



Codeine 用於兒童感冒和咳嗽之 呼吸抑制風險探討

王靖寰¹、林芝琬^{1,3}、蕭斐元^{2,3,4}、柯韋名¹、趙必暉¹、黃薇伊¹、陳文雯¹

¹財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心 ²臺灣大學醫學院藥學系
³臺灣大學醫學院臨床藥學研究所 ⁴臺灣大學醫學院附設醫院藥劑部



前言

鑑於曾有孩童使用 codeine 而死亡或發生嚴重不良事件通報，加拿大衛生當局 Health Canada 於 2013 年 6 月建議¹，未滿 12 歲的孩童不應使用 codeine 止痛或止咳。而 2015 年 4 月，歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）考量 codeine 於未滿 12 歲的兒童體內代謝成 morphine 的狀況多變而難以預測，加上 codeine 治療兒童咳嗽的證據有限，且有引發呼吸困難的風險，故同意將「codeine 用於未滿 12 歲之兒童治療咳嗽或感冒」列為禁忌症²；針對 12 歲以上未滿 18 歲之青少年，若本身有呼吸問題，亦不建議以 codeine 治療咳嗽或感冒。US FDA 於同年 7 月發布相同風險溝通表³，除了提醒病人及醫療人員留意 codeine 使用於孩童發生呼吸困難、呼吸淺、呼吸聲大、意識混亂或困倦等症狀外，亦表示

將調查評估相關安全議題，然迄今尚未公布調查結果。同年 10 月，澳洲藥品管理當局（TGA）參考歐盟、美國、加拿大和紐西蘭的行政措施，將未滿 12 歲兒童均納入 codeine 之禁忌症⁴。

因應 EMA 的警訊，我國亦曾於 2015 年 4 月發布 codeine 成分藥品安全資訊溝通表，提醒醫療人員及民眾相關風險。全國藥物不良反應通報中心亦針對此風險，分析國內相關不良反應通報案件及 codeine 之處方型態，以期瞭解國內用藥風險的現況，並作為國內藥物安全風險評估參考。



方法

本研究利用全國藥物不良反應通報系統資料庫，分析至民國 104 年 4 月 8 日前，使用含 codeine 成分藥品後發生不良反應之通報案例；資料庫中，懷疑藥品以 WHO

ATC 分類系統編碼，而不良反應則採用英文版 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 編碼系統。另外，本研究以全民健康保險研究資料庫分析國內 codeine 之處方型態，疾病診斷碼採用 ICD-9-CM 之編碼。

國內不良反應通報案件分析

全國藥物不良反應中心共接獲 216 件疑似因使用 codeine 成分藥品而發生藥物不良反應之通報案例，

其中適應症為咳嗽、感冒或其他呼吸道疾病的案例共計 38 件，男、女各占 19 件（表一），其他 178 件通報案例其用藥原因則為其他適應症。針對前述 38 件不良反應結果分析，有 2 件為危及生命、3 件為導致病人住院或延長住院時間、12 件為其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件），其餘 21 件為非嚴重不良反應；而針對年齡分析，則發現未滿 18 歲之案例共 2 件，皆非嚴重不良反應（表二）。

表一 以 codeine 治療呼吸系統疾病之不良反應通報案例分析

項目	案件數 (%)
性別	
男性	19 (50)
女性	19 (50)
年齡	
未滿 18 歲	2 (5)
18 歲以上	35 (92)
不明	1 (3)
不良反應後果	
死亡	0 (0)
危及生命	2 (5)
造成永久性殘疾	0 (0)
胎嬰兒先天性畸形	0 (0)
導致病人住院或延長病人住院時間	3 (8)
其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件）	12 (32)
非嚴重不良反應	21 (55)

表二 未滿 18 歲病人治療呼吸道疾病發生不良反應之通報案例

	案例一	案例二
年齡 / 性別	12/ 女	16/ 男
用藥原因	Bronchiastasis	Nasopharyngitis
懷疑藥品	Codeine	Codeine
用法用量	15 mg Inj. Q8H	15 mg IM Stat
不良反應症狀	Rash pruritic	Dizziness Dyspnea
不良反應後果	非嚴重不良反應	非嚴重不良反應
相關性*	可能	可能

