

※※印：2019年 7月改訂(第13版)
 ※印：2017年10月改訂

日本標準商品分類番号
872229

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。

承認番号	22100AMX01590000
薬価収載	2009年9月
販売開始	2004年7月

鎮咳剤

コスコブロン® 配合シロップ

HUSCOBRON

【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おそれがある]
- ※※ (2) 12歳未満の小児 (「**小児等への投与**」の項参照)
- ※※ (3) アヘンアルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者
- ※※ (4) 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある]
- (5) 前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者 [症状を悪化させるおそれがある]
- (6) カテコールアミン製剤(アドレナリン、イソプロテレノール等)を投与中の患者 (「**相互作用**」の項参照)

【組成・性状】

組 成	10mL中： ジヒドロコデインリン酸塩 ……………30mg dl-メチルエフェドリン塩酸塩……………60mg クロルフェニラミンマレイン酸塩 ………12mg (添加物) カラメル、サッカリンナトリウム水和物、精製白糖、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、pH調節剤、香料
性 状	淡褐色のシロップ剤
pH	4.0～5.0

【効能・効果】

下記疾患に伴う咳嗽
 急性気管炎、慢性気管炎、感冒・上気道炎、肺炎、肺結核

※【用法・用量】

通常成人1日10mLを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
 小児には以下のように投与する。
 12歳以上15歳未満：成人量の2/3

【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) 気管支喘息発作中の患者 [気道分泌を妨げるおそれがある]
 - (2) 心・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 [副作用が発現するおそれがある]
 - (4) 脳に器質的障害のある患者 [脳血管を拡張し脳脊髄液圧を上昇させるおそれがある]
 - (5) ショック状態にある患者 [症状を悪化させるおそれがある]
 - (6) 代謝性アシドーシスのある患者 [症状を悪化させるおそれがある]
 - (7) 甲状腺機能異常のある患者 [症状を悪化させるおそれがある]
 - (8) 副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者 [症状を悪化させるおそれがある]
 - (9) 薬物依存の既往歴のある患者 [薬物依存を生じるおそれがある]
 - (10) 高齢者、衰弱者 [高齢者、衰弱者は代謝・排泄機能が低下しているため、副作用が発現するおそれがある] (「**高齢者への投与**」の項参照)
 - (11) 高血圧症の患者 [症状を悪化させるおそれがある]
 - (12) 糖尿病の患者 [血糖のコントロールに悪影響を及ぼすおそれがある]

- ※※(13) 開放隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある]
- (14) 妊婦 (「**妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照)

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 用法・用量通り正しく使用しても効果が認められない場合は、本剤が適当でないと考えられるので、投与を中止すること。また、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 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。
- (3) 過度の使用を続けた場合、不整脈、場合によっては**心停止**を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないように注意すること。
- (4) 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に注意すること。

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。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 アドレナリン(ボスミン) イソプロテレノール(プロタノール)等	臨床症状：不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	機序：メチルエフェドリン塩酸塩及びカテコールアミン製剤はともに交感神経刺激作用を持つ。

(2) 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 フェンチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 等 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 アルコール	臨床症状：中枢抑制作用が増強されることがある。	機序：ジヒドロコデインリン酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩とともに中枢神経抑制作用を持つ。
抗コリン剤 アトロピン硫酸塩水和物等	臨床症状：便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	機序：ジヒドロコデインリン酸塩は抗コリン作用を増強する。
モノアミン酸化酵素阻害剤 甲状腺製剤 レボチロキシン リオチロン 等	臨床症状：メチルエフェドリン塩酸塩の作用が増強されることがある。 措置方法：減量するなど注意すること。	機序：メチルエフェドリン塩酸塩は交感神経刺激作用を持つ。
※※ 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) **無顆粒球症、再生不良性貧血** 無顆粒球症、再生不良性貧血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すること。
- 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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	顔面紅潮、発疹、そう痒感
血液 ^{注1)}	血小板減少症
依存性 ^{注2)}	薬物依存
呼吸循環器系	心悸亢進、血圧変動
精神神経系	眠気、疲労、めまい、発汗、頭痛、神経過敏、熱感
消化器	悪心・嘔吐、便秘、食欲不振、口渇
泌尿器	多尿、排尿困難

注1) 症状(異常)が認められた場合には投与を中止すること。

注2) 反復使用により生じることがあるので、観察を十分に行うこと。

5. 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用量に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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(モルヒネ)の動物実験で催奇形性が報告されている]
- (2) 分娩時の投与により新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
- (3) 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。¹⁾²⁾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。]

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. 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。

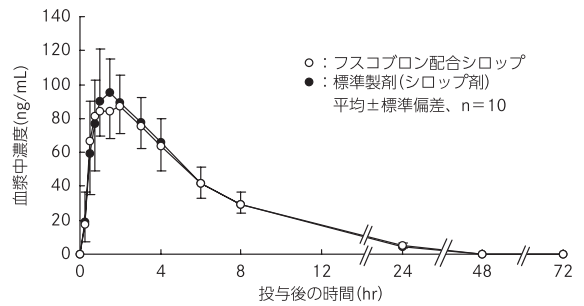
【薬物動態】³⁾

生物学的同等性試験

フスコブロン配合シロップと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ10mL(ジヒドロコデインリン酸塩30mg、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩60mg、クロルフェニラミンマレイン酸塩12mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、各有効成分共にlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(1回投与量：承認外用量)

