

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

鎮咳剤

コスコブロン[®] 配合シロップ

HUSCOBRON

剤形	シロップ剤
製剤の規制区分	—
規格・含量	10mL 中： ジヒドロコデインリン酸塩……………30mg <i>d</i> l-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
一般名	○和名：ジヒドロコデインリン酸塩 (JAN) 洋名：Dihydrocodeine Phosphate (JAN) ○和名： <i>d</i> l-メチルエフェドリン塩酸塩 (JAN) 洋名： <i>d</i> l-Methylephedrine Hydrochloride (JAN) ○和名：クロルフェニラミンマレイン酸塩 (JAN) 洋名：Chlorpheniramine Maleate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月30日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：2004年7月9日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販 売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社 武田テバ DI センター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本 I F は 2019 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[I F の様式]

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[I F の作成]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「I F 記載要領 2008」により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ①「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。
(2008年9月)

目 次

1. 概要に関する項目	1	8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
1-1. 開発の経緯	1	8-1. 警告内容とその理由	17
1-2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	8-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
2. 名称に関する項目	2	8-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	17
2-1. 販売名	2	8-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	17
2-2. 一般名	2	8-5. 慎重投与内容とその理由	17
2-3. 構造式又は示性式	2	8-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
2-4. 分子式及び分子量	3	8-7. 相互作用	18
2-5. 化学名（命名法）	3	8-8. 副作用	19
2-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	8-9. 高齢者への投与	19
2-7. CAS 登録番号	3	8-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
3. 有効成分に関する項目	4	8-11. 小児等への投与	20
3-1. 物理化学的性質	4	8-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
3-2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	8-13. 過量投与	20
3-3. 有効成分の確認試験法	5	8-14. 適用上の注意	20
3-4. 有効成分の定量法	6	8-15. その他の注意	20
4. 製剤に関する項目	7	8-16. その他	20
4-1. 剤形	7	9. 非臨床試験に関する項目	21
4-2. 製剤の組成	7	9-1. 薬理試験	21
4-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	9-2. 毒性試験	21
4-4. 製剤の各種条件下における安定性	7	10. 管理的事項に関する項目	22
4-5. 調製法及び溶解後の安定性	7	10-1. 規制区分	22
4-6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	10-2. 有効期間又は使用期限	22
4-7. 溶出性	9	10-3. 貯法・保存条件	22
4-8. 生物学的試験法	9	10-4. 薬剤取扱い上の注意点	22
4-9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	10-5. 承認条件等	22
4-10. 製剤中の有効成分の定量法	9	10-6. 包装	22
4-11. 力価	9	10-7. 容器の材質	22
4-12. 混入する可能性のある夾雑物	9	10-8. 同一成分・同効薬	22
4-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9	10-9. 国際誕生年月日	22
4-14. その他	9	10-10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
5. 治療に関する項目	10	10-11. 薬価基準収載年月日	23
5-1. 効能又は効果	10	10-12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	23
5-2. 用法及び用量	10	10-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
5-3. 臨床成績	10	10-14. 再審査期間	23
6. 薬効薬理に関する項目	11	10-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
6-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	10-16. 各種コード	23
6-2. 薬理作用	11	10-17. 保険給付上の注意	23
7. 薬物動態に関する項目	12	11. 文献	24
7-1. 血中濃度の推移・測定法	12	11-1. 引用文献	24
7-2. 薬物速度論的パラメータ	14	11-2. その他の参考文献	24
7-3. 吸収	15	12. 参考資料	25
7-4. 分布	15	12-1. 主な外国での発売状況	25
7-5. 代謝	15	12-2. 海外における臨床支援情報	25
7-6. 排泄	15	13. 備考	26
7-7. 透析等による除去率	16	13-1. その他の関連資料	26

1. 概要に関する項目

1-1. 開発の経緯

ジヒドロコデインリン酸塩、*d*l-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配合剤は、鎮咳剤であり、国内ではシロップ剤が1963年に発売された。弊社は、後発医薬品としてフスコブロンシロップの開発を企画し、医薬発第481号（平成11年4月8日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、2004年2月に承認を取得、同年7月に上市した。

その後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日 医薬発第935号）に基づき、販売名をフスコブロンシロップからフスコブロン配合シロップへ変更して、2009年6月30日に承認を取得、2009年9月より薬価基準収載されている。

