

(1) コデイン含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価

<背景>

- ◆ モルヒネ類似成分のコデインを含有する医薬品は、各種呼吸器疾患における鎮咳、鎮痛等に対して使用される
- ◆ 小児において、ごくまれに重篤な呼吸抑制の副作用が生じるおそれがあり、海外では一部で処方制限が行われている
 - 欧州（2015年4月～）
 - 12歳未満の小児へ、鎮咳・感冒治療薬としてのコデインの使用を禁忌
 - 呼吸障害のある12歳～18歳の未成年者へ、鎮咳・感冒治療薬としてのコデインの使用を推奨しない
 - 米国（2017年4月）
 - 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ことをFDAが発表
- ◆ 我が国でも欧米と同様の措置を講じる方向で検討中。
 - 現在、コデインの添付文書で小児に対しては慎重に投与することとされており、処方制限はされていないため、具体的なデータを踏まえて検討する必要がある。関係学会・業界団体にも対応についての意見照会中。

【参考】

コデインの代謝酵素で特定のタイプを有する患者（URM: Ultra-Rapid Metabolizer）は、コデインを投与されると、呼吸抑制等のモルヒネ中毒症状を起こすリスクが高いと考えられる。

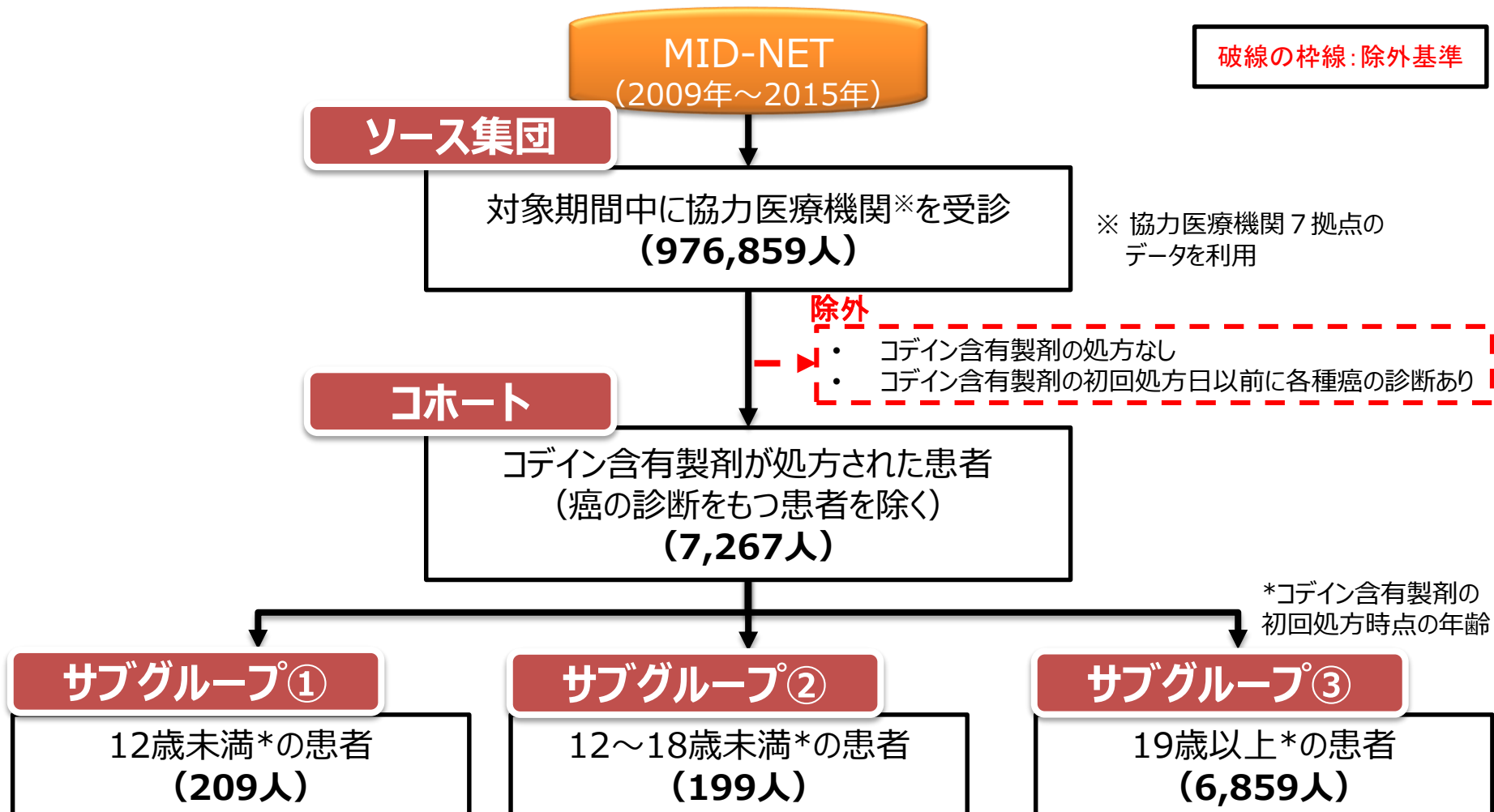
欧米人は3.6～6.5%、日本人では、0.5%程度がURMであるとの報告があり、日本での発現リスクは海外よりも低いとされている。

(1) コデイン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

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



(1) コデイン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、コデイン含有製剤の処方実態があることが確認された
- コデイン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		コホート		ソース集団に対する コホートの 割合 (%)
		対象期間中に協力医療機関を受診		コデイン含有製剤が処方された患者 (癌患者以外)		
		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含有製剤の初回処方日時点の年齢

(1) コデイン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