

使用上の注意改訂のお知らせ

指定医薬品
気道粘液調整・粘膜正常化剤

ムコダイン®

錠250mg, 錠500mg, 細粒
シロップ5%, DS

2008年1月

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

謹啓 平素は格別のご高配を賜わり厚く御礼申し上げます。

さて、この度弊社のムコダイン製剤すべてについて、「使用上の注意」を改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要しますので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

敬白

1. 改訂内容（下線部改訂箇所）

：事務連絡（平成20年1月10日付）に基づく

改訂後	改訂前
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	[項目追加]
【使用上の注意】 2. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群） 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症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し、適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害、黄疸 AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、LDHの上昇等を伴う肝機能障害や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。 3) ショック、アナフィラキシー様症状 ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。	【使用上の注意】 2. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群） 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症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し、適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害、黄疸 AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、LDHの上昇等を伴う肝機能障害や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。

2. 改訂理由

ムコダイン製剤発売以降、国内において「アナフィラキシー反応」が2例、「アナフィラキシーショック」が6例、「アナフィラキシー様反応」が2例、「ショック」が3例の合計13例が集積されたため、「重大な副作用」に「ショック、アナフィラキシー様症状」を追記しました。

また、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」に本剤を投与した場合、これらの副作用が発現する可能性が高いと考え、【禁忌】の項を新設し、注意喚起を図ることとしました。

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報No.166」2008年1月に掲載されます。

副作用発現症例

[アナフィラキシー様反応]

患者背景		1日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰	
年齢 性別	使用理由 (合併症)			
30歳代 女性	上気道炎 (アレルギー 性鼻炎)	500mg 1日間	投与開始日 (投与中止日)	<p>鼻汁（水溶性透明）と咽頭痛と軽度の痰のからみを主訴として受診。咽頭所見は発赤（+）あり。上気道炎とアレルギー性鼻炎と診断した。</p> <p>セファクロル 250mg×3錠／1日量 3× カルボシステイン 250mg×6錠／1日量 3× オキサトミド 30mg×2錠／1日量 2× を処方した。</p> <p>11:30頃 処方薬3種類を服用。 服薬5～10分後 顔面の紅斑、かゆみとなり、直ちに全身性に紅潮とかゆみが拡がり、急激な腹痛が出現し、また全身性脱力感と咽頭部の圧迫感（一過性）、視野の狭窄感あり。 意識は明瞭であった。脈拍は頻脈100以下であったが、著明ではなく、比較的しっかりしていた（血管の緊張性は比較的保たれていた）。直ちに強力ネオミノファーゲンシー 20cc×1本静注し、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム100mg+電解質輸液200mLを点滴開始した。 点滴開始約30分後 全身の紅潮は消失した。全身症状も改善されてきたが、腹痛の改善は認められず、チメピジウム臭化物水和物注射液1mLを1.5本側管より注入したが軽快なく、その後（12:40）補液電解質輸液200mLを追加した。 12:40頃 会話も普段通り出来るようになり、腹痛も軽快。 13:30 点滴除去。</p>
併用薬：オキサトミド、セファクロル				

[ショック、発疹]

患者背景		1日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰	
年齢 性別	使用理由 (合併症)			
10歳代 後半 女性	両側扁桃炎 (なし)	250mg 1日間	投与2日前 投与1日前 投与開始日 (投与中止日)	<p>のどの痛み生ず。 頭痛、関節痛、腰痛、発熱（朝 37.2℃、昼 38.3℃）。 初診。 37.6℃、脈拍 100/分・整。両側扁桃中等度に腫脹し、表面に薄い偽膜がおおう。急性扁桃炎と診断。 (1)ガチフロキサシン水和物 300mg 1× (2)カルボシステイン 750mg、塩酸アンブロキシソール 45mg、セラペプターゼ 30mg、桔梗湯 7.5g 3× を処方。帰宅後初回分服薬。 <u>服薬5分後</u> 「服薬5分後、目・鼻が痒くなる。まもなく発赤、更に手足も痒くなった」ため処方施設に連絡あり。至急の来院を促す。 独歩にて入室。すでに眼瞼・口唇はタラコ様に、耳介は柔道家の如く腫脹。又、体幹にも蕁麻疹様膨疹。 <u>服薬約20分後</u> SpO₂、血圧モニターすると共に、ソルビトール加乳酸リンゲル液 500mLで血管確保し、強カネオミノファーゲンシー40mL及びリン酸デキサメタゾンナトリウム4mg管注した。血圧110以上/ーであった。 <u>服薬約25分後</u> 血圧100以下/ーになるも緩徐なためアドレナリン使用は待機とした。 <u>服薬約55分後</u> 血圧87/58と最も低値を示した。その後徐々に血圧上昇しはじめた。 <u>服薬約70分後 (13:05)</u> 血圧100以上/ーに回復した。また、SpO₂は終始正常域でO₂を要しなかった。しかし、扁桃炎治療の継続を要するので、処置施設救急に搬送した。処置施設来院後はバイタルサインは落ちついていたが経過観察入院とした。 中止1日後 入院後は発赤疹も消退し、入院時認めた顔面浮腫なども軽快した。咽頭痛については残存していたが、バイタルサインも不変であったことから退院となった。 中止46日後 以前の内服薬にてアレルギーがあったため、ガチフロキサシン水和物、カルボシステイン、セラペプターゼ、塩酸アンブロキシソールに対するDLSTを施行した。その結果、カルボシステインのみ陽性反応を認めた。</p>

併用薬：ガチフロキサシン水和物、塩酸アンブロキシソール、セラペプターゼ、桔梗湯

	投与 1103日前	投与 625日前	投与1日目 (処方施設)	投与1日目 (処置施設)	中止 42日目	中止 46日目
体温 (°C)		36.7	37.6	37.2	37.8	
心拍数 (/min)		64	100	86	92	
血圧 (mmHg)	108/72		87/58	106/80		
CRP試験 (定量) (mg/dL)		0.03	1.95	2.1	2.50	
DLST (ガチフロキサシン水和物)						129 (-)
DLST (セラペプターゼ)						175 (-)
DLST (塩酸アンブロキシソール)						125 (-)
DLST (カルボシステイン)						194 (+)

改訂後の使用上の注意は以下の通りです。（下線部改訂箇所）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【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) 肝障害のある患者
[肝機能障害のある患者に投与した時、肝機能が悪化することがある。]
- (2) 心障害のある患者
[類薬で心不全のある患者に悪影響を及ぼしたとの報告がある。]

2. 副作用

総症例11,042例中、100例(0.91%)に副作用が認められ、主な副作用は食欲不振27例(0.24%)、下痢19例(0.17%)、腹痛15例(0.14%)、発疹11例(0.10%)であった。（ムコダインDSの一部変更承認時）

本項の副作用は、ムコダイン錠250mg、錠500mg、細粒、K10、シロップ2%、シロップ5%、DSを合わせた集計である。

(1) 重大な副作用

- 1) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）**
皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症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し、適切な処置を行うこと。

- 2) **肝機能障害、黄疸**

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDHの上昇等を伴う肝機能障害や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。

- 3) **ショック、アナフィラキシー様症状**

ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	食欲不振、下痢、腹痛	悪心、嘔吐、腹部膨満感、口渇 等	
過敏症 ^{注)}	発疹	湿疹、紅斑 等	浮腫、発熱、呼吸困難
その他		癢痒感	

注)投与を中止すること。

3. 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。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

5. 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。]

（5. 適用上の注意は「ムコダイン錠250mg・錠500mg・細粒」の添付文書にのみ記載している項目です。）