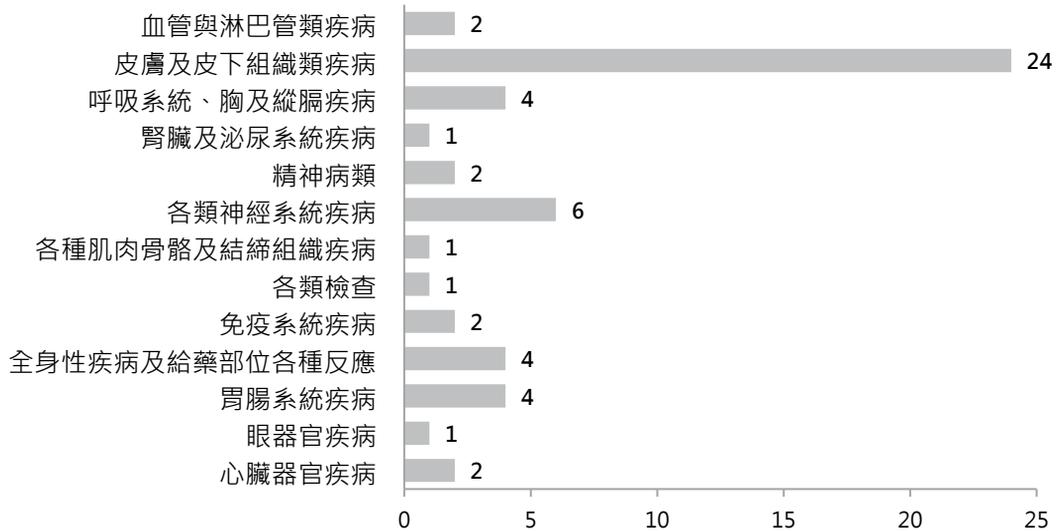
*依 WHO-UMC 相關性評估標準。

進一步分析此 38 件案例所通報之 54 件不良反應症狀（圖一），發現不良反應大多數為「皮膚及皮下組織類疾病」，共 24 起，占 44.4%；其次是「神經系統疾病」，共 6 起，占 11.1%；而「呼吸系統、胸及縱膈疾病」、「胃腸系統疾病」和「全身性疾病及給藥部位各種反應」則並列第三，各 4 起，分別占 7.4%。

未滿 18 歲之案例年齡分別為 12 歲及 16 歲，兩個案之基本資料整理如表二。該女病童以 codeine 針劑治療 bronchiastasis，皮膚起紅疹發癢，經投予 diphenhydramine 後症狀緩解，為非嚴重不良反應；該男童為了治療上呼吸道感染而接受 codeine 針劑治療，注射過程因感到

頭暈及呼吸困難而中斷給藥，休息半小時後症狀自行緩解，為非嚴重不良反應。

整體而言，若不論用藥原因為何，單就國內因使用含 codeine 成分製劑而發生「呼吸系統、胸及縱膈疾病」之不良反應通報案件整體而言，目前共接獲 17 件通報案件。其中不良反應症狀為呼吸窘迫（respiratory distress）或呼吸抑制（respiratory depression）者共 3 件，用藥途徑、劑量、頻次不一，不良反應後果分別為死亡、危及生命和其他嚴重不良反應（表三），三案例之相關性皆評為「可能」，且併用藥品均包括其他 opioid 類止痛藥，無法排除呼吸窘迫或呼吸抑制可能與併用藥品有關。



圖一 以 codeine 治療呼吸道疾病發生不良反應之器官系統分類

表三 使用 codeine 發生呼吸窘迫或呼吸抑制之通報案例

	案例一	案例二	案例三
年齡 / 性別	47/ 男	62/ 男	71/ 男
用藥原因	Pain	Cough	Pain
用法用量	30 mg PO Q12H	30 mg PO Q6H	30 mg PO HS
不良反應症狀	Respiratory distress Coma	Respiratory distress Depressed level of consciousness Hypotension	Respiratory depression Somnolence
不良反應後果	死亡	危及生命	其他嚴重不良反應
相關性 *	可能	可能	可能
其他可疑藥品	Morphine Fentanyl	Morphine	Morphine