また、平成29年度第3回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会においてコデイン類含有医薬品の安全対策について検討され、呼吸抑制のリスクを低減するための予防的措置が行われることとなった。それに伴い、「コデインリン酸塩水和物又はジヒドロコデインリン酸塩を含有する医薬品の小児に係る用法・用量の取扱い等について」（平成29年7月4日 薬生薬審発0704第3号・薬生安発0704第6号）に基づき、2017年10月、12歳未満の小児への用法・用量を削除した。（その後、12歳未満の小児への投与は禁忌となっている。）

1-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 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、*d*l-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は延髄の咳嗽中枢に直接作用し鎮咳作用を示し、*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩はエフェドリンと類似の薬理作用（ α 、 β 作用）により中枢性の鎮咳作用を示し、クロルフェニラミンマレイン酸塩はヒスタミンの作用（気管支平滑筋の収縮）を抑制する。¹⁾

2. ピーチ風味のシロップ剤である。

3. 重大な副作用として 無顆粒球症、再生不良性貧血、呼吸抑制があらわれることがある。

2. 名称に関する項目

2-1. 販売名

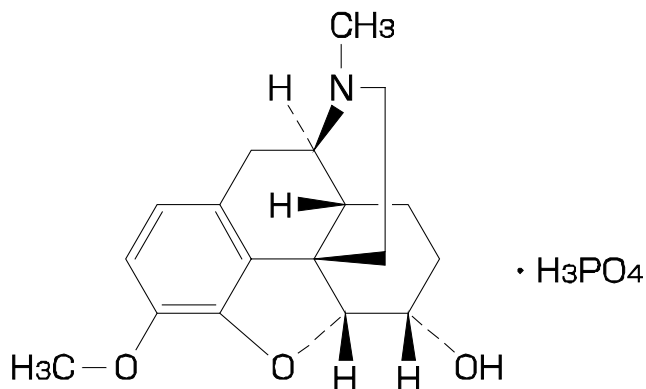
- ①和名
フスコブロン配合シロップ
- ②洋名
HUSCOBRON
- ③名称の由来
特になし

2-2. 一般名

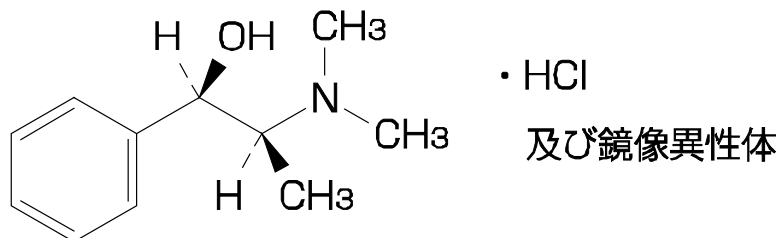
- ①和名（命名法）
ジヒドロコデインリン酸塩
*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩
クロルフェニラミンマレイン酸塩
- ②洋名（命名法）
Dihydrocodeine Phosphate
*d*l-Methylephedrine Hydrochloride
Chlorpheniramine Maleate
- ③ステム
不明

2-3. 構造式又は示性式

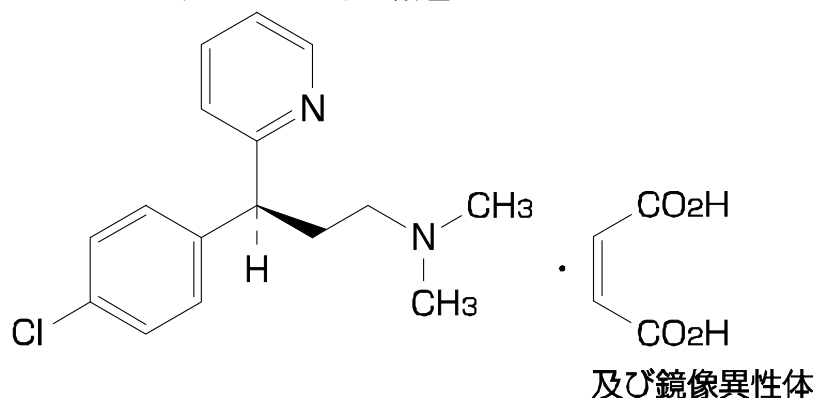
○ジヒドロコデインリン酸塩



○*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩



○クロルフェニラミンマレイン酸塩



2-4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
ジヒドロコデインリン酸塩	$C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$	399.38
<i>d</i> l-メチルエフェドリン塩酸塩	$C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$	215.72
クロルフェニラミンマレイン酸塩	$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$	390.86

