

貯 法：室温保存
使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること
規制区分：劇薬

承認番号	13123KUZ12351001
薬価収載	1960年6月
販売開始	2004年12月
再評価結果	1990年12月

鎮咳去痰剤

オピセゾール[®]コデイン液

【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. 12歳未満の小児 [「小児等への投与」の項参照]
 3. 気管支喘息発作中の患者 [気道分泌を妨げる。]
 4. 重篤な肝障害のある患者 [昏睡に陥ることがある。]
 5. 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。]
 6. 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。]
 7. 急性アルコール中毒の患者 [呼吸抑制を増強する。]
 8. 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】

品 名	オピセゾールコデイン液	
有効成分・含量	1 mL中 キョウ流エキス 65mg 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 ジヒドロコデインリン酸塩 4.5mg	
剤形・色調	濃い赤褐色の液で、特異な芳香があり、味は甘味と苦味がある	
添 加 物	水アメ、サッカリンナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、安息香酸ナトリウム、エタノール、カラメル、赤色2号、pH調整剤	

【効能・効果】

次の疾患に伴う咳嗽及び喀痰咯出困難：
上気道炎、急性気管炎

【用法・用量】

通常成人1日4～6 mL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、巨大結腸炎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。

- (2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分にを行い、慎重に投与すること。(「副作用」の項参照)
- (3) 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。
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強する。
** ナルメフェン塩酸塩水和物	本剤の効果が減弱するおそれがある。	μ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

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、観察を十分にを行い、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、呼吸促進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、レバロルフアン等)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、眩暈、視調節障害、発汗

	類 度 不 明
消 化 器	悪心、嘔吐、便秘、腹痛、口渇
過 敏 症 ¹⁾	発疹、痒痒感
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

- 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。]
- 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。
- 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。
- 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、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮縮、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。

- 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。
- 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ため、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。
- 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(散)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】

1. 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(ED₅₀=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。(ED₅₀=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(ED₅₀=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(ED₅₀=5.0mg/kg i.p.)。

2. 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】

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。

カンゾウエキス

性状：褐色～黒褐色の軟エキスで、特異なおいがあり、味は甘い。

水に澄明又は僅かに混濁して溶ける。

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。

シャクヤクエキス

性状：褐色～赤褐色の軟エキスで、特異なおいがあり、味は苦い。

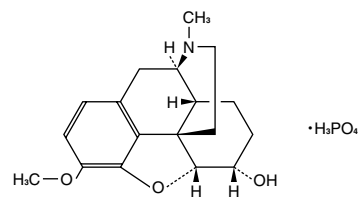
水に澄明又は僅かに混濁して溶ける。

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

構造式：



分子式：C₁₈H₂₃NO₃·H₃PO₄

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。

【取扱い上の注意】

注 意

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。

【包 装】

オピセゾールコデイン液 500mL

【主 要 文 献】

- Koren G. et al : Lancet 2006 ; 368 : 704
- Madadi P. et al : Clinical pharmacology and therapeutics 2009 ; 85(1) : 31-35
- 日医工株式会社 社内資料：一般臨床試験
- 日医工株式会社 社内資料：オピセゾールおよびオピセゾールコデイン製剤の鎮咳作用
- 日医工株式会社 社内資料：オピセゾールおよびオピセゾールコデイン製剤の鎮咳・去痰作用

【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