* 依 WHO-UMC 相關性評估標準。

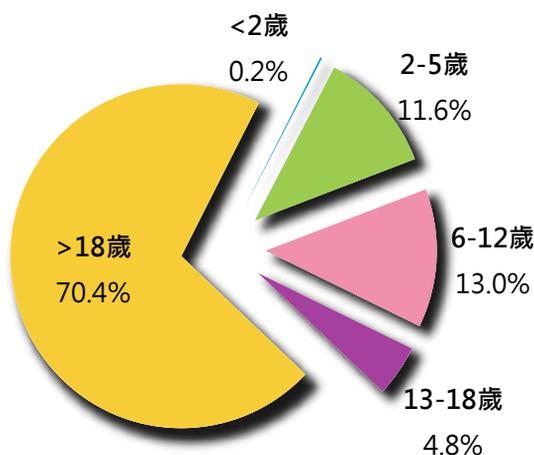
全民健康保險資料庫分析

2010年百萬承保抽樣歸人檔之門診處方當中，自2010年1月1日至2010年12月31日止，codeine製劑之處方共172,031筆。如圖二所示，用於18歲（含）以下族群有50,840筆（占29.6%）。18歲以下族群中，未滿2歲者有270筆（0.2%），2至5歲者有19,877筆（11.6%），6至12歲者有22,382筆（13.0%），13至18歲者有8,311筆（4.8%）。

進一步分析2010年開立予18歲以下族群之50,840筆門急診處方其codeine製劑之劑型分布，可知絕大部分處方為codeine之複方，共50,750筆（99.8%），其中固態劑型（錠劑、膠囊、顆粒劑、散劑）有16,554筆（32.6%），液態劑型（糖漿

劑、液劑）有34,196筆（67.3%）；而codeine之單方處方僅有90筆（0.2%），其中79筆為錠劑（0.2%），11筆為注射劑（0.0%）。

針對18歲以下、主診斷為急性呼吸道感染（ICD9診斷碼460-466）之門急診處方，分析開立codeine製劑之處方比例，結果如表四顯示，急性呼吸道感染絕大多數於基層院所確診，且基層院所針對急性呼吸道感染患者所開立codeine處方之比例為3.6%，高於其他層級的醫療機構。將codeine處方使用者歸入後（表五），18歲以下診斷為急性呼吸道感染之病人每百萬人共164,670人，其中曾處方codeine製劑的病人共17,655人，占10.7%，尤以2至5歲及6至12歲患者處方codeine的比例最高。



圖二 門急診 codeine 製劑處方之年齡層分布

表四 各級醫療機構 18 歲以下急性呼吸道感染患者之 codeine 處方分布

	診斷為急性呼吸道感染之門急診次數 (每百萬人)	開立 codeine 處方之門急診次數 (每百萬人)	處方 codeine 比例 (%)
醫學中心	14,895	39	0.3
區域醫院	34,956	168	0.5
地區醫院	30,810	737	2.4
基層院所	1,118,291	40,157	3.6
合計	1,198,952	41,404	3.4

表五 Codeine 製劑門急診處方人數之年齡層分布

	診斷為急性呼吸道感染之病人數 (每百萬人)	處方 codeine 製劑之病人數 (每百萬人)	處方 codeine 比例 (%)
0-1 歲	13,499	145	1.1
2-5 歲	33,583	4,858	14.5
6-12 歲	65,708	8,408	12.8
13-18 歲	51,880	4,244	8.2
合計	164,670	17,655	10.7

討論

1. 臨床療效

目前僅有四篇文獻針對未滿 18 歲的族群，研究含 codeine 藥品用於治療咳嗽或感冒的效果或不良事件。Kelly (1963)⁵ 及 Jaffé et al. (1983)⁶ 比較病童使用 codeine

