

使用上の注意改訂のお知らせ

気道粘液調整・粘膜正常化剤

98-1
平成10年1月

指 **ムコダイン[®]** 錠・錠500mg・細粒・K10・シロップ5%
(カルボシステイン錠・細粒・懸濁シロップ・シロップ)



杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台2-5

謹啓 平素は格別の御引立て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[®]** 錠・錠500mg・細粒・K10・シロップ5%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は若干時間のずれが生ずることがあると存じますが、何卒ご了承下さいますようお願い申し上げます。 敬白

1. 改訂内容(——部追加、-----部削除)

改訂後	改訂前
<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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、肝機能が悪化したとの報告がある]</p> <p>(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]</p> <p>2. 副作用(まれに：0.1%未満、ときに：0.1%～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明)</p> <p>(1) 消化器：ときに食欲不振、腹痛、下痢、まれに悪心、嘔吐、腹部膨満感、口渇等があらわれることがある。</p> <p>(2) 過敏症：ときに発疹、まれに湿疹、紅斑等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。</p> <p><u>(3) 肝臓：まれにGOT、GPT、Al-P、LDHの上昇等の肝機能異常があらわれることがある。</u></p> <p>(4) その他：まれに痒痒感があらわれることがある。</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝障害のある患者 [類薬で肝機能障害のある患者に投与した時、肝機能が悪化したとの報告がある]</p> <p>(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]</p> <p>2. 副作用(まれに：0.1%未満、ときに：0.1%～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明)</p> <p>(1) 消化器：ときに食欲不振、腹痛、下痢、まれに悪心、嘔吐、腹部膨満感、口渇等があらわれることがある。</p> <p>(2) 過敏症：ときに発疹、まれに湿疹、紅斑等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。</p> <p>(4) その他：まれに痒痒感があらわれることがある。</p>

2. 改訂理由 [自主改訂]

国内においてムコダインを投与された患者で、肝機能異常が発現した症例が報告されたため、肝臓の項目を新たに設けました。

又、類薬で肝機能障害のある患者に投与し肝機能を悪化させたとの報告があるため、慎重投与の項に肝障害のある患者を記載し、注意喚起してきましたが、本剤での症例が報告されたため、設定理由中「類薬で」の記載を削除致しました。

尚、肝機能異常(悪化)の発現症例を次頁に紹介致します。

No.	患者		1日投与量 (投与期間)	副作用							
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置							
1	男・54	喘息	1500mg/日 (212日)	喘息のためムコダイン投与開始。 投与開始 3日目 テオドール投与開始。 投与開始 91日目 塩酸アゼラスチン、セラペプターゼ、ソファルコン投与開始。 投与開始211日目 易疲労感のため来院。肝機能異常発現。 投与開始212日目 薬剤投与中止。 投与中止 2日目 入院し、維持輸液の点滴、安静処置を行い、症状は速やかに改善、消失。 投与中止 19日目 退院。							
臨床検査値											
検査項目	投与開始日	投与91日目	投与148日目	投与211日目	投与中止2日目	投与中止12日目	投与中止19日目	DLST 結果：ムコダイン 3167% (陽性) テオフィリン 202% (陽性) 塩酸アゼラスチン 212% (陽性)			
GOT	33	20	20	358	418	140	88				
GPT	59	23	24	729	821	349	241				
Al-P	248	264	188	316	318	296	233				
LDH	326	376	326	485	477	336	300				
T-bil	0.91	0.66	0.62	1.42	2.17	1.32					
併用薬：テオフィリン、塩酸アゼラスチン、セラペプターゼ、ソファルコン											
2	女・67	慢性気管支炎 (慢性 [C型] 肝炎)	① 1500mg/日 (36日) ② 750mg/日 (125日)	慢性(C型)肝炎を合併している患者でGOT、GPTは常に2桁台で推移していた。 慢性気管支炎のため、ムコダイン、クラリスロマイシン、臭化水素酸デキストロメトルファン投与開始。 投与開始 21日目 GOT136、GPT132。 投与開始 29日目 グリチロン、タチオン投与開始。 投与開始 37日目 GOT172、GPT178に上昇。ムコダインは750mg/日に減量し継続。クラリスロマイシン、臭化水素酸デキストロメトルファン投与中止。 投与開始 47日目 ソリタ T3号、アデラビン9号、強力ネオミノファーゲンC投与開始。 投与開始 54日目 軽快。							
臨床検査値											
検査項目	投与前値	投与21日目	投与37日目	投与47日目	投与54日目						
GOT	61	136	172	174	100						
GPT	61	132	178	176	106						
Al-P	6.6	6.5	6.9	7.0	6.9						
LDH	322	385	337	332	287						
T-bil	0.55	0.69	0.55	0.50	0.65						
併用薬：クラリスロマイシン、臭化水素酸デキストロメトルファン											
3	女・57	喘息性気管支炎	1500mg/日 (11日)	喘息性気管支炎のため、近医にてムコダイン、クラリスロマイシン、テオフィリン、塩酸エブラジノン、ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン投与開始。 投与開始 9日目 テオフィリン、塩酸エブラジノン、ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン投与終了。 投与開始 11日目 全身発疹、発熱出現。中毒疹の診断にて入院。肝障害強く、輸血、肝庇護療法 [アデラビン9号] 施行。ムコダイン、クラリスロマイシン投与中止。 投与中止 2日目 全身状態軽快。 投与中止 3日目 発熱消失。 投与中止 5日目 発疹消失。 投与中止 7日目 肝障害軽快。 A、B、C、D型肝炎ウイルス検査：陰性 HA抗体：99% IgM-HA抗体：0.2 HBs抗原：陰性 HCV抗体：0.01 HDV抗体：陰性							
臨床検査値											
検査項目	投与11日目	投与中止2日目	投与中止6日目	投与中止12日目							
体温	37.2	36.8	35.9	36.4							
白血球	6900	5000	5700								
好酸球		3.5	13.1								
GOT	1890	723	83	25							
GPT	1166	906	232	83							
Al-P	375	370	234	204							
LDH	5025	2560	455	316							
T-bil	1.3	1.1	0.6	0.9							
併用薬：クラリスロマイシン、テオフィリン、塩酸エブラジノン、ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン											
4	女・49	副鼻腔炎 (内分泌性眼底)	750mg/日 (不明)	内分泌性眼底治療のため、大学病院にてステロイドパルス療法施行。 投与開始 33日目 検診にてGOT、GPT検査値異常あり。(以後ムコダインの投与状況は不明) 投与開始 35日目 強力ネオミノファーゲンC投与開始。 投与開始 61日目 回復。							
臨床検査値											
検査項目	投与33日目	投与35日目	投与36日目	投与37日目	投与42日目	投与46日目	投与49日目	投与53日目	投与56日目	投与60日目	DLST 結果：ムコダイン 194% (陽性) プロナーゼ 115% (陰性) フラビンアデニンジヌクレオチド 114% (陰性)
GOT	213	79	51	65	27	23	18	19	19	17	
GPT	772	478	366	327	107	51	33	25	22	18	