2-5. 化学名（命名法）

- ジヒドロコデインリン酸塩：(5*R*, 6*S*)-4, 5-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol monophosphate (IUPAC)
- *d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：(1*RS*, 2*SR*)-2-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride (IUPAC)
- クロルフェニラミンマレイン酸塩：(3*RS*)-3-(4-Chlorophenyl)-*N,N*-dimethyl-3-pyridin-2-ylpropylamine monomaleate (IUPAC)

2-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

2-7. CAS 登録番号

- ジヒドロコデインリン酸塩：24204-13-5
- *d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：18760-80-0
- クロルフェニラミンマレイン酸塩：113-92-8

3. 有効成分に関する項目

3-1. 物理化学的性質

① 外観・性状

- ジヒドロコデインリン酸塩：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。
- dl*-メチルエフェドリン塩酸塩：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。
- クロルフェニラミンマレイン酸塩：白色の微細な結晶である。

② 溶解性

○ジヒドロコデインリン酸塩

溶 媒	溶解性 (1gを溶かすに要する溶媒量)
水	1mL 以上 10mL 未満
酢酸 (100)	1mL 以上 10mL 未満
エタノール (95)	100mL 以上 1000mL 未満
ジエチルエーテル	10000mL 以上

溶解度 (37℃) ²⁾ : pH1.2 : 0.93g/mL
 pH4.0 : 0.94g/mL
 pH6.8 : 0.93g/mL
 水 : 0.93g/mL

○*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩

溶 媒	溶解性 (1gを溶かすに要する溶媒量)
水	1mL 以上 10mL 未満
エタノール (99.5)	30mL 以上 100mL 未満
酢酸 (100)	100mL 以上 1000mL 未満
無水酢酸	10000mL 以上

溶解度 (37℃) ²⁾ : pH1.2 : 0.47g/mL
 pH4.0 : 0.49g/mL
 pH6.8 : 0.59g/mL
 水 : 0.48g/mL

○クロルフェニラミンマレイン酸塩

溶 媒	溶解性 (1gを溶かすに要する溶媒量)
酢酸 (100)	1mL未満
水	1mL 以上 10mL 未満
メタノール	1mL 以上 10mL 未満
エタノール (95)	10mL 以上 30mL 未満
希塩酸	溶ける

溶解度 (37℃) ²⁾ : pH1.2 : 1.1g/mL
 pH4.0 : 1.0g/mL
 pH6.8 : 1.0g/mL
 水 : 1.0g/mL

③ 吸湿性

該当資料なし

④融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：○ *dI*-メチルエフェドリン塩酸塩：207～211℃

○ クロルフェニラミンマレイン酸塩：130～135℃

⑤酸塩基解離定数²⁾

○ ジヒドロコデインリン酸塩

p*K*_a：9.1（滴定法）

○ *dI*-メチルエフェドリン塩酸塩

p*K*_a：9.3（滴定法）

○ クロルフェニラミンマレイン酸塩

p*K*_{a1}：9.1（滴定法）

⑥分配係数

該当資料なし

⑦その他の主な示性値¹⁾

pH：ジヒドロコデインリン酸塩

本品 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 3.0～5.0 である。

dI-メチルエフェドリン塩酸塩

本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 4.5～6.0 である。

クロルフェニラミンマレイン酸塩

本品 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 100mL に溶かした液の pH は 4.0～5.5 である。

施光度：*dI*-メチルエフェドリン塩酸塩

本品の水溶液（1→20）は施光性を示さない。

クロルフェニラミンマレイン酸塩

本品の水溶液（1→20）は施光性を示さない。

3-2. 有効成分の各種条件下における安定性

ジヒドロコデインリン酸塩：本品は光によって変化する。

3-3. 有効成分の確認試験法

○ ジヒドロコデインリン酸塩

日局「ジヒドロコデインリン酸塩」の確認試験法による

(1) 紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(3) リン酸塩の定性反応(1)

