たん薬、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等(鼻炎用内服薬、乗り物酔い用薬、アレルギー用薬、催眠鎮静薬等)

3. 服用後、乗り物または機械類の運転操作をしないこと
(眠気等があらわれることがある。)

4. 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けること

5. 服用前後は飲酒しないこと

6. 5日を超えて服用しないこと

相談すること

1. 次の人は服用前に医師、薬剤師または登録販売者に相談すること
(1)医師または歯科医師の治療を受けている人。
(2)妊婦または妊娠していると思われる人。
(3)高齢者。
(4)薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
(5)次の症状のある人。高熱、排尿困難
(6)次の診断を受けた人。甲状腺機能障害、糖尿病、心臓病、高血圧、肝臓病、腎臓病、緑内障、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、呼吸機能障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満症＊
(7)次の病気にかかったことのある人。胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病

2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師または登録販売者に相談すること

関係部位	症　状
皮　膚	発疹・発赤、かゆみ、青あざができる
消化器	吐き気・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、胃痛、口内炎、胸やけ、胃もたれ、胃腸出血、腹痛、下痢、血便
精神神経系	めまい
循環器	動悸
呼吸器	息切れ
泌尿器	排尿困難
その他	むくみ、目のかすみ、耳なり、鼻血、歯ぐきの出血、出血が止まりにくい、出血、背中の痛み、過度の体温低下、からだがだるい

まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。

症状の名称	症　状
ショック(アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群)、中毒性表皮壊死融解症	高熱、目の充血、目やに、唇のただれ、のどの痛み、皮膚の広範囲の発疹・発赤等が持続したり、急激に悪化する。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
腎障害	発熱、発疹、尿量の減少、全身のむくみ、全身のだるさ、関節痛(節々が痛む)、下痢等があらわれる。

(裏面へ続く)

効能・効果

かぜの諸症状(鼻水、鼻づまり、くしゃみ、のどの痛み、せき、たん、悪寒、発熱、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み)の緩和

用法・用量

次の量を水又はお湯で服用して下さい。

年　齢	1回量	1日服用回数
成人(15歳以上)	3錠	3回 食後なるべく30分以内に服用して下さい。
11歳以上15歳未満	2錠	
6歳以上11歳未満	1錠	
6歳未満	服用しないで下さい。	

〈用法・用量に関連する注意〉
(1)用法・用量を厳守して下さい。
(2)小児に服用させる場合には、保護者の指導監督のもとに服用させて下さい。
(3)12歳未満の小児には、医師の診療を受けさせることを優先して下さい。

＊

成分・分量

本剤は、白色の糖衣錠で、9錠中に次の成分を含有しています。

成　分	分　量	はたらき
アセトアミノフェン	900mg	熱を下げ、のどの痛み、頭痛、関節の痛みをやわらげます。
クレマスチンフマル酸塩	1.34mg	かぜのアレルギー症状(鼻水・くしゃみ等)を持続的におさえます。
ジヒドロコデインリン酸塩	24mg	せきをしずめます。
ノスカピン	48mg	
dl-メチルエフェドリン塩酸塩	60mg	気管支をひろげ、せきをしずめます。
グアヤコールスルホン酸カリウム	240mg	たんを切れやすくします。
無水カフェイン	75mg	頭痛をやわらげます。
ベンフォチアミン(ビタミンB1誘導体)	24mg	かぜによって消耗した体力の回復を促します。

添加物：セルロース、メタケイ酸アルミン酸Mg、カルメロースCa、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg、アラビアゴム、酸化チタン、ステアリン酸、白糖、タルク、ヒプロメロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ポビドン、フマル酸、カルナウバロウ

保管及び取扱い上の注意

(1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に密栓して保管して下さい。
(2)小児の手の届かない所に保管して下さい。
(3)他の容器に入れ替えないで下さい。(誤用の原因になったり品質が変わります)
(4)ぬれた手で取り扱わないで下さい。水分が錠剤につくと、表面が一部溶けて、変色又は色むらを生じることがあります。また、ぬれた錠剤をビンに戻すと他の錠剤にも影響を与えますので、戻さないで下さい。
(5)ビンの中の詰め物は輸送中の錠剤破損防止用ですので、開封後は捨てて下さい。
(6)表示の使用期限を過ぎた製品は使用しないで下さい。

本品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願い致します。
第一三共ヘルスケア株式会社　お客様相談室
〒103−8234　東京都中央区日本橋3−14−10
電　話　0120−337−336
受付時間　9:00〜17:00(土、日、祝日を除く)

ルルについて詳しくは　www.lulu.jp

03 Ⓡ登録商標

製造販売元
Daiichi-Sankyo
第一三共ヘルスケア株式会社
東京都中央区日本橋3−14−10
ホームページ　https://www.daiichisankyo-hc.co.jp/

症状の名称	症　　状
間質性肺炎	階段を上ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる、空せき、発熱等がみられ、これらが急にあらわれたり、持続したりする。
ぜんそく	息をするときゼーゼー、ヒューヒューと鳴る、息苦しい等があらわれる。
無菌性髄膜炎	首すじのつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、吐き気・嘔吐等があらわれる(このような症状は、特に全身性エリテマトーデスまたは混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている)。
再生不良性貧血	青あざ、鼻血、歯ぐきの出血、発熱、皮膚や粘膜が青白くみえる、疲労感、動悸、息切れ、気分が悪くなりくらっとする、血尿等があらわれる。
無顆粒球症	突然の高熱、さむけ、のどの痛み等があらわれる。
呼吸抑制*	息切れ、息苦しさ等があらわれる。*

3. 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続または増強が見られた場合には、服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師または登録販売者に相談すること
便秘、口の渇き、眠気
4. 5～6回服用しても症状がよくならない場合(特に熱が3日以上続いたり、また熱が反復したりするとき)は服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師または登録販売者に相談すること

効　能

かぜの諸症状(発熱、悪寒、頭痛、のどの痛み、鼻水、鼻づまり、関節の痛み、筋肉の痛み、せき、たん、くしゃみ)の緩和

用法・用量

次の量を、食後なるべく30分以内に、水またはお湯で、かまずに服用すること。

年　齢	1回量	1日服用回数
15歳以上	2錠	3回
15歳未満	服用しないこと	

<用法・用量に関連する注意>
(1)用法・用量を厳守すること。
(2)カプレット(錠剤)の取り出し方
図のようにカプレットの入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して、裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用すること。(誤ってそのままのみこんだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながる。)

成　分

6錠(1日服用量)中

は　た　ら　き	成　　分	含　量
熱をさげ、痛みを和らげる	イブプロフェン	450mg
鼻水・くしゃみを和らげる	クロルフェニラミンマレイン酸塩	7.5mg
せき・たんを和らげる	dl-メチルエフェドリン塩酸塩	60mg
せきを和らげる	ジヒドロコデインリン酸塩	24mg
頭痛を和らげる	無水カフェイン	75mg
ビタミン類(ビタミンPの一種)	ヘスペリジン	90mg

添加物：乳糖水和物、クロスカルメロースNa、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、ステアリン酸Mg、酸化チタン、カルナウバロウ、サラシミツロウ、トウモロコシデンプン

保管および取扱い上の注意

(1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に箱に入れて保管すること。
(2)小児の手の届かない所に保管すること。
(3)他の容器に入れ替えないこと(誤用の原因になったり品質が変わる)。
(4)使用期限を過ぎた製品は服用しないこと。
(5)箱の「開封年月日」記入欄に、内袋(アルミの袋)を開封した日付を記入すること。
(6)一度内袋(アルミの袋)を開封した後は、品質保持の点から開封日より6ヵ月以内を目安になるべくすみやかに服用すること。

本製品内容についてのお問い合わせは、お買い求めのお店、または下記にお願い申しあげます。
武田コンシューマーヘルスケア株式会社「お客様相談室」フリーダイヤル 0120-567-087
受付時間：9：00～17：00（土、日、祝日を除く）

なお、タケダ健康サイトでは、多くの健康情報や症状・疾患の情報をわかりやすく紹介しています。
タケダ健康サイト　検索　http://takeda-kenko.jp

製造販売元　武田コンシューマーヘルスケア株式会社
〒541-0045　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

Z4　※※2017年7月改訂（第3版）
※2015年7月改訂
貯　　法：気密容器、
湿気を避けて室温保存
使用期限：外箱に表示

日本標準商品分類番号
871149

	トラマールOD錠25mg	トラマールOD錠50mg
承認番号	22600AMX01295000	22600AMX01296000
薬価収載	2014年11月	2014年11月
販売開始	2014年12月	2014年12月