和 pholcodine 的治療效果，Kelly 發現 codeine 藥效持續的時間較 pholcodine 短，Jaffé 等人則發現 codeine 和 pholcodine 皆能改善咳嗽及喉嚨痛；然而，兩研究均未設置安慰劑組，而且皆發現使用 codeine 治療咳嗽者，發生不良事件的頻率較使用 pholcodine 者高。

另外，Taylor et al. (1993) 的研究指出，以 dextromethorphan、codeine 或安慰劑治療，三者均能有效降低病童的平均咳嗽綜合症狀指數 (mean cough composite symptom score)；然而在緩和夜間症狀 (night time symptoms) 上，不論是 dextromethorphan 或是 codeine，療效皆未優於安慰劑組。

而 de Blasio et al. (2012)⁸ 的研究則觀察病人使用中樞性止咳藥物 cloperastine (n = 51) 或 codeine (n = 9)、非中樞性止咳藥物 levodropropizine 或未接受治療 (n = 80) 其咳嗽症狀變化，將改善情形分成：症狀解除、改善、不變、症狀惡化四組。結果發現，使用 levodropropizine 的病人中，咳嗽症狀解除者占 47%；但使用中樞性止咳藥物的病人卻僅有 28% 症狀解除 (p = 0.0012)。此外，各藥物治療組及未治療組病人咳嗽症狀在統計學上皆有顯著改善。

上述現有的國外研究顯示，以 codeine 治療未滿 18 歲族群之急性咳嗽，效果並未優於其他非鴉片類藥品 (non-opioids)、安慰劑或未用藥而自行緩解者，且咳嗽和感冒為病人能自行緩解之病症。關於慢性咳嗽，治療指引則主張應治療引起咳嗽之疾病，而非單就咳嗽症狀處置⁹。

2. 臨床風險

Codeine 為鴉片類止痛劑，用於止痛、鎮咳。一般認為，codeine 藉由刺激腦部咳嗽中樞的 μ -opioid 受器而達到止咳效果，因僅約 5–15% 的 codeine 由肝臟酵素 CYP2D6 經 O-methylation 途徑代謝為 morphine¹⁰，而 morphine 對 μ -opioid 受器的親和力為 codeine 的 200 倍¹¹，故 codeine 的止咳效果認和臨床風險可能取決於 codeine 代謝為 morphine 的程度。因此，儘管目前尚無文獻釐清 CYP2D6 基因多型性和止咳效果的關係，然而由機轉看來，CYP2D6 表現型為緩慢代謝型 (poor metabolizer, PM) 的病人，因體內較少 codeine 代謝成 morphine，止咳效果不彰；反之，快速代謝型 (extensive metabolizer, EM) 和超快速代謝型 (ultra-rapid metabolizer, UM) 病人即使僅施予低劑量 codeine 治療咳嗽或感冒，仍可能達 morphine 的毒性濃度。東北亞人種帶有 CYP2D6 基因表現型為 UM 型之盛行率約為 1% 至 2%¹²⁻¹⁴。

關於 codeine 引起呼吸抑制或死亡的風險，目前中心接獲未滿 18 歲族群因使用 codeine 治療咳嗽、感冒或其他呼吸道疾病而發生不良反應之案件僅 2 件，且皆為非嚴重不良反應。由於國內不良反應通報案

件主要來自於區域級以上醫院和藥廠，而民眾若感冒、咳嗽卻經常至通報情況較不理想的診所或社區藥局取得含 codeine 成分之藥品，推估可能有低通報（under-reporting）之情形進而低估國內實際發生不良反應之案件數量。