○ *dI*-メチルエフェドリン塩酸塩

日局「*dI*-メチルエフェドリン塩酸塩」の確認試験法による

(1) 紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

(3) 塩化物の定性反応

○ クロルフェニラミンマレイン酸塩

日局「クロルフェニラミンマレイン酸塩」の確認試験法による

(1) 紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

(3) 薄層クロマトグラフィー

3-4. 有効成分の定量法

- ジヒドロコデインリン酸塩
日局「ジヒドロコデインリン酸塩」の定量法による
指示薬滴定法
- d**l*-メチルエフェドリン塩酸塩
日局「*d**l*-メチルエフェドリン塩酸塩」の定量法による
電位差滴定法
- クロルフェニラミンマレイン酸塩
日局「クロルフェニラミンマレイン酸塩」の定量法による
指示薬滴定法

4. 製剤に関する項目

4-1. 剤形

① 剤形の区別、規格及び性状

販売名	剤形の区別	規格	性状
フスコブロン配合シロップ	シロップ剤	10mL中：ジヒドロコデインリン酸塩……………30mg d \bar{L} -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	淡褐色のシロップ剤 (ピーチ風味)

② 製剤の物性

該当資料なし

③ 識別コード

該当資料なし

④ pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

pH：4.0～5.0

4-2. 製剤の組成

① 有効成分（活性成分）の含量

4-1. ①の項参照

② 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

③ その他

特になし

4-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4-4. 製剤の各種条件下における安定性³⁾

< 加速試験 >

保存条件：褐色ガラス瓶、40±1℃、75±5%RH

試験項目		規格	試験開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状		淡褐色のシロップ剤である	淡褐色のシロップ剤であった。	同左	同左	同左
pH		4.0～5.0	4.65±0.01	4.62±0.01	4.51±0.03	4.44±0.02
定量 (%)	ジヒドロコデインリン酸塩	90.0～110.0	100.2±0.7	100.0±0.8	100.3±0.8	100.2±0.6
	d \bar{L} -メチルエフェドリン塩酸塩	90.0～110.0	99.8±1.0	99.9±0.9	100.8±1.0	100.3±0.5
	クロルフェニラミンマレイン酸塩	90.0～110.0	100.6±0.8	99.4±0.9	100.6±0.8	99.8±0.5

4-5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

4-6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）⁴⁾

< 配合変化試験結果 >

[配合方法]

フスコブロン配合シロップ 1mL と各製剤を配合した。ドライシロップ剤については、水 5mL を加え懸濁させた後配合した。

保存条件：透明ガラス試験管、密栓、30℃

薬効	配合組合せ	配合量	試験項目	配合直後	3日目	5日目	7日後
解熱鎮痛 消炎薬	カロナールシロップ [®]	5mL	外観	橙色澄明	同左	同左	同左
			pH	4.56	4.54	4.48	4.51
			再分散性	—	—	—	—
鎮咳 去たん剤	アスベリンシロップ [®]	2mL	外観	淡黄色白濁	同左	同左	同左
			pH	4.75	4.76	4.72	4.75
			再分散性	良好	同左	同左	同左
去たん剤	ムコソルバンシロップ [®]	1mL	外観	黄色澄明	同左	同左	同左
			pH	3.11	3.12	3.16	3.12
			再分散性	—	—	—	—
	ムコタ [®] インシロップ 5%	2mL	外観	黄色澄明	同左	同左	同左
			pH	5.81	5.80	5.79	5.83
			再分散性	—	—	—	—
気管支 拡張剤	イノリンシロップ [®]	1mL	外観	黄色澄明	同左	同左	同左
			pH	4.23	4.35	4.33	4.43
			再分散性	—	—	—	—
	ヘネリンシロップ [®]	3mL	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左
			pH	3.69	3.70	3.68	3.69
			再分散性	良好	同左	同左	同左
	メプ [®] チンシロップ [®]	1mL	外観	黄色澄明	同左	同左	同左
			pH	3.94	同左	3.90	3.93
			再分散性	—	—	—	—
主として グラム 陽性・陰性菌 に作用する もの	バン ドライシロップ [®]	5mL(0.04g/mL)	外観	微桃色白濁	同左	同左	同左
			pH	4.91	4.85	4.80	4.83
			再分散性	良好	同左	同左	同左
	オラスポ [®] A ドライシロップ [®]	5mL(0.02g/mL)	外観	淡黄色わずかに濁り	同左	同左	同左
			pH	4.62	4.52	4.41	4.40
			再分散性	良好	同左	同左	同左
主として グラム陽性菌, マイコプラズマ に作用する もの	クラリス [®] ライ シロップ [®] 小児用	5mL(0.1g/mL)	外観	微黄色白濁	同左	同左	同左
			pH	9.91	10.12	9.92	9.99
			再分散性	良好	同左	同左	同左
	リカマイシン ドライシロップ [®] 200	5mL(0.1g/mL)	外観	黄色白濁	同左	同左	同左
			pH	7.22	7.41	7.62	7.54
			再分散性	良好	良好	良好	良好
抗ヒスタミン剤	タヘ [®] ジールシロップ [®]	2mL	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左
			pH	6.11	6.12	6.20	6.12
			再分散性	—	—	—	—
	ヘ [®] リアクチンシロップ [®]	3mL	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左
			pH	3.89	3.88	同左	3.86
			再分散性	—	—	—	—