がん疼痛・慢性疼痛治療剤

劇薬 処方箋医薬品注) トラマール®OD錠25mg
劇薬 処方箋医薬品注) トラマール®OD錠50mg

Tramal® OD Tablets 25mg・50mg
<トラマドール塩酸塩口腔内崩壊錠>

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

禁　忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者［中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。］
3. モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者、又は投与中止後14日以内の患者（「相互作用」の項参照）
4. 治療により十分な管理がされていないてんかん患者［症状が悪化するおそれがある。］

組成・性状

1. 組成

トラマールOD錠25mg
1錠中にトラマドール塩酸塩25mgを含有する。
添加物として結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、エチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、セタノール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、デキストリン、アラビアゴムを含有する。

トラマールOD錠50mg
1錠中にトラマドール塩酸塩50mgを含有する。
添加物として結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、エチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、セタノール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、デキストリン、アラビアゴムを含有する。

2. 製剤の性状

トラマールOD錠25mg及びトラマールOD錠50mgは片面に割線を施した白色の円形の口腔内崩壊錠で、ハッカようの味がある。

	表	裏	側面	識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
トラマールOD錠25mg				ⓣ132	8.0	3.1	190
トラマールOD錠50mg				ⓣ133	10.0	4.1	380

効能・効果

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛
疼痛を伴う各種癌
慢性疼痛

<効能・効果に関連する使用上の注意>
慢性疼痛患者においては、その原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

用法・用量

通常、成人にはトラマドール塩酸塩として1日100～300mgを4回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし1回100mg、1日400mgを超えないこととする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
1. 初回投与量
本剤を初回投与する場合は、1回25mgから開始することが望ましい。
2. 投与間隔
4～6時間ごとの定時に経口投与すること。ただし、生活時間帯に合わせて投与間隔を調整することも可能とする。
3. 増量及び減量
本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量・減量の目安は、1回25mg（1日100mg）ずつ行うことが望ましい。
4. がん疼痛患者における疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）
本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突出痛が発現した場合は、直ちに本剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。本剤の臨時追加投与の1回投与量は、定時投与中の本剤の1日量の1/8～1/4を経口投与すること。
5. 投与の継続
慢性疼痛患者において、本剤投与開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。

6.投与の中止
(1)本剤の投与を必要としなくなった場合は、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
(2)がん疼痛患者において、本剤の1日の定時投与量が300mgで鎮痛効果が不十分となった場合、本剤の投与を中止し、モルヒネ等の強オピオイド鎮痛剤への変更を考慮すること。その場合には、定時投与量の1/5の用量の経口モルヒネを初回投与量の目安とすることが望ましい。また、経口モルヒネ以外の強オピオイド鎮痛剤に変更する場合は、経口モルヒネとの換算で投与量を求めることが望ましい。
7.高齢者への投与
75歳以上の高齢者では、本剤の血中濃度が高い状態で持続し、作用及び副作用が増強するおそれがあるので、1日300mgを超えないことが望ましい（「薬物動態」の項参照）。
8.服用時の注意
本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと（「適用上の注意」の項参照）。

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)オピオイド鎮痛剤を投与中の患者［痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある（「相互作用」の項参照）。］
(2)腎障害又は肝障害のある患者［高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがあるので、患者の状況を考慮し、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。］
(3)てんかんのある患者、痙攣発作を起こしやすい患者又は痙攣発作の既往歴のある患者［痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。］
(4)薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者［依存性を生じやすい。］
(5)呼吸抑制状態にある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］
(6)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来すおそれがある。］
(7)オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
(8)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。］
(9)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
※※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。
(2)本剤を投与した際に、悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮し、本剤投与時の副作用の発現に十分注意すること。
(3)眠気、めまい、意識消失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。なお、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。
(4)鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
※※(5)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）。
※※(6)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。

3.相互作用
本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6及びCYP3A4により代謝される。
(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー	外国において、セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）を含む中枢神経系（攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛）、呼吸器系（呼吸抑制）及び心血管系（低血圧、高血圧）の重篤な副作用が報告されている。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止後14日以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、2～3日間の間隔をあけることが望ましい。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。

※※(2)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
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。 また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
※リネゾリド		リネゾリドの非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
アルコール	呼吸抑制が生じるおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
カルバマゼピン	同時あるいは前投与で本剤の鎮痛効果を下げ作用時間を短縮させる可能性がある。	本剤の代謝酵素が誘導されるため。
キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明
ジゴキシン	外国において、ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明

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	出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告がある。	機序不明
オンダンセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。
ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用するμ-オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。

4.副作用
がん疼痛を対象とした安全性評価対象例267例中、副作用は181例（67.8%）に認められた。主なものは、便秘（30.0%）、悪心（29.2%）、嘔吐（19.5%）、傾眠（18.7%）、食欲減退（9.4%）、浮動性めまい（8.6%）及び頭痛（6.4%）であった。
慢性疼痛を対象とした安全性評価対象例762例中、副作用は650例（85.3%）に認められた。主なものは、便秘（50.8%）、悪心（49.2%）、傾眠（29.5%）、嘔吐（19.0%）、浮動性めまい（18.5%）、口渇（9.3%）、食欲減退（6.6%）、頭痛（6.2%）、倦怠感（5.6%）であった。（カプセル剤の効能追加時）
※(1)重大な副作用
1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明*）
ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
※2)呼吸抑制（頻度不明*）
呼吸抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「過量投与」の項参照）。
3)痙攣（頻度不明*）
痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4)依存性（頻度不明*）
長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。
5)意識消失（頻度不明*）
意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
＊：自発報告等、注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。
※(2)その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
呼吸器			呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥	口腔咽頭不快感、発声障害
循環器			血圧上昇、ほてり、血圧低下、動悸	起立性低血圧、不整脈、顔面蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈、高血圧
血液凝固系			好中球増加、好酸球増加・減少、リンパ球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加、血小板減少	
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	振戦、不眠症	譫妄、幻覚、鎮静、体位性めまい、睡眠障害、不随意性筋収縮、感覚鈍麻、味覚異常、記憶障害、健忘、ジスキネジー、眼振、回転性めまい、疲労、耳鳴、悪夢、気分変動、うつ病、落ち着きのなさ、不安	頭重感、興奮、虚脱感、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、錯感覚、協調運動異常、失神、錯乱、活動低下・亢進、行動障害、知覚障害、言語障害、無感情、不快気分
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲減退	下痢、腹部不快感、上腹部痛	口内乾燥、口内炎、消化不良、腹痛、胃炎、口唇炎、胃食道逆流性疾患、口の錯感覚、腹部膨満感	腹鳴、おくび
肝臓		AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加	A1-P増加、LDH増加	肝機能異常、ビリルビン増加
皮膚		多汗症、そう痒症、湿疹	発疹、全身性そう痒症、蕁麻疹、薬疹、冷汗	寝汗
腎臓及び尿路系		排尿困難	尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、クレアチニン増加、BUN増加、頻尿、尿量減少、尿閉	夜間頻尿、膀胱炎
代謝異常			尿酸増加、トリグリセリド増加	

種類＼頻度	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明*
その他	口渇、倦怠感	無力症、異常感	CK（CPK）増加、熱感、脱水、視力障害、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、浮腫、末梢性浮腫、疼痛、胸部不快感、転倒、易刺激性、悪寒、発熱、霧視	冷感、散瞳、視調節障害、心電図QT延長、体重減少

＊：自発報告等、注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

5.高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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。［妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。また、胎盤関門を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。なお、動物実験で、器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。］

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。［静脈内投与（国内未承認）の場合、0.1％が乳汁中に移行することが知られている。］

※※7.小児等への投与

※※(1)12歳未満の小児には投与しないこと。［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。］

※※(2)12歳以上の小児への投与に関する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

8.過量投与

徴候、症状：中毒による典型的な症状は、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡に至る意識障害、痙攣、呼吸停止に至る呼吸抑制等が報告されている。

処置：緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。本剤摂取後2時間以内の場合、胃内容物の吸引、胃洗浄あるいは活性炭投与等の処置が有効である。また、呼吸抑制に対してはナロキソンの投与、痙攣に対してはジアゼパムの静脈内投与を行うこと（ナロキソンは動物実験で痙攣を増悪させるとの報告がある）。本剤は透析によってはほとんど除去されず、急性中毒に対して、解毒のための血液透析、あるいは血液濾過のみの治療は不適切である。

9.適用上の注意

(1)薬剤交付時：

1)本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用をしないように指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。

2)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、更には穿孔を起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。］