根據全民健康保險資料庫 2010 年之門急診處方統計，國內 codeine 製劑處方約有四分之一開立予 2 至 12 歲之兒童。而且，單以百萬歸人檔中醫療機構所處方之人數推估，2010 年全國至少有 408,927 名 18 歲以下族群使用 codeine 製劑，若計入自行購得含 codeine 成分止咳糖漿之民眾，應不只於此數。雖然東亞人種其 CYP2D6 基因為 UM 表現型之盛行率大致較其他人種低，但以推估之使用人口計算，仍有一定數量之 UM 而為風險族群。尤其 codeine 代謝情形難以預測之 12 歲以下族群²，占國內未成年人接受 codeine 處方之大宗。

此外，儘管根據國內各止咳糖漿仿單標示之用法用量，codeine 劑量皆在每日 18 毫克以下，遠低於一般用於止痛的劑量，然而民眾未必有詳閱仿單、遵照仿單指示服藥之習慣，故仍有飲用過量之虞。

關於未成年族群使用 codeine 治療咳嗽或感冒之國內外風險管控措施，EMA² 及 TGA⁴ 將未滿 12 歲兒

童列為禁忌症，且 EMA 亦不建議 codeine 用於 12 至 18 歲呼吸系統有問題的病人²；Health Canada 於 2016 年 7 月發布安全性資訊¹⁵，決議維持 2013 年「codeine 成分製劑用於未滿 12 歲兒童」之建議；US FDA 則尚在評估相關風險³。我國曾於民國 95 年發布公告¹⁶，不建議 codeine 成分製劑用於未滿 2 歲嬰幼兒，2 至 12 歲兒童則依年齡減量使用；然而，對於應如何減量，國內各 codeine 成分製劑仿單刊載之建議劑量分歧，尚無統一標準。目前我國衛生主管機關依據國內用藥情形，並參酌國外相關文獻，正針對 codeine 用於未成年族群治療咳嗽或感冒之效益及風險進行評估作業。

現行國內核准之 codeine 成分製劑，逾九成為複方成分劑型；單方成分的劑型包括錠劑和注射劑，複方成分的劑型則有錠劑、膠囊劑、顆粒劑、糖漿劑，其中以糖漿劑為最大宗。依照 codeine 成分含量不同，我國 codeine 成分製劑之管制藥品分級概況如表六。另有發現，部分藥品之 codeine 含量雖介於非管制藥品範圍，卻歸為醫師處方用藥；亦有藥品其 codeine 含量屬於第四級管制藥品範圍，卻歸為非管制藥品之醫師處方用藥，故提醒醫療人員及民眾於處方或取得 codeine 成分製劑時，應特別留意。

表六 Codeine 成分藥品之管制藥品分級現況

分級	Codeine 含量及說明
第二級管制藥品 ¹⁷	Codeine 及其製劑含量每 100 毫升（或 100 公克）5.0 公克以上
第三級管制藥品 ¹⁷	Codeine 製劑含量每 100 毫升（或 100 公克）1.0 公克以上，未滿 5.0 公克
第四級管制藥品 ¹⁷	Codeine 內服液（含糖漿劑）含量每 100 毫升未滿 1.0 公克之醫師處方用藥
非管制藥品*	Codeine 內服液（含糖漿劑）含量每 100 毫升 0.1 公克以上，未滿 1.0 公克之醫師、藥師、藥劑生指示藥
非管制藥品 † ^{18,19}	Codeine 內服液（含糖漿劑）含量每 100 毫升未滿 0.1 公克之醫師、藥師、藥劑生指示藥
非管制藥品 † ^{18,19}	Codeine 固型製劑含量每 100 公克未滿 1.0 公克之醫師、藥師、藥劑生指示藥

* 須依管制藥品管理條例第 11 條規定。

† 不適用管制藥品管理條例第 11 條規定。

結 論

雖然從臺灣的人口組成看來，CYP2D6 之表現型為 UM 型的比例不高，且全國藥物不良反應通報中心目前尚未接獲孩童因使用 codeine 而發生呼吸窘迫或呼吸抑制之嚴重藥物不良反應通報；但考量國內暴露於 codeine 風險之未成年族群人數眾多，加上根據國內通報資料，不同用法、用量下使用 codeine 均可能引發呼吸窘迫或呼吸抑制，故中心建議醫療人員及藥商留意相關不良反應，並於發現疑似嚴重不良反應時依規定辦理通報。