薬効	配合組合わせ	配合量	試験項目	配合直後	3日目	5日目	7日後
その他の アレルギー用薬	サジテンシロップ	1.5mL	外観	黄色澄明	同左	同左	同左
			pH	5.06	5.05	5.01	5.07
			再分散性	—	—	—	—
	リザベン ドライシロップ	5mL(0.06g/mL)	外観	淡緑色を帯びた白濁	同左	同左	同左
			pH	4.97	4.87	4.97	4.74
			再分散性	良好	同左	同左	同左
	セルテクト ドライシロップ	5mL(0.025g/mL)	外観	微黄色を帯びた濁り	同左	同左	同左
			pH	5.61	5.58	5.53	5.40
			再分散性	良好	同左	同左	同左

再分散性の判定基準 良好：10回の転倒で均一化した場合
 不良：10回の転倒で均一化しなかった場合
 —：外観が澄明であり、試験の必要がない場合

4-7. 溶出性

該当資料なし

4-8. 生物学的試験法

該当しない

4-9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液による呈色反応
- (2) ホルムアルデヒド液・硫酸試液による呈色反応
- (3) 薄層クロマトグラフィー

4-10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

4-11. 力価

該当しない

4-12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

4-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

4-14. その他

特になし

5. 治療に関する項目

5-1. 効能又は効果

下記疾患に伴う咳嗽
急性気管支炎、慢性気管支炎、感冒・上気道炎、肺炎、肺結核

5-2. 用法及び用量

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

5-3. 臨床成績

①臨床データパッケージ

該当資料なし

②臨床効果

該当資料なし

③臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

④探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

⑤検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

⑥治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

6. 薬効薬理に関する項目

6-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- ジヒドロコデインリン酸塩：あへんアルカロイド系麻薬
- d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：フェネチルアミン系化合物
- クロルフェニラミンマレイン酸塩：抗ヒスタミン薬

6-2. 薬理作用

①作用部位・作用機序¹⁾

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、*d*l-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。