(2)服用時：

1)本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

2)本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

※※10.その他の注意

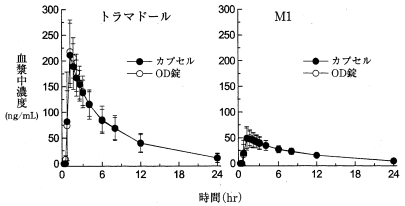
遺伝的にCYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者（Ultra-rapid Metabolizer）では、トラマドールの活性代謝物の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。

薬物動態

1.血中濃度

(1)健康成人（生物学的同等性）

健康成人男性24例にトラマドール塩酸塩OD錠50mg（水なしで服用又は水で服用）又はトラマドール塩酸塩カプセル50mg（水で服用）を空腹時に単回経口投与した場合、トラマドール及び活性代謝物モノ-*O*-脱メチル体（M1）の血漿中濃度は以下の図のとおりであった。OD錠は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれにおいても、カプセル（水で服用）と生物学的に同等であることが確認された[1]。

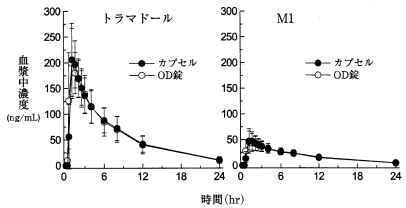


トラマドール塩酸塩OD錠50mgを水なしで、トラマドール塩酸塩カプセル50mgを水で服用後のトラマドール及び活性代謝物M1の血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

パラメータ＼	トラマドール		M1	
	OD錠 水なしで服用	カプセル 水で服用	OD錠 水なしで服用	カプセル 水で服用
Cmax（ng/mL）	242±42.8	235±53	55.3±17.9	55.2±22.1
tmax（hr）	1.19±0.25	1.21±0.49	1.50±0.66	1.35±0.54
$t_{1/2,\beta}$（hr）	5.66±1.11	5.67±1.28	6.94±1.87	7.04±2.02
AUC0-∞（ng·hr/mL）	1550±524	1530±499	499±104	504±105

平均値±標準偏差（n=24）



トラマドール塩酸塩OD錠50mg又はトラマドール塩酸塩カプセル50mgを水で服用後のトラマドール及び活性代謝物M1の血漿中濃度推移

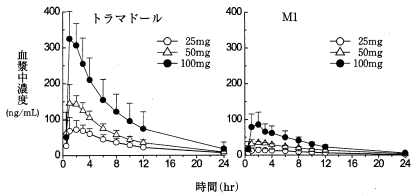
薬物動態パラメータ

パラメータ＼	トラマドール		M1	
	OD錠 水で服用	カプセル 水で服用	OD錠 水で服用	カプセル 水で服用
Cmax（ng/mL）	228±52.9	229±53.4	51.4±18.7	52.7±20.7
tmax（hr）	1.33±0.69	1.23±0.33	1.50±0.71	1.46±0.64
$t_{1/2,\beta}$（hr）	5.46±0.81	5.61±1.03	6.76±1.31	7.07±1.39
AUC0-∞（ng·hr/mL）	1520±469	1540±463	478±102	500±121

平均値±標準偏差（n=24）

(2)健康成人

健康成人男性6例にトラマドール塩酸塩カプセルを空腹時単回経口投与したとき、トラマドール及び活性代謝物M1の血漿中濃度は投与後2時間までにCmaxに達した後、それぞれ5～6時間及び6～7時間の$t_{1/2,\beta}$で低下した。血漿中トラマドール及びM1のCmax及びAUC0-∞はいずれも用量に比例して増加した[2]。



トラマドール塩酸塩カプセル経口投与後のトラマドール及び活性代謝物M1の血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

パラメータ＼	トラマドール		
	25mg	50mg	100mg
Cmax（ng/mL）	87.6±21.2	161±18	342±73
tmax（hr）	1.8±0.8	1.3±0.5	1.5±0.8
$t_{1/2,\beta}$（hr）	6.06±1.58	5.74±0.67	5.31±1.57
AUC0-∞（ng·hr/mL）	774±247	1287±229	2682±1182
パラメータ＼	M1		
	25mg	50mg	100mg
Cmax（ng/mL）	16.4±5.3	37.7±5.2	86.8±33.7
tmax（hr）	2.2±1.0	1.8±0.8	2.0±1.1
$t_{1/2,\beta}$（hr）	6.81±1.21	6.72±1.18	6.09±1.69
AUC0-∞（ng·hr/mL）	196±40	428±52	808±184

平均値±標準偏差（n=6）

(3)高齢者

健康高齢者20例（66～82歳）にトラマドール塩酸塩カプセル50mgを経口投与したときの血清中トラマドール濃度は、健康非高齢者8例（22～47歳）の結果と同様の推移を示した。一方、後期高齢者（75歳以上、8例）では前期高齢者（65歳以上75歳未満、12例）に比べ、血清中トラマドールのCmax、AUC0-∞及び尿中排泄量が30～50％増加し、$t_{1/2,\beta}$及びMRTが約1時間延長した。（外国人によるデータ）

(4)肝硬変患者

肝硬変患者12例にトラマドール塩酸塩カプセル50mgを経口投与したとき、健康成人と比較して血清中トラマドールのCmax及びAUC0-∞は顕著に増加し、$t_{1/2,\beta}$は約2.6倍に延長した。（外国人によるデータ）

(5)腎障害患者

腎障害患者21例（クレアチニンクリアランス：80mL/min以下）にトラマドール塩酸塩100mgを静脈内投与したとき、血清中トラマドールの$t_{1/2,\beta}$及びAUC0-∞は健康成人のそれぞれ最大で1.5倍及び2倍であった。（外国人によるデータ）

2.分布

(1)組織への移行（ラット）

^{14}C-トラマドール塩酸塩を雄性ラットに30mg/kg経口投与した後、放射能濃度はほとんどの組織で投与後1～2時間で最高値に達した。投与後1時間の組織中濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く、それぞれ血漿中濃度の約15、13及び11倍であった。脳内の放射能濃度は血漿の約2倍高かった。各組織からの放射能の消失は血漿と同様に速やかであり、放射能濃度は投与後24時間で最高値の10％以下に低下した[3]。

(2)血漿タンパク結合（平衡透析法）

^{14}C-トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合率は、0.2～10μg/mLの範囲で19.5～21.5％であり、結合率に濃度依存性は認められなかった[4]。

3.代謝

(1)トラマドールの主な代謝経路は、*O*-及び*N*-脱メチル化（第一相反応）並びにそれらの代謝物のグルクロン酸又は硫酸抱合（第二相反応）であった[5]。

(2)トラマドールの*O*-脱メチル化反応にはCYP2D6が、*N*-脱メチル化反応にはCYP3A4が主に関与していた[6]。

4.排泄

健康成人男性6例にトラマドール塩酸塩カプセル25、50又は100mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中排泄率に用量間で差はなく、投与量の12～16％が未変化体として、12～15％がモノ-*O*-脱メチル体（M1）、15～18％がM1の抱合体として排泄された[2]。

臨床成績**

1.がん疼痛[7]

非オピオイド鎮痛剤（非ステロイド性鎮痛剤又はアセトアミノフェン）投与中で安静時の痛みの程度（VAS値）が25mm以上の日本人がん疼痛患者95例を対象とし、本剤1日4回又は対照薬（モルヒネ硫酸塩徐放性製剤）を1日1回（朝）2週間投与した第Ⅲ相二重盲検比較試験の成績は以下のとおりであった。

主要評価項目として設定した便秘スコアは、本剤群と対照薬群との間に有意な差が認められ（P=0.0073）、本剤は対照薬に比べて便秘の程度が低いことが示唆された。

第Ⅲ相二重盲検比較試験における便秘スコア
（便秘スコア解析対象90例）

	評価例数	便秘スコア[a] 0	1	2	3	4	5	6	検定
本剤群	46	18 (39.1)	2 (43.5)	8 (60.9)	15 (93.5)	1 (95.7)	1 (97.8)	1 (100.0)	P=0.0073 (Wilcoxon順位和検定)
対照薬群	44	8 (18.2)	4 (27.3)	7 (43.2)	10 (65.9)	7 (81.8)	4 (90.9)	4 (100.0)	

（累積％）

a)便秘スコア0：便秘なし
便秘スコア1：便秘あり、無処置
便秘スコア2：便秘あり、酸化マグネシウム990mg/日（330mg/回）以下を服用
便秘スコア3：便秘あり、酸化マグネシウム990mg/日（330mg/回）を超えて服用
便秘スコア4：便秘あり、刺激性下剤を服用
便秘スコア5：便秘あり、坐剤又は浣腸を実施
便秘スコア6：便秘あり、摘便を実施