參考文獻

1. Healthy Canadian. Health Canada's review recommends codeine only be used in patients aged 12 and over. 2013; <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/33915a-eng.php>. Accessed July 22, 2016.
2. European Medicines Agency. Codeine not to be used in children below 12 years for cough and cold. 2015; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products_for_the_treatment_of_cough_and_cold_in_paediatric_patients/human_referral_prac_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f. Accessed July 19, 2016.
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating the potential risks of using codeine cough-and-cold medicines in children. 2015; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm453125.htm>. Accessed July 21, 2016.
4. Therapeutic Goods Administration. Safety review: Codeine use in children and ultra-rapid metabolisers. 2015; <http://www.tga.gov.au/alert/safety-review-codeine-use-children-and-ultra-rapid-metabolisers>. Accessed July 21, 2016.

5. Kelly DF. A comparative clinical test of pholcodine with codeine as control. *Northwest medicine*. 1963; 62: 871-874.
6. Jaffe G, Grimshaw JJ. Randomized single-blind trial in general practice comparing the efficacy and palatability of two cough linctus preparations, 'Pholcolix' and 'Actifed' Compound, in children with acute cough. *Current medical research and opinion*. 1983; 8(8): 594-599.
7. Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *The Journal of pediatrics*. 1993; 122 (5 Pt 1): 799-802.
8. De Blasio F, Dicipinigaitis PV, Rubin BK, De Danieli G, Lanata L, Zanasi A. An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. *Cough* (London, England). 2012; 8(1): 1.
9. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129(1 Suppl): 260s-283s.
10. Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. *British journal of anaesthesia*. 2001; 86(3): 413-421.
11. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2012; 91(2): 321-326.
12. Ji L, Pan S, Marti-Jaun J, Hanseler E, Rentsch K, Hersberger M. Single-step assays to analyze CYP2D6 gene polymorphisms in Asians: allele frequencies and a novel *14B allele in mainland Chinese. *Clinical chemistry*. 2002; 48(7): 983-988.
13. Johansson I, Oscarson M, Yue QY, Bertilsson L, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Molecular pharmacology*. 1994;46(3):452-459.
14. Lee SY, Sohn KM, Ryu JY, Yoon YR, Shin JG, Kim JW. Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population. *Therapeutic drug monitoring*. 2006;28(3):382-387.
15. Health Canada. Summary Safety Review - Codeine-containing products - Further Assessing the Risk of Serious Breathing Problems in Children and Adolescents. 2016; <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/codeine2-eng.php>. Accessed Aug 2, 2016.
16. 衛署藥字第0950328606號公告含codeine成分藥品應加註警語相關事宜。民 95; <http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=1088&chk=335e5937-2e70-4ddc-8ae2-31b6b9ff775f¶m=pn%3D323%26cid%3D3%26chk%3D46552e96-810a-42c3-83e1-bd5e42344633>. Accessed Aug 2, 2016.
17. 管制藥品管理條例附檔：管制藥品分級及品項。民 105; <http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawContent.aspx?PCODE=L0030010>. Accessed Aug 3, 2016.
18. 管制藥品管理條例施行細則第 5 條。民 102; <http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawA11.aspx?PCode=L0030011>. Accessed Aug 3, 2016.
19. 部授食字第 1021850437 號公告含管制藥品成分屬醫師、藥師、藥劑生指示藥品不適用「管制藥品管理條例」第十一條規定之管制藥品成分濃度限量標準。民 102; <https://www.google.com/url?q=http://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx%3Fid%3D1734%26chk%3D13c139ea-9fa6-4b96-b157-67f261e8fae8%26mid%3D46%26name%3DfdContent&sa=U&ved=0ahUKEwih-eD4rKTOAhVH2IMKHAd-AFwQFggEMAA&client=internal-uds-cse&usg=AFQjCNEcWsgkikp58qIHbA6y01xnNQ8kMw>. Accessed Aug 3, 2016.