

Vol.128	2017.4.26	死亡例を含む重篤な呼吸障害の発生例	
平成調剤薬局医薬品安全性情報		授乳中の使用にも警告、米で安全性情報	DI 室長：朝倉 恵美子
小児へのコデインおよびトラマドール含有医療用医薬品の使用を禁忌			

米食品医薬品局 (FDA) は 4 月 20 日、12 歳未満の小児の鎮咳または鎮痛を目的としたコデインおよびトラマドールを含有する医療用医薬品の使用を禁忌とするなど、添付文書の改訂を求める安全性情報を発出した。これらを使用した小児で、死亡例を含む重篤な呼吸障害の発生例が複数あったことが改訂の根拠とされている。この他、肥満や閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) などがある 12~18 歳の小児や、授乳中の女性への使用についても警告が追記される。

CYP2D6 の特定の遺伝子型を有する "ultra-rapid metabolizers" でモルヒネ血中濃度が上昇しやすい

コデインとトラマドールはいずれもオピオイド系の麻薬性薬剤で、米国ではコデインは鎮咳薬や鎮痛薬として、またトラマドールは鎮痛薬として承認されている。このうちコデインを含有する医療用あるいは一般用 (OTC) の医薬品の多くは、鎮咳薬あるいは感冒薬としてアセトアミノフェンなど他の薬剤との配合剤が流通している。なお、コデインのみを有効成分とする医療用医薬品の小児への使用は承認されていない。一方、トラマドールは成人の鎮痛薬として承認されているが、小児にも適応外で処方される場合があることが明らかになっている。しかし、コデインやトラマドールには呼吸抑制や呼吸困難、死亡など重篤な副作用のリスクがあり、こうしたリスクは特に小児で高い傾向がある。そこで FDA は 2013 年、扁桃摘出術およびアデノイド切除術のいずれか、or は両方を施行した小児における術後疼痛の軽減を目的としたコデインおよびトラマドールの使用を制限する黒枠警告の追記を指示。さらに 2015 年の安全性情報で、CYP2D6 の特定の遺伝子型を有する "ultra-rapid metabolizers" の小児ではコデインを活性代謝産物であるモルヒネに変換する速度が通常よりも速く、モルヒネの血中濃度が上昇しやすいため、重篤な呼吸障害の発現リスクが高まるとして注意を呼びかけた。

授乳中のコデイン使用で乳児に傾眠や重度の呼吸障害

その後、FDA は引き続きこれら 2 剤の安全性の評価を実施。18 歳未満への使用例における重篤な呼吸障害の発生数がコデイン含有製剤の使用例で 64 件 (うち死亡例 24 件、対象期間: 1969 年 1 月~2015 年 5 月)、トラマドール使用例で 9 件 (うち死亡例 3 件、対象期間: 1969 年 1 月~2016 年 3 月) に上り、特に重篤な副作用のほとんどが 12 歳未満の小児で発生しており、単回使用で発生した例も複数あることが分かったという。また、医学文献のデータを精査したところ、授乳中のコデイン使用に伴い乳児に傾眠や重度の呼吸障害などが認められた例が多数報告されており、死亡例もあったという。一方、授乳中のトラマドール使用に伴う有害事象の報告はなかったが、FDA は「母乳中にトラマドールの活性成分が認められたとする報告がある他、トラマドールも "ultra-rapid metabolizers" の小児ではコデインと同様のリスクがある」と説明。「引き続きこれら 2 剤の安全性について監視を続けるとともに、米国内の一部の州で流通しているコデインが含まれた OTC 製品についても新たな規制の必要性について検討している」としている。

肥満や OSA の 12~18 歳児も高リスク

扁桃摘出術およびアデノイド切除術のいずれか、あるいは両方を施行した 18 歳未満の小児に対し、術後疼痛の軽減を目的としたトラマドールの使用を禁忌とする (コデインについては既に禁忌とされている)

肥満や閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA)、重度の肺疾患を有する 12~18 歳の小児に対し、コデインあるいはトラマドールを使用すると重篤な呼吸障害のリスクが高まる可能性があるとする警告を追記

授乳中のコデインまたはトラマドール使用に関する警告レベルを強化: 使用すると乳児に重度の副作用が及ぶ可能性があるため、過剰な眠気や授乳困難、重篤な呼吸障害、また呼吸障害による死亡などのリスクが含まれることを記載する

なお、FDA は小児の保護者および患者に対し、処方された薬剤の添付文書に目を通し、コデインあるいはトラマドールが含まれていないかどうか確認するよう求めるとともに、「もし子供がこれらの薬剤を使用しているか、あるいは授乳によってこれらの薬剤に曝露している可能性がある場合には、子供が何歳にかかわらず、呼吸抑制や浅い呼吸、呼吸困難、呼吸音、錯乱、傾眠、授乳困難、身体の弛緩といった呼吸障害の徴候がないかどうか注意深く観察し、もしいずれかの徴候が認められる場合には直ちに薬剤の使用を中止し、救急外来を受診してほしい」と呼びかけている。