最終評価時の安静時の痛みの程度（VAS値）とその変化量に基づく改善度判定により「有効」と判定された症例の割合は、本剤群89.6％（43/48例）、対照薬群87.2％（41/47例）であった。また、最終評価時の安静時の痛みの程度（VAS値）とその変化量及びレスキュー・ドーズの投与状況は以下のとおりであり、本剤群と対照薬群でほぼ同様であった。

第Ⅲ相二重盲検比較試験における最終評価時（2週後又は中止時）の安静時の痛みの程度（VAS値）とその変化量及びレスキュー・ドーズ投与状況

		本剤群	対照薬群
評価例数		48	47
治験薬投与開始前のVAS値（mm）[a]		45.3±15.9	44.5±16.8
最終評価時のVAS値（mm）[a]		16.5±14.4	14.1±21.3
最終評価時のVAS値変化量（mm）[a]		−28.9±17.0	−30.5±27.0
最終評価時のレスキュー・ドーズ	投与症例の割合（%）[b]	29.2（14）	27.7（13）
	投与回数（回/日）[c]	2.1±1.0	2.1±1.0

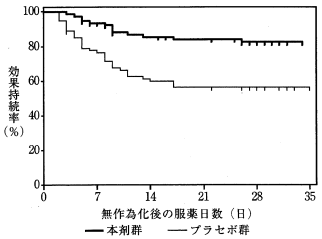
a)平均値±標準偏差
b)レスキュー・ドーズ（本剤群：本剤、対照薬群：モルヒネ塩酸塩製剤）投与症例の割合（レスキュー・ドーズ投与例数）
c)レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与回数、平均値±標準偏差

2.慢性疼痛[8)～10)]

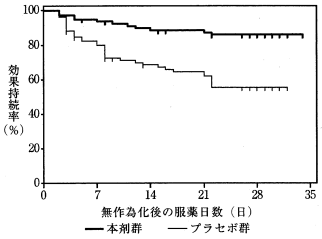
(1)ランダム化治療中止プラセボ対照二重盲検比較試験（国内第Ⅲ相）

1)変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象に、非盲検下で1～5週間かけて100～400mgの範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者160例に、本剤又はプラセボをランダムに割り付けて4週間投与したと

き（本剤群79例、プラセボ群81例）、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった。
（ログランク検定：P=0.0002）



2)帯状疱疹後神経痛と診断され、非オピオイド鎮痛剤（NSAIDs、プレガバリン他）の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象に、非盲検下で１～５週間かけて100～400mgの範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者166例に、本剤又はプラセボをランダムに割り付けて４週間投与したとき（本剤群81例、プラセボ群85例）、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった。
（ログランク検定：P<0.0001）



(2)非盲検長期投与試験（国内第Ⅲ相）
各種疾患（変形性関節症、腰痛症、関節リウマチ、脊柱管狭窄症、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、複合性局所疼痛症候群、線維筋痛症）に伴う慢性疼痛を有し、非オピオイド鎮痛剤（NSAIDs、プレガバリン他）の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない患者173例を対象に、本剤を１日４回、100～400mgの範囲で適宜増減して最長52週間投与したときのVAS値の平均値は、前観察期の64.6mmに対して、28週後には34.9mmに低下し、その後52週までほぼ一定の値で推移した。

＊＊：カプセル剤の臨床成績

薬効薬理

1.薬理作用に関する検討（*in vivo*）[11)～13)]

(1)マウス及びラットを用いたライシング法、ホットプレート法及びテールフリック法による侵害刺激実験において、トラマドール塩酸塩は経口、腹腔内又は皮下投与で鎮痛効果を示した。代謝物M1の塩酸塩をラットに静脈内投与した場合、テールフリック法による侵害刺激反応をトラマドール塩酸塩よりも低用量から抑制した。

(2)マウスを用いたテールフリック法による侵害刺激法において、トラマドール塩酸塩を腹腔内投与した時の鎮痛作用はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン塩酸塩で抑制された。一方、α_2-アドレナリン受容体拮抗薬であるヨヒンビン塩酸塩及びセロトニン２型受容体拮抗薬であるリタンセリンは、マウスにトラマドール塩酸塩をくも膜下腔内に投与した時の鎮痛作用を抑制した。

(3)ラットの坐骨神経を部分結紮した神経障害性疼痛モデルにおいて、トラマドール塩酸塩は経口投与で抗アロディニア作用を示した。

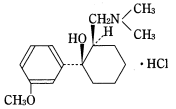
2.作用点に関する検討（*in vitro*）[14)]

(1)ラット脳を用いた受容体結合実験において、トラマドール塩酸塩はδ及びκ-オピオイド受容体よりもμ-オピオイド受容体に高い結合親和性を示した。M1塩酸塩のラットμ-オピオイド受容体に対する結合親和性は、モルヒネ塩酸塩に劣るもののトラマドール塩酸塩より高かった。

(2)ラット脳を用いた取り込み実験において、トラマドール塩酸塩はノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み系を抑制した。これらの再取り込み系に対するM1塩酸塩の抑制作用は、トラマドール塩酸塩と同程度あるいは弱かった。

有効成分に関する理化学的知見

一　般　名：トラマドール塩酸塩（Tramadol Hydrochloride）（JAN）
化　学　名：(1*RS*, 2*RS*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride
分　子　式：$C_{16}H_{25}NO_2$・HCl
分　子　量：299.84
化学構造式：



及び鏡像異性体

性　　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。本品は水、メタノール、酢酸（100）又はエタノール（95）に溶けやすく、無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
融　　点：181～184℃

取扱い上の注意

アルミピローの開封後は湿気を避けて保存すること。

包　　装

トラマールOD錠25mg：PTP100錠、500錠
トラマールOD錠50mg：PTP100錠、500錠

主要文献

1)トラマドール塩酸塩OD錠とカプセルの生物学的同等性試験（日本新薬社内資料）
2)大熊誠太郎ほか：臨床医薬, 26(8), 497(2010)
3)トラマドール塩酸塩の組織分布試験（日本新薬社内資料）
4)トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合試験（日本新薬社内資料）
5)トラマドール塩酸塩のヒト尿中代謝物の検討（日本新薬社内資料）
6)トラマドール塩酸塩の*in vitro*代謝試験（日本新薬社内資料）
7)平賀一陽ほか：臨床医薬, 26(8), 569(2010)
8)小川節郎ほか：臨床医薬, 29(6), 497(2013)
9)小川節郎ほか：臨床医薬, 29(6), 513(2013)
10)小川節郎ほか：臨床医薬, 29(6), 531(2013)
11)Raffa R. B. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 260(1), 275(1992)
12)Hennies H. H. et al.：Arzneimittelforschung, 38(Ⅱ), 877(1988)
13)Kaneko K. et al.：Neurosci Lett., 562(Mar 6), 28(2014)
14)Frink M. C. et al.：Arzneimittelforschung, 46(Ⅱ), 1029(1996)

文献請求先
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売元
日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

販売提携先
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Licensed by
GRÜNENTHAL GMBH
GERMANY

Z9　※※2017年７月改訂（第７版）
※2015年７月改訂

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱及びアンプルに表示

劇薬
処方箋医薬品注)

鎮痛剤 トラマール®注100
Tramal® Injection 100
＜トラマドール塩酸塩注射液＞

日本標準商品分類番号	
871149	

承認番号	21500AMZ00018000
薬価収載	2003年７月
販売開始	2003年９月
再評価結果	1994年９月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

禁　忌（次の患者には投与しないこと）
1.重篤な呼吸抑制状態にある患者
［呼吸抑制の副作用が知られており、症状を悪化させるおそれがある。］
2.頭部傷害、脳に病変がある場合などで意識混濁が危惧される患者
3.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4.アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者
［中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。］
5.モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者、又は投与中止後14日以内の患者（「相互作用」の項参照）
6.治療により十分な管理がされていないてんかん患者
［症状が悪化するおそれがある。］

組成・性状

1.組成
本剤は１管（２mL）中トラマドール塩酸塩100mgを含有する。
2.製剤の性状
本剤は無色澄明な水性注射液である。
pH：5.5～6.5
浸透圧比：約１