●*d*l-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。

②薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

③作用発現時間・持続時間

該当資料なし

7. 薬物動態に関する項目

7-1. 血中濃度の推移・測定法

① 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

② 最高血中濃度到達時間⁵⁾

○ ジヒドロコデインリン酸塩

健康成人男子に本剤10mLを絶食単回経口投与したときのTmaxは約1.3時間であった(n=10)。

○ d,l-メチルエフェドリン塩酸塩

健康成人男子に本剤10mLを絶食単回経口投与したときのTmaxは約2.3時間であった(n=10)。

○ クロルフェニラミンマレイン酸塩

健康成人男子に本剤10mLを絶食単回経口投与したときのTmaxは約3.6時間であった(n=10)。

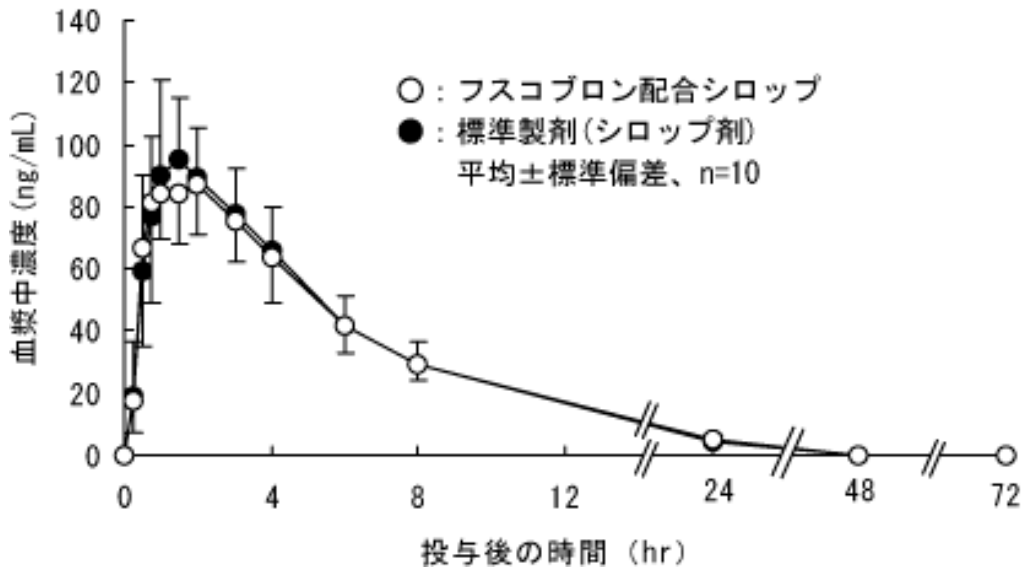
③ 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

生物学的同等性試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：(医薬審第 487 号別添)平成 9 年 12 月 22 日」「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：(医薬審第 786 号)平成 13 年 5 月 31 日」

フスコブロン配合シロップと標準製剤を、2 剤 2 期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、d,l-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 LC/MS/MS 法で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>

(n=10、平均±標準偏差)

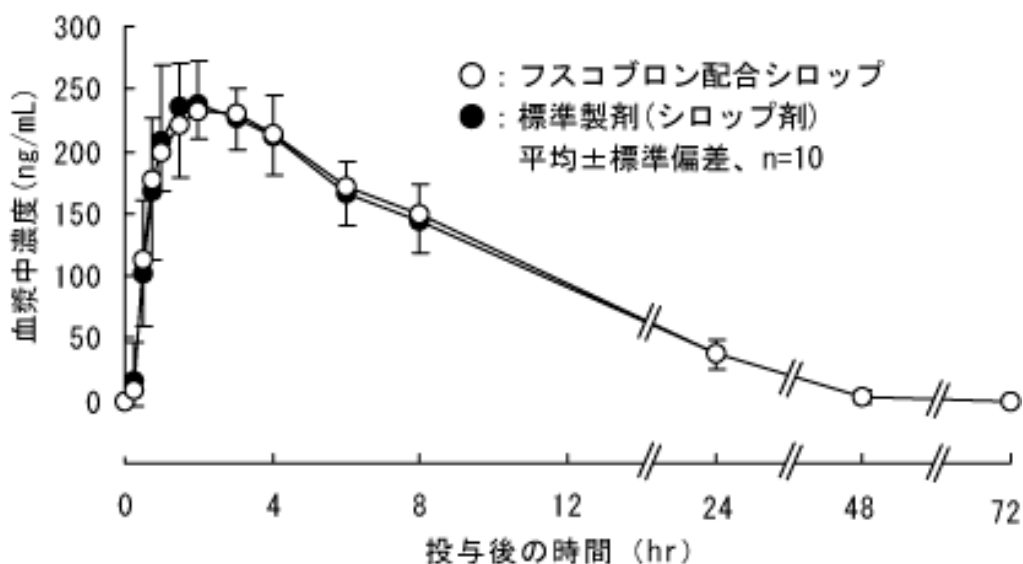
	投与量 (mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
フスコブロン 配合シロップ	30	797.9 ± 160.8	96.5 ± 17.2	1.33 ± 0.59	5.88 ± 0.45
標準製剤 (シロップ剤)	30	804.4 ± 146.7	101.9 ± 24.7	1.50 ± 0.41	5.82 ± 0.55