●ジヒドロコデインリン酸塩

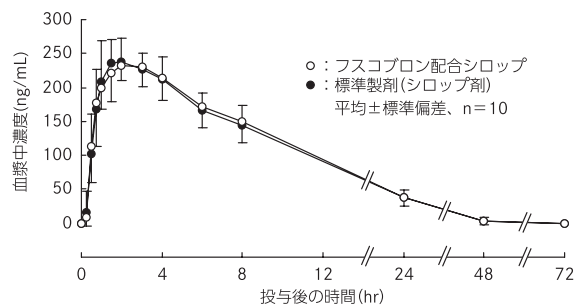


薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=10)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フスコブロン配合シロップ	30	797.9 ± 160.8	96.5 ± 17.2	1.33 ± 0.59	5.88 ± 0.45
標準製剤(シロップ剤)	30	804.4 ± 146.7	101.9 ± 24.7	1.50 ± 0.41	5.82 ± 0.55

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

●*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩

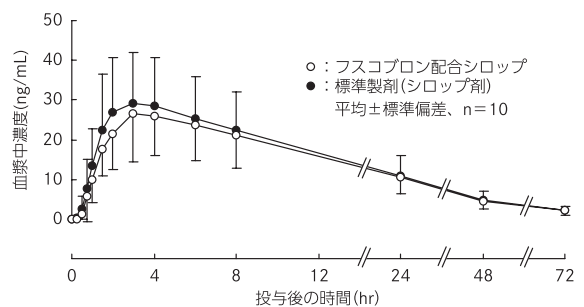


薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=10)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フスコブロン配合シロップ	60	3506 ± 501	244.8 ± 30.9	2.28 ± 0.96	8.3 ± 1.5
標準製剤(シロップ剤)	60	3426 ± 661	251.0 ± 38.7	1.65 ± 0.63	8.3 ± 1.6

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

●クロルフェニラミンマレイン酸塩



薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=10)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フスコブロン配合シロップ	12	680.3 ± 269.9	27.08 ± 11.46	3.6 ± 1.1	19.9 ± 4.1
標準製剤(シロップ剤)	12	715.8 ± 328.8	29.97 ± 13.61	3.1 ± 0.8	19.6 ± 3.3

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】⁴⁾

フスコブロン配合シロップは、ジヒドロコデインリン酸塩、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩を配合した鎮咳剤である。

●ジヒドロコデインリン酸塩

コデインと同じく麻薬性中枢性鎮咳薬に分類され、薬理作用は質的にはモルヒネに準ずる。鎮咳作用は咳中枢の抑制に由来する。

●*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩

交感神経興奮様薬物であり、 α 及び β 受容体を刺激するが、作用の一部は交感神経終末からのノルアドレナリン遊離を介する間接的なものである。 β_2 受容体刺激による気管支拡張作用を有する。

●クロルフェニラミンマレイン酸塩

H_1 受容体遮断薬であり、 H_1 受容体を介するヒスタミンによるアレルギー性反応(気管支平滑筋の収縮)を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

●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)

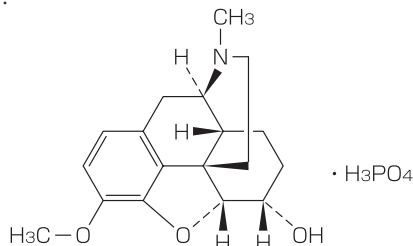
化学名：(5*R*,6*S*)-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol monophosphate

分子式： $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$

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。

構造式：



●*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩

一般名：*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩

(*dl*-Methylephedrine Hydrochloride)

化学名：(1*RS*,2*SR*)-2-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride

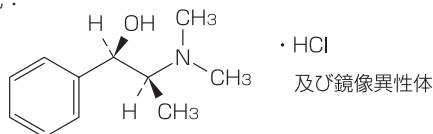
分子式： $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$

分子量：215.72

融点：207～211℃

性状：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、酢酸(100)に溶けにくく、無水酢酸にほとんど溶けない。水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

構造式：



●クロルフェニラミンマレイン酸塩

一般名：クロルフェニラミンマレイン酸塩
(Chlorpheniramine Maleate)

化学名：(3*RS*)-3-(4-Chlorophenyl)-*N,N*-dimethyl-3-pyridin-2-ylpropylamine monomaleate

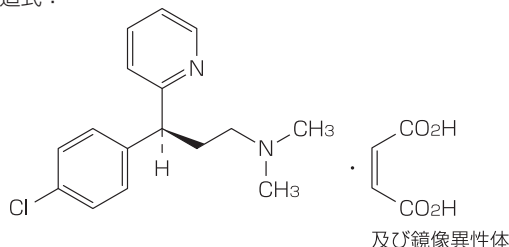
分子式： $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：390.86

融点：130～135℃

性状：白色の微細な結晶である。酢酸(100)に極めて溶けやすく、水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。希塩酸に溶ける。水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

構造式：



【取扱い上の注意】⁵⁾

安定性試験結果の概要

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、フスコブロン配合シロップは通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

フスコブロン配合シロップ
500mL

【主要文献】

- 1) Gideon Koren, et al : Lancet, **368**, 704, 2006
- 2) P Madadi, et al : Clinical Pharmacology & therapeutics, **85**(1), 31, 2009
- 3) 武田テバファーマ(株)社内資料(生物学的同等性試験)
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書
- 5) 武田テバファーマ(株)社内資料(安定性試験)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120-923-093

受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

製造販売元

武田テバファーマ株式会社
名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

PQM22704
04