効能・効果

下記疾患ならびに状態における鎮痛
各種癌、術後

用法・用量

通常成人にはトラマドール塩酸塩として１回100～150mgを筋肉内に注射し、その後必要に応じて４～５時間毎に反復注射する。なお、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)オピオイド鎮痛剤を投与中の患者
［痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある（「相互作用」の項参照）。］
(2)腎障害又は肝障害のある患者
［高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがあるので、患者の状況を考慮し、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。］
(3)てんかんのある患者、痙攣発作を起こしやすい患者又は痙攣発作の既往歴のある患者
［痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。］
(4)薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者
［依存性を生じやすい。］
※※(5)呼吸抑制状態にある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］
(6)オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
(7)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。］
(8)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

※※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。
(2)本剤を投与した際に、悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮し、本剤投与時の副作用の発現に十分注意すること。
(3)眠気、めまい、意識消失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。なお、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。
(4)外来患者に投与した場合には十分に安静にした後、安全を確認し帰宅させること。
※※(5)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）。
※※(6)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。
※※(7)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。

3.相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6及びCYP3A4により代謝される。

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー	外国において、セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）を含む中枢神経系（攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛）、呼吸器系（呼吸抑制）及び心血管系（低血圧、高血圧）の重篤な副作用が報告されている。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止後14日以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、2～3日間の間隔をあけることが望ましい。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。

※※(2)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
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。 また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
※リネゾリド		リネゾリドの非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
アルコール	呼吸抑制が生じるおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
カルバマゼピン	同時あるいは前投与で本剤の鎮痛効果を下げ作用時間を短縮させる可能性がある。	本剤の代謝酵素が誘導されるため。
キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明
ジゴキシン	外国において、ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明
※※クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告がある。	機序不明
オンダンセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。
ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用するμ-オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。

4.副作用

総症例1,715例中本剤の影響として報告された副作用発現件数は389件（22.7%）であった。

（承認時～1981年10月までの集計）

※(1)重大な副作用

1)ショック（0.2%）、アナフィラキシー（頻度不明*）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※2)呼吸抑制（頻度不明*）

呼吸抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「過量投与」の項参照）。

3)痙攣（頻度不明*）

痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)依存性（頻度不明*）

長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。

5)意識消失（頻度不明*）

意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊：自発報告等又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

※(2)その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
呼吸器				呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥、口腔咽頭不快感、発声障害
循環器		心悸亢進、冷汗、血圧低下、顔面蒼白、胸内苦悶	不整脈	血圧上昇、ほてり、起立性低血圧、頻脈、徐脈、高血圧
血液凝固系				好中球増加、好酸球増加・減少、リンパ球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加、血小板減少
精神神経系		傾眠、睡眠障害、頭痛、頭重感、興奮、虚脱感、鎮静、疲労感、浮動性めまい、ふらつき感、不快感	耳鳴、不安感、両手のしびれ感	譫妄、幻覚、振戦、体位性めまい、いらいら感、錯感覚、不随意性筋収縮、協調運動異常、失神、錯乱、悪夢、気分変動、活動低下・亢進、行動障害、知覚障害、言語障害、不眠症、感覚鈍麻、味覚異常、記憶障害、健忘、ジスキネジー、眼振、回転性めまい、うつ病、落ち着きのなさ、無感情、不快気分
消化器	悪心	嘔吐	腹部膨満感、腹鳴	食欲不振、便秘、下痢、胃不快感、上腹部痛、口内乾燥、食欲減退、口内炎、消化不良、腹痛、胃炎、口唇炎、胃食道逆流性疾患、口の錯感覚、おくび
肝臓				AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、Al-P増加、LDH増加、肝機能異常、ビリルビン増加
皮膚		多汗症	蕁麻疹	そう痒症、発疹、湿疹、全身性そう痒症、薬疹、寝汗
腎臓及び尿路系			排尿困難	尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、クレアチニン増加、BUN増加、尿閉、頻尿、夜間頻尿、尿量減少、膀胱炎
代謝異常				尿酸増加、トリグリセリド増加
その他		口渇、注射部位の刺激、熱感、悪寒	発熱、冷感	浮遊感、倦怠感、無力症、CK(CPK)増加、霧視、散瞳、脱水、視力障害、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、浮腫、末梢性浮腫、疼痛、胸部不快感、転倒、視調節障害、心電図QT延長、体重減少

＊：自発報告等又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

5.高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすいので、少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。

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。

[妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。また、胎盤関門を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。なお、動物実験で、器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。]

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。

[静脈内投与（国内未承認）の場合、0.1%が乳汁中に移行することが知られている。]

※※7.小児等への投与

※※(1)12歳未満の小児には投与しないこと。[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。]

※※(2)12歳以上の小児への投与に関する安全性は確立されていないので、投与しないことが望ましい（使用経験がない）。

8.過量投与

徴候、症状：中毒による典型的な症状は、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡に至る意識障害、痙攣、呼吸停止に至る呼吸抑制等が報告されている。

処置：緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。呼吸抑制に対してはナロキソンの投与、痙攣に対してはジアゼパムの静脈内投与を行うこと（ナロキソンは動物実験で痙攣を増悪させるとの報告がある）。本剤は透析によってはほとんど除去されず、急性中毒に対して、解毒のための血液透析、あるいは血液濾過のみの治療は不適切である。

9.適用上の注意

(1)神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

(2)繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど、注射部位を変えて行うこと。

(3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

(4)バルビタール系薬剤（注射液）と同じ注射筒を使用すると沈殿を生じるので、同じ注射筒で混ぜないこと。

(5)アンプルカット時の注意
　本剤には「一点カットアンプル」を採用しているが、異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

※※10.その他の注意
(1)動物実験で耐性が形成されるので連用や増量の場合は注意して投与すること。
※※(2)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、トラマドールの活性代謝物の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。

薬物動態[1)]

<参考>

モルモットに筋肉内投与したときの各組織内濃度は投与1時間後最高を示し、以後3時間まで急激に減少した。組織内濃度は肺が最も高く、肝、腎、脾、血液、腸、胃、心、筋と続いた。尿中排泄は投与後6時間までに約29%、24時間までに31%が排泄された。尿中代謝物は、トラマドール及び脱モノメチル誘導体、フェノール誘導体が主なものであった。

臨床成績[2)~4)]

二重盲検比較試験を含む臨床効果は次の通りである。

疾患名	有効率（有効以上例数/評価対象例数）
術後疼痛	59.5%（200/336）
癌性疼痛	72.1%（62/86）

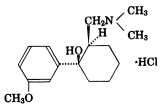
また、ペチジン、ペンタゾシンを対象とした二重盲検比較試験により本剤の有用性が認められている。

薬効薬理

1.マウス及びラット（*in vivo*）における圧刺激法、熱板刺激法による鎮痛効果はモルヒネの1/5～1/7、ペチジンの約1/2、アミノピリンより数倍高く、ジヒドロコデインと同程度である。酢酸writhing法ではペチジン群に位置する[5)]。
2.作用持続時間はペチジンよりはるかに長く、モルヒネとほぼ同等である（マウス・ラット *in vivo*）[5)]。
3.鎮痛効果発現には脳内ノルアドレナリン、ドパミンが関与しており、脳内賦活系に対する抑制作用はペチジンより弱い（ウサギ・ネコ *in vivo*）[6),7)]。

有効成分に関する理化学的知見

一　般　名：トラマドール塩酸塩（Tramadol Hydrochloride）（JAN）
化　学　名：(1*RS*, 2*RS*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride
分　子　式：$C_{16}H_{25}NO_2$・HCl
分　子　量：299.84
化学構造式：



及び鏡像異性体

性　　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。本品は水、メタノール、酢酸（100）又はエタノール（95）に溶けやすく、無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
融　　点：181～184℃

包　　装

トラマール注100：10管

主要文献

1)平野修助：K-315の吸収・分布・排泄並びに切片による代謝に関する研究（日本新薬社内資料）
2)小林建一ほか：新薬と臨牀, 20, 427(1971)
3)田中大平ほか：治療, 53, 1855(1971)
4)後藤康之ほか：新薬と臨牀, 24, 1600(1975)
5)辺見善一ほか：日薬理誌, 68, 102(1972)
6)満島隆ほか：日薬理誌, 69, 437(1973)
7)北野高史ほか：日薬理誌, 68, 114(1972)

文献請求先
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
日本新薬株式会社　製品情報担当
〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル　0120-321-372
TEL　075-321-9064
FAX　075-321-9061

製造販売元
日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

Licensed by
GRÜNENTHAL GMBH
GERMANY

LN/1
※※2017年 7月改訂（下線部分）（第9版）
※2016年 6月改訂
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
871149

慢性疼痛/抜歯後疼痛治療剤

劇薬
処方箋医薬品*

トラムセット®配合錠

TRAMCET® Combination Tablets
トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠

*注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00552000
薬価収載	2011年 7月
販売開始	2011年 7月
国際誕生	2001年 8月

【警　　告】

1) 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、アセトアミノフェンの1日総量が1500mg（本剤4錠）を超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど、慎重に投与すること（「重要な基本的注意」の項参照）。
2) 本剤とトラマドール又はアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、過量投与に至るおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること（「過量投与」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1) アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者［中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。］
2) モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者、又は投与中止後14日以内の患者（「相互作用」の項参照）
3) 治療により十分な管理がされていないてんかん患者［症状が悪化するおそれがある。］
4) 消化性潰瘍のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
5) 重篤な血液の異常のある患者［重篤な転帰をとるおそれがある。］
6) 重篤な肝障害のある患者［重篤な転帰をとるおそれがある（「過量投与」の項参照）。］
7) 重篤な腎障害のある患者［重篤な転帰をとるおそれがある。］
8) 重篤な心機能不全のある患者［循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。］
9) アスピリン喘息（非ステロイド製剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者［アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。］
10) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	トラムセット配合錠			
成分・含量（1錠中）	トラマドール塩酸塩37.5mg アセトアミノフェン325mg			
添加物	粉末セルロース、アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、黄色三二酸化鉄、ポリソルベート80、カルナウバロウ			
色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
	J-C	T/P		
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
	15.5	6.3	5.5	441
識別記号	J-C T/P			

【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛
　非がん性慢性疼痛
　抜歯後の疼痛

《効能・効果に関連する使用上の注意》
慢性疼痛患者においては、その原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

【用法・用量】

非がん性慢性疼痛：
通常、成人には、1回1錠、1日4回経口投与する。投与間隔は4時間以上空けること。
なお、症状に応じて適宜増減するが、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。
抜歯後の疼痛：
通常、成人には、1回2錠を経口投与する。
なお、追加投与する場合には、投与間隔を4時間以上空け、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1. 投与の継続
　慢性疼痛患者において、本剤投与開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。
2. 投与の中止
　慢性疼痛患者において、本剤の投与を必要としなくなった場合は、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

【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) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者［痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある（「相互作用」の項参照）。］
2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、あるいは痙攣発作の危険因子（頭部外傷、代謝異常、アルコール又は薬物の離脱症状、中枢性感染症等）を有する患者［痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。］
3) 呼吸抑制状態にある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］
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来すおそれがある。］
5) 薬物の乱用又は薬物依存傾向のある患者［依存性を生じやすい。］
6) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
7) 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。］
8) 肝障害又は腎障害、あるいはそれらの既往歴のある患者［肝機能又は腎機能が悪化するおそれがある。また、高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある（「過量投与」及び「薬物動態」の項参照）。］
9) 消化性潰瘍の既往歴のある患者［消化性潰瘍の再発を促進するおそれがある。］

10) 血液の異常又はその既往歴のある患者[血液障害を起こすおそれがある。]
11) 出血傾向のある患者[血小板機能異常が起こることがある。]
12) 心機能異常のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
13) 気管支喘息のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
14) アルコール多量常飲者[肝障害があらわれやすくなる(「相互作用」の項参照)。]
15) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者[肝障害があらわれやすくなる。]
16) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

※※**2.重要な基本的注意**

1) 本剤は、1錠中にトラマドール塩酸塩(37.5mg)及びアセトアミノフェン(325mg)を含む配合剤であり、トラマドールとアセトアミノフェン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
2) 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)。
3) 悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮するなど、適切な処置を行うこと。
4) 眠気、めまい、意識消失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。なお、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。
5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
6) 重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。アセトアミノフェンの1日総量が1500mg(本剤4錠)を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講じること。
7) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
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(「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。

3.相互作用

トラマドールは、主に薬物代謝酵素(CYP2D6及びCYP3A4)によって代謝される。

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー	外国において、セロトニン症候群(錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等)を含む中枢神経系(攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛)、呼吸器系(呼吸抑制)及び心血管系(低血圧、高血圧)の重篤な副作用が報告されている。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止後14日以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、2~3日間の間隔を空けることが望ましい。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。

2) 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
オピオイド鎮痛剤 **中枢神経抑制剤** **フェノチアジン系薬剤** **催眠鎮静剤等**	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	中枢神経抑制作用が相加的に増強されると考えられる。
三環系抗うつ剤 **セロトニン作用薬** **選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)等**	セロトニン症候群(錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等)があらわれるおそれがある。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
リネゾリド		リネゾリドの非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
カルバマゼピン **フェノバルビタール** **フェニトイン** **プリミドン** **リファンピシン** **イソニアジド**	トラマドールの血中濃度が低下し作用が減弱する可能性がある。 また、これらの薬剤の長期連用者では肝代謝酵素が誘導され、アセトアミノフェン代謝物による肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、トラマドールの代謝が促進される。また、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
アルコール(飲酒)	呼吸抑制が生じるおそれがある。 また、アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	相加的に作用が増強されると考えられる。 アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明
クマリン系抗凝血剤 **ワルファリン**	出血を伴うプロトロンビン時間の延長等のクマリン系抗凝血剤の作用を増強することがある。	機序不明
ジゴキシン	ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明
オンダンセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。
ブプレノルフィン **ペンタゾシン等**	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。 また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用するμ-オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。
エチニルエストラジオール含有製剤	アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	エチニルエストラジオールは肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
	エチニルエストラジオールの血中濃度が上昇するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。

4.副作用

慢性疼痛及び抜歯後疼痛を有する患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例599例中486例(81.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、悪心248例(41.4%)、嘔吐157例(26.2%)、傾眠155例(25.9%)、便秘127例(21.2%)、浮動性めまい113例(18.9%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

(1) **ショック、アナフィラキシー(頻度不明)**:ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、喘鳴、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) **痙攣(0.2%)**:痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(3) **意識消失(0.2%)**:意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(4) **依存性(頻度不明)**:長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。
(5) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明)**:中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(6) **間質性肺炎(頻度不明)**:間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
※※(7) **間質性腎炎、急性腎障害(頻度不明)**:間質性腎炎、急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(8) **喘息発作の誘発(頻度不明)**:喘息発作を誘発することがある。
(9) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明)**:劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(10) **顆粒球減少症(頻度不明)**:顆粒球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(11) **呼吸抑制(頻度不明)**:呼吸抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと(「過量投与」の項参照)。

※※**2) その他の副作用**

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明注)
感染症および寄生虫症			腎盂腎炎	
血液およびリンパ系障害		貧血		
代謝および栄養障害		食欲不振	高脂血症、低血糖症	
精神障害		不眠症	不安、幻覚	錯乱、多幸症、神経過敏、健忘、離人症、うつ病、薬物乱用、インポテンス、悪夢、異常思考、せん妄
神経系障害	傾眠(25.9%)、浮動性めまい(18.9%)、頭痛	味覚異常	筋緊張亢進、感覚鈍麻、錯感覚、注意力障害、振戦、筋不随意運動、第4脳神経麻痺、片頭痛	運動失調、昏迷、会話障害、運動障害
眼障害			視覚異常	縮瞳、散瞳
耳および迷路障害			耳不快感、耳鳴、回転性めまい	
心臓障害			動悸	不整脈、頻脈
血管障害		高血圧、ほてり		低血圧、起立性低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難、嗄声	
胃腸障害	悪心(41.4%)、嘔吐(26.2%)、便秘(21.2%)、胃不快感	腹痛、下痢、口内炎、口内乾燥、消化不良、胃炎	逆流性食道炎、口唇炎、胃腸障害、腹部膨満、胃潰瘍、鼓腸、メレナ、上部消化管出血	嚥下障害、舌浮腫
肝胆道系障害	肝機能検査異常			
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	発疹、多汗症、冷汗		
腎および尿路障害		排尿困難	アルブミン尿、尿閉	乏尿
全身障害および投与局所様態	異常感	口渇、倦怠感、発熱、浮腫	胸部不快感、無力症、悪寒	疲労、胸痛、失神、離脱症候群

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明注)
臨床検査		体重減少、血中CPK増加、血中尿素増加、血中トリグリセリド増加、血中ビリルビン増加、尿中血陽性、尿中プドウ糖陽性	好酸球数増加、白血球数増加、ヘモグロビン減少、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血中プドウ糖増加、血小板数増加、血中クレアチニン減少、血中尿酸増加、好中球百分率増加	
傷害、中毒および処置合併症			転倒・転落	