<同等性の判定結果>

項 目	C _{max}	AUC ₀₋₇₂
母平均の比	0.96	0.99
90%信頼区間	log(0.88) ~ log(1.05)	log(0.94) ~ log(1.04)
判定基準 log(0.80) ~ log(1.25)	適合	適合

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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>

(n=10、平均±標準偏差)

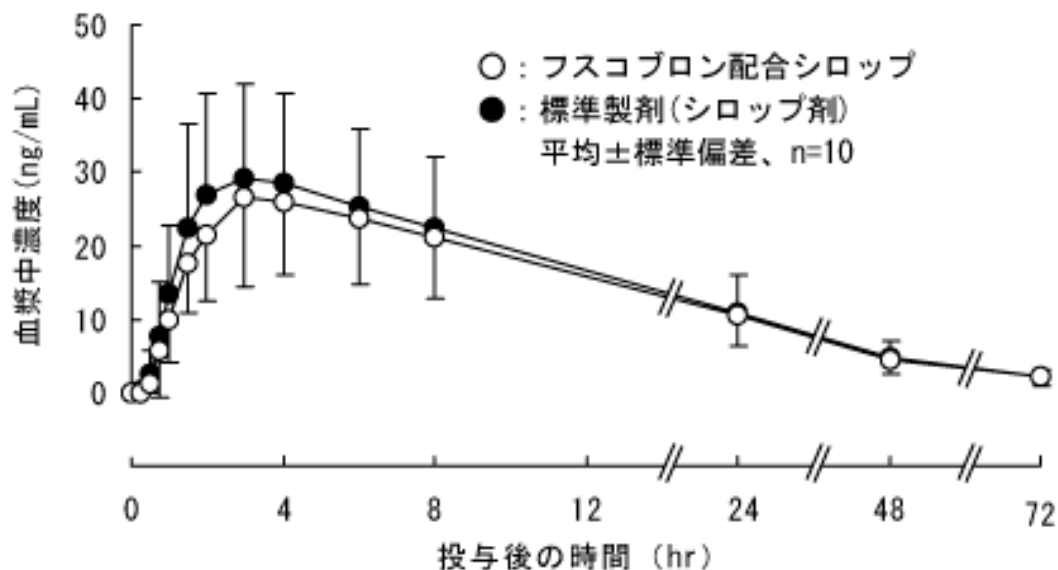
	投与量 (mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
フスコブロン 配合シロップ	60	3506 ± 501	244.8 ± 30.9	2.28 ± 0.96	8.3 ± 1.5
標準製剤 (シロップ剤)	60	3426 ± 661	251.0 ± 38.7	1.65 ± 0.63	8.3 ± 1.6

<同等性の判定結果>

項 目	C _{max}	AUC ₀₋₇₂
母平均の比	0.98	1.03
90%信頼区間	log(0.93) ~ log(1.03)	log(0.96) ~ log(1.11)
判定基準 log(0.80) ~ log(1.25)	適合	適合

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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>

(n=10、平均±標準偏差)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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

<同等性の判定結果>

項目	C _{max}	AUC ₀₋₇₂
母平均の比	0.92	0.98
90%信頼区間	log(0.86) ~ log(0.99)	log(0.92) ~ log(1.04)
判定基準 log(0.80) ~ log(1.25)	適合	適合

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

④中毒域

該当資料なし

⑤食事・併用薬の影響

「8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。

⑥母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

7-2. 薬物速度論的パラメータ

①コンパートメントモデル

該当資料なし

②吸収速度定数

該当資料なし

③バイオアベイラビリティ

該当資料なし

④ 消失速度定数

健康成人男子絶食単回経口投与

投与量	ジヒドロコデインリン酸塩 30mg (n=10)	d _L -メチルエフェドリン塩酸塩 60mg (n=10)	クロルフェニラミンマレイン酸塩 12mg (n=10)
Ke (/hr)	0.118±0.009	0.086±0.015	0.036±0.008

(平均値±標準偏差)