No.	患者		1日投与量 (投与期間)	副作用	
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
5	男・4	上気道炎 (アトピー性皮膚炎)	400mg/日 (2日)	発疹出現。アトピー性皮膚炎のため他医より処方されたd-マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチフェンを内服。 発疹はほとんどなく、風疹と診断。 上気道炎のため、ムコダイン、酒石酸アリメマジン、セフテラムピボキシル投与開始。 投与開始2日目 夕方より元気がなく、寝てばかりおり、ムコダインを投与中止。 投与中止2日目 受診。傾眠状態のため、入院にて輸液施行。GOT、GPTの上昇あり。 投与中止6日目 軽快。退院し、自宅療養。	
臨床検査値					
検査項目	投与前	投与中止2日目	投与中止3日目	投与中止6日目	投与中止10日目
GOT	34	432	306	71	46
GPT	20	765	601	310	12.3
Al-P	27.3	26.4	22.5	24.1	26.0
LDH	595	1043	945	656	610
T-bil			0.4		
併用薬：d-マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチフェン、酒石酸アリメマジン、セフテラムピボキシル					
6	女・31	肺炎 急性気管支炎	750mg/日 (① 14日) (② 8日)	発熱のため、近医にてバセトシン3日間投与。肺炎と診断。 肺炎のため入院。右肺に肺炎あり。イミペネム・シラスタチン点滴静注と強力ネオミノファーゲンC投与開始。 ムコダイン、アストフィリン、塩酸アンブロキシソール、塩酸ホミノベン投与開始。 イミペネム・シラスタチン投与終了(9日間投与)。 肺炎改善し、退院。 投与開始14日目 ムコダイン、アストフィリン、塩酸アンブロキシソール、塩酸ホミノベン投与終了。 咳嗽、喀痰のため、ムコダイン、アストフィリン、塩酸アンブロキシソール、塩酸ホミノベン再投与開始。 再投与開始7日目 発熱、咳嗽にて再来。血液検査実施。 再投与開始8日目 肝機能障害にて入院。ムコダイン、アストフィリン、塩酸アンブロキシソール、塩酸ホミノベン投与中止。治療のため安静臥床、肝抽出製剤(アデラピン9号)を経静脈的に投与。 再投与中止32日目 肝機能正常化し退院。 DLST検査：ムコダイン 237%(陽性) アストフィリン 80%(陰性) 塩酸ホミノベン 92%(陰性) 塩酸アンブロキシソール 79%(陰性)	
臨床検査値					
検査項目	投与前	投与開始日	再投与7日目	再投与8日目	再投与中止32日目
GOT	79	41	686	547	14
GPT	78	63	406	612	8
Al-P	85	113	201	322	102
LDH	423	349	918	749	229
T-bil	0.2	0.2	0.5	0.8	0.4
γ-GTP		35			20
併用薬：アストフィリン、塩酸アンブロキシソール、塩酸ホミノベン、イミペネム・シラスタチン					

★改訂後の「使用上の注意」は以下の通りです。

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、肝機能が悪化したとの報告がある]

(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(まれに：0.1%未満、ときに：0.1%～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明)

(1) 消化器：ときに食欲不振、腹痛、下痢、まれに悪心、嘔吐、腹部膨満感、口渇等があらわれることがある。

(2) 過敏症：ときに発疹、まれに湿疹、紅斑等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

(3) 肝臓：まれにGOT、GPT、Al-P、LDHの上昇等の肝機能異常があらわれることがある。

(4) その他：まれに痒痒感があらわれることがある。

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. 妊婦への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。

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]