注)外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

5.高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。トラマドールは胎盤関門を通過し、新生児に痙攣発作、身体的依存及び退薬症候、並びに胎児死亡及び死産が報告されている。また、動物実験で、トラマドールは器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。]
2) 妊娠後期の婦人へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
3) アセトアミノフェンは妊娠後期のラットで胎児に軽度の動脈管収縮を起こすことが報告されている。
4) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止すること。[トラマドールは、乳汁中へ移行することが報告されている。]

※※**7.小児等への投与**

12歳未満の小児には投与しないこと。[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。]
12歳以上の小児における安全性は確立していない。

8.過量投与

徴候、症状：
トラマドールの過量投与による重篤な症状は、呼吸抑制、嗜眠、昏睡、痙攣発作、心停止である。
アセトアミノフェンの大量投与により、肝毒性のおそれがある。また、アセトアミノフェンの過量投与時に肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。過量投与による主な症状は、胃腸過敏症、食欲不振、悪心、嘔吐、倦怠感、蒼白、発汗等である。

処置：
緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。必要に応じて活性炭の投与等適切な処置を行う。
トラマドールの過量投与による呼吸抑制等の症状が疑われる場合には、ナロキソンが有効な場合があるが、痙攣発作を誘発するおそれがある。また、トラマドールは透析によりほとんど除去されない。
アセトアミノフェンの過量投与による症状が疑われる場合には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

※※**9.適用上の注意**

薬剤交付時

1) 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。]
2) 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

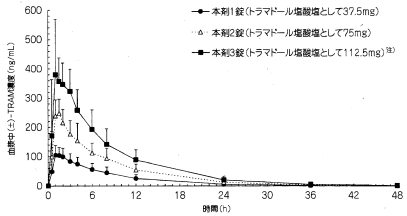
10.その他の注意

1) アセトアミノフェンの類似化合物(フェナセチン)の長期投与により、血色素異常を起こすことがある。
2) 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物(フェナセチン)製剤を長期・大量に使用(例：総服用量1.5～27kg、服用期間4～30年)していた人が多いとの報告がある。また、類似化合物(フェナセチン)の長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。
3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。
※4) 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、トラマドールの活性代謝物の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。

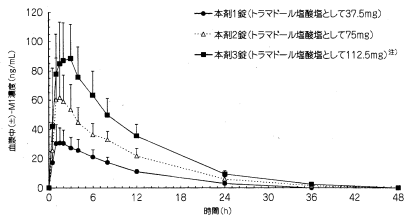
【薬 物 動 態】

1.血漿中濃度[1), 2)]

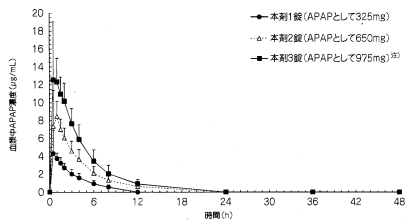
健康成人男性に本剤1～3錠注)(トラマドール塩酸塩として37.5、75及び112.5mg、アセトアミノフェン(APAP)として325、650及び975mg)を単回経口投与したとき、投与量にかかわらず、トラマドール【(±)-TRAM】及びAPAPは速やかに吸収され、(±)-TRAM及びAPAPの血漿中濃度はそれぞれ投与後約1～2時間及び約1時間にC_{max}に達した後、それぞれ約5～5.5時間及び約3時間の$t_{1/2}$で低下した。両薬物の薬物動態は用量比例性を示した。また、(±)-TRAMは速やかに活性代謝物O-脱メチルトラマドール【(±)-M1】に代謝され、(±)-M1の血漿中濃度は投与後約2時間にC_{max}に達した後、約6.5時間の$t_{1/2}$で低下した。血漿中(±)-TRAM及び(±)-M1の各鏡像異性体【(+)-体及び(−)-体】の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた。[1)]



本剤1～3錠注)を単回経口投与したときの血漿中(±)-TRAM濃度推移
(N=8，平均値+S.D.)



本剤1～3錠注)を単回経口投与したときの血漿中(±)-M1濃度推移
(N=8，平均値+S.D.)



本剤1～3錠注)を単回経口投与したときの血漿中APAP濃度推移
(N=8，平均値+S.D.)

本剤1～3錠注)を単回経口投与したときの
血漿中(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態パラメータ

対象	本剤	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_∞ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
(±)-TRAM	1錠	119.8 (34.3)	1.8 (0.5～3.0)	938.2 (360.7)	5.1 (0.8)
	2錠	263.8 (45.6)	1.0 (0.5～1.5)	2004.3 (580.5)	5.6 (1.0)
	3錠注)	424.5 (146.1)	1.3 (1.0～3.0)	3274.3 (1070.4)	5.6 (1.1)
(±)-M1	1錠	34.2 (10.6)	1.8 (0.5～3.0)	359.4 (63.7)	6.4 (0.9)
	2錠	65.6 (24.4)	1.8 (1.0～4.0)	680.9 (142.2)	6.3 (0.9)
	3錠注)	95.7 (26.3)	1.8 (1.0～3.0)	1083.8 (224.3)	6.3 (0.9)
APAP	1錠	5.0 (2.0)[a]	0.8 (0.5～1.5)	17.1 (4.8)[b]	2.8 (0.6)
	2錠	9.2 (2.3)[a]	1.0 (0.5～1.5)	38.9 (12.4)[b]	3.3 (0.9)
	3錠注)	15.1 (4.3)[a]	0.8 (0.5～1.5)	62.3 (18.1)[b]	3.3 (1.0)

a：μg/mL　　(N=8，平均値(S.D.)，t_{max}：中央値(範囲))
b：μg·h/mL

また、健康成人男性に本剤1回1又は2錠(トラマドール塩酸塩として37.5又は75mg、APAPとして325又は650mg)を1日4回(6時間ごと)反復経口投与(本剤1錠：5日間、本剤2錠：3日間)したとき、血漿中(±)-TRAM及び(±)-M1濃度は反復経口投与開始後48時間までに、また血漿中APAP濃度は反復経口投与開始後24時間までに定常状態に達しており、蓄積性は認められなかった。[1)]

本剤1回1又は2錠を1日4回(6時間ごと)反復経口投与
(本剤1錠：5日間、本剤2錠：3日間)したときの最終投与後の
血漿中(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態パラメータ

対象	本剤	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_τ (ng·h/mL)	R_A	$t_{1/2}$ (h)
(±)-TRAM	1錠	290.6 (72.9)	1.0 (0.5～1.5)	1141.2 (265.8)	1.3 (0.5)	6.6 (1.0)
	2錠	542.6 (114.4)	1.3 (1.0～2.0)	2355.8 (533.3)	1.3 (0.3)	6.5 (0.6)
(±)-M1	1錠	78.5 (18.7)	1.3 (0.5～6.0)	325.2 (88.0)	0.9 (0.1)	7.4 (1.4)
	2錠	142.0 (29.3)	1.3 (0.5～2.0)	666.6 (103.8)	0.9 (0.2)	6.7 (0.9)
APAP	1錠	6.7 (1.6)[a]	0.5 (0.5～1.0)	17.4 (2.6)[b]	1.0 (0.1)	4.3 (2.7)
	2錠	11.0 (2.9)[a]	0.8 (0.5～1.5)	30.4 (4.9)[b]	0.9 (0.1)	3.3 (1.1)

a：μg/mL　　(N=8，平均値(S.D.)，t_{max}：中央値(範囲))
b：μg·h/mL
R_A：蓄積率(最終投与後のAUC_τ/初回投与時のAUC_∞)

配合による影響：健康成人男性に本剤2錠(トラマドール塩酸塩として75mg、APAPとして650mg)、トラマドール塩酸塩2カプセル(75mg)又はAPAP 2カプセル(650mg)をそれぞれ単回経口投与したとき、本剤を投与したときの(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態パラメータは、トラマドール塩酸塩及びAPAPをそれぞれ単独で投与したときと同様の値を示し、(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態にトラマドール塩酸塩及びAPAPの配合による影響は認められなかった。[1)]

食事による影響(外国人)：外国人健康成人に本剤3錠注)(トラマドール塩酸塩として112.5mg、APAPとして975mg)を高脂肪食後及び空腹時にそれぞれ単回経口投与したとき、(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態に食事による顕著な影響は認められなかった。[2)]

注)本剤の承認された1回最高用量は2錠である。

2.分布[3), 4)]

ヒト血漿蛋白結合率：(±)-TRAM(0.2～10μg/mL)及びAPAP(280μg/mL)約20%(*in vitro*、平衡透析法)

3.代謝[5)～9)]