⑤ クリアランス

該当資料なし

⑥ 分布容積

該当資料なし

⑦ 血漿蛋白結合率

該当資料なし

7-3. 吸収

該当資料なし

7-4. 分布

① 血液-脳関門通過性

該当資料なし

② 血液-胎盤関門通過性

「8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照すること。

③ 乳汁への移行性

「8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照すること。

④ 髄液への移行性

該当資料なし

⑤ その他の組織への移行性

該当資料なし

7-5. 代謝

① 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

② 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

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。

③ 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

④ 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

⑤ 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

7-6. 排泄

① 排泄部位及び経路

該当資料なし

② 排泄率

該当資料なし

③排泄速度

該当資料なし

7-7. 透析等による除去率

該当資料なし

8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8-1. 警告内容とその理由

該当記載事項なし

8-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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）

8-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

8-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

8-5. 慎重投与内容とその理由

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）

8-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

8-7. 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併用禁忌とその理由（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） 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併用注意とその理由（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は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 レボチロキシシン リオチロニン 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。

8-8. 副作用

①副作用の概要

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。

②重大な副作用と初期症状

- 1) 無顆粒球症、再生不良性貧血（頻度不明）
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（頻度不明）
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。

④項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

⑤基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

⑥薬物アレルギーに対する注意及び試験法

8-2(3)、8-8③「過敏症」の項参照

8-9. 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。

8-10. 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。^{6) 7)} 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。]

8-11. 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。]

8-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

8-13. 過量投与

該当記載事項なし

8-14. 適用上の注意

該当記載事項なし

8-15. 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。

8-16. その他

該当記載事項なし

9. 非臨床試験に関する項目

9-1. 薬理試験

- ①薬効薬理試験（「6. 薬効薬理に関する項目」参照）
- ②副次的薬理試験
該当資料なし
- ③安全性薬理試験
該当資料なし
- ④その他の薬理試験
該当資料なし

9-2. 毒性試験

- ①単回投与毒性試験
該当資料なし
- ②反復投与毒性試験
該当資料なし
- ③生殖発生毒性試験
該当資料なし
- ④その他の特殊毒性
該当資料なし

10. 管理的事項に関する項目

10-1. 規制区分

製 剤：一

有効成分：ジヒドロコデインリン酸塩 劇薬、麻薬
dI-メチルエフェドリン塩酸塩 覚せい剤原料
クロルフェニラミンマレイン酸塩 一

10-2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外装に表示の使用期限内に使用すること。）

＜安定性試験結果の概要＞³⁾

最終包装製品を用いた加速試験（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安定であることが推測された。

10-3. 貯法・保存条件

室温保存

10-4. 薬剤取扱い上の注意点

① 薬局での取り扱いについて

特になし

② 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「8. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」を参照すること。

10-5. 承認条件等

該当しない

10-6. 包装

500mL

10-7. 容器の材質

瓶：褐色ガラス

キャップ：ポリプロピレン

中栓：ポリエチレン

10-8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フスコデ配合シロップ

同効薬：チペピジンヒベンズ酸塩製剤、デキストロメトルファン臭化水素酸塩製剤、ジメモルファンリン酸塩製剤 等

10-9. 国際誕生年月日

該当しない

10-10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年6月30日

承認番号：22100AMX01590000

（旧販売名：フスコブロンシロップ 承認年月日：2004年2月5日）

10-11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

[フスコブロンシロップ(旧販売名):2004年7月9日 経過措置期間終了:2010年6月30日]

10-12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

<2017年10月4日>

12歳未満の小児への用法・用量削除

10-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

10-14. 再審査期間

該当しない

10-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)による薬剤投与期間の制限をうけない。

10-16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
フスコブロン配合シロップ	116241702	2229102Q1138	621624101
フスコブロンシロップ(旧販売名)	116241701	2229102Q1103	620002103

10-17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

11. 文献

11-1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書 (2016)
- 2) 日本公定書協会編: “医療用医薬品 品質情報集 No. 25”, 2006
- 3) 武田テバファーマ(株)社内資料 (安定性試験)
- 4) 武田テバファーマ(株)社内資料 (配合変化試験)
- 5) 武田テバファーマ(株)社内資料 (生物学的同等性試験)
- 6) Gideon Koren, et al: Lancet, 368, 704, 2006
- 7) P Madadi, et al: Clinical Pharmacology & therapeutics, 85(1), 31, 2009

11-2. その他の参考文献

特になし

12. 参考資料

12-1. 主な外国での発売状況

該当しない

12-2. 海外における臨床支援情報

該当しない

13. 備考

13-1. その他の関連資料 特になし