(±)-TRAMは主に肝臓でCYP2D6により活性代謝物(±)-M1に代謝される。また、その他の主な代謝経路は、肝臓でのCYP3A4による*N*-脱メチル化、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合である。APAPの主な代謝経路は、肝臓でのグルクロン酸抱合、硫酸抱合並びにCYP1A2、CYP2E1及びCYP3A4による*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンへの酸化及びそのグルタチオン抱合である。

4.排泄[1)]

健康成人男性に本剤1～3錠注)を単回経口投与及び本剤1回1又は2錠を1日4回(6時間ごと)反復経口投与したとき、(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの累積尿中排泄率(単回：投与後48時間、反復：最終投与後48時間)は、それぞれ投与量の18.2～20.3%、9.4～14.8%及び2.5～3.3%であり、投与量及び反復投与による影響は認められなかった。

注)本剤の承認された1回最高用量は2錠である。

5.肝機能障害(外国人)

トラマドール：肝硬変患者12例にトラマドール塩酸塩カプセル50mgを経口投与したとき、健康成人と比較して血清中トラマドールのC_{max}及びAUC_∞は顕著に増加し、$t_{1/2}$は約2.6倍に延長した。
アセトアミノフェン：肝機能障害患者(軽度～中等度：9例、高度：5例)にアセトアミノフェン1000mgを経口投与したとき、健康成人と比較して血漿中アセトアミノフェンのAUC_{6h}は約1.7倍増加し、$t_{1/2}$は約2時間延長した。[10)]

6.腎機能障害(外国人)

トラマドール：腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス：80mL/min以下)21例にトラマドール塩酸塩100mgを静脈内投与したとき、血清中トラマドールの$t_{1/2}$及びAUC_∞は健康成人のそれぞれ最大で1.5倍及び2倍であった。
アセトアミノフェン：腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス：30mL/min以下)13例にアセトアミノフェン1000mgを経口投与したとき、投与8～24時間後の血漿中アセトアミノフェンの$t_{1/2}$は健康成人(4.9時間)と比較して11.7時間に延長し、$AUC_{8\text{-}24h}$も約1.9倍増加した。[11)]

【臨 床 成 績】

<非がん性慢性疼痛>

1. ランダム化治療中止プラセボ対照二重盲検比較試験(国内試験)[12)]
腰痛症又は変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者187例(本剤群94例、プラセボ群93例)を対象に、非盲検下で本剤1回1～2錠を1日4回2週間投与した後、二重盲検期への移行規準を満たした患者に、本剤又はプラセボをランダムに割り付けて4週間投与したとき、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間はプラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった(ログランク検定、p=0.0001)。
2. 非盲検長期投与試験(国内試験)[13)]
各種疾患(腰痛症、変形性関節症、関節リウマチ、頸肩腕症候群、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害性疼痛など)に伴う慢性疼痛を有し、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない患者190例を対象に、本剤1回1～2錠を1日4回、適宜増減して最長52週間投与したときのVAS値の平均値は、前観察期の65.80mmに対して、治療期28週には29.93mmに低下し、その後、治療期52週までほぼ一定の値で推移した。

<抜歯後の疼痛>

実薬対照二重盲検比較試験(国内試験)[14)]
骨削除及び歯冠分割を必要とする下顎埋状智歯抜歯術を施行し、抜歯後疼痛を認めた患者328例(本剤群132例、トラマドール塩酸塩群66例、アセトアミノフェン群130例)を対象に、二重盲検下で本剤2錠、トラマドール塩酸塩75mg又はアセトアミノフェン650mgを単回投与したとき、投与後8時間までの痛みの改善度の総和(投与後の痛みの改善度を「改善なし」～「完全改善」の5段階で、0.5～8時間まで経時的に評価したときの累積値)の平均値は、本剤群17.7、トラマドール塩酸塩群12.4、アセトアミノフェン群13.3であり、本剤群と各単剤群の間に有意差が認められた(FisherのLSD法、いずれもp<0.0001)。また、本剤投与後に奏効するまでの時間(痛みの程度が「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間)の中央値は約30分であり、その後に疼痛が再発した患者における効果持続時間(奏効後に痛みの程度が「中等度」又は「高度」に悪化するまでの時間)の中央値は約270分であった。

抜歯後の疼痛における鎮痛効果

薬剤群	解析例数	投与後8時間までの痛みの改善度の総和		
		平均値±標準偏差	中央値(最小：最大)	FisherのLSD法
本剤 2錠	132	17.7 ±7.91	18.5 (0.0：32.0)	
トラマドール塩酸塩 75mg	66	12.4 ±8.36	12.5 (0.0：29.5)	p<0.0001
アセトアミノフェン 650mg	130	13.3 ±8.07	14.0 (0.0：30.5)	p<0.0001

【薬 効 薬 理】

1.鎮痛作用

1) マウスのアセチルコリン誘発ライジングにおいて、トラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンの併用経口投与は、アイソボログラムによる解析の結果、相乗的にライジング反応を抑制することが示唆された[15)]。ただし、ヒトにおいては本剤の相乗的な鎮痛作用は確認されていない。
2) アジュバント関節炎ラットにおいて、トラマドール塩酸塩(10mg/kg)とアセトアミノフェン(86.7mg/kg)の併用経口投与では、同用量の各薬物単独投与に比べて、温熱性及び機械刺激性痛覚過敏、並びに機械刺激性アロディニアを強く抑制した[16)]。

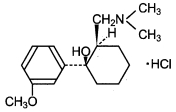
2.作用機序

1) トラマドール[17), 18)]
ラット脳を用いた*in vitro*試験の結果から、トラマドールは中枢神経系で作用し、トラマドール及び活性代謝物M1の*μ*-オピオイド受容体への結合、並びにトラマドールによるノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害作用が、鎮痛作用に関与すると考えられる。
2) アセトアミノフェン[19), 20)]
ラットを用いた*in vivo*試験の結果から、アセトアミノフェンは主に中枢神経系で作用し、*N*-メチル-D-アスパラギン酸受容体及びサブスタンスP受容体を介した一酸化窒素経路の阻害作用、脊髄のセロトニン受容体を介した間接的な作用などが、鎮痛作用に関与すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

<トラマドール塩酸塩>

一般名：トラマドール塩酸塩(Tramadol Hydrochloride)（JAN）
化学名：(1*RS*,2*RS*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride
分子式：$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$
分子量：299.84
化学構造式：

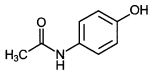


及び鏡像異性体

性　状：白色の結晶性の粉末である。
溶解性：水又はメタノールに溶けやすく、アセトンに極めて溶けにくい。
融　点：180～184℃

<アセトアミノフェン>

一般名：アセトアミノフェン(Acetaminophen)
化学名：*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide
分子式：$C_8H_9NO_2$
分子量：151.16
化学構造式：



性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
溶解性：メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。
融　点：169～172℃

【包　　装】

トラムセット配合錠：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、500錠(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) 国内臨床試験(社内資料 JNS013-JPN-01)
2) 海外臨床試験(社内資料 TRAMAP-PHI-003)
3) Dvorchik, B. H., et al. : トラマドールの蛋白結合率の検討(社内資料)
4) Gazzard, B. G., et al. : J. Pharm. Pharmacol., **25**, 964, 1973
5) McKown, L. A., et al. : トラマドールの代謝の検討(社内資料)
6) Gerloff, J., et al. : トラマドールの代謝酵素の検討(社内資料)
7) Thummel, K. E., et al. : Biochem. Pharmacol., **45**, 1563, 1993
8) Raucy, J. L., et al. : Arch. Biochem. Biophys., **271**, 270, 1989
9) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed., The McGraw-Hill Companies, 693, 2006
10) Zapater, P., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., **20**, 29, 2004
11) Prescott, L. F., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **36**, 291, 1989
12) 国内臨床試験(社内資料 JNS013-JPN-04)
13) 国内臨床試験(社内資料 JNS013-JPN-05)
14) 国内臨床試験(社内資料 JNS013-JPN-03)
15) Tallarida, R. J., et al. : Life Sciences, **58**, PL-23, 1996
16) アジュバント関節炎ラットにおけるトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェン併用投与による鎮痛作用(社内資料)
17) Raffa, R. B., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **260**, 275, 1992
18) Raffa, R. B. : Am. J. Med., **101**(suppl 1A), 40S, 1996
19) Björkman, R., et al. : Pain, **57**, 259, 1994
20) Pelissier, T., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **278**, 8, 1996

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社　くすり相談窓口
〒160-8515　東京都新宿区四谷1丁目7番地
電話 03-5229-3906　0120-189-522
FAX 03-5229-3955

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

販売
MOCHIDA 持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
JP503058LN JP503059LN

janssen