

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

鎮咳剤
<b>フスコデ<sup>®</sup>配合錠</b>
Huscode Combination Tablets
<b>フスコデ<sup>®</sup>配合シロップ</b>
Huscode Combination Syrup

剤形	錠剤（素錠）	シロップ剤
規格・含量	フスコデ配合錠	フスコデ配合シロップ
	1錠中 ジヒドロコデインリン酸塩 3mg <i>d</i> l-メチルエフェドリン塩酸塩 7mg クロルフェニラミンマレイン酸塩 1.5mg	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） <i>d</i> l-メチルエフェドリン塩酸塩（JAN） クロルフェニラミンマレイン酸塩（JAN） 洋名：Dihydrocodeine phosphate <i>d</i> l-Methylephedrine hydrochloride Chlorpheniramine maleate	
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	2009年5月26日（販売名変更による） 2009年9月25日（販売名変更による） 1967年7月1日	2009年5月26日（販売名変更による） 2009年9月25日（販売名変更による） 1963年1月1日
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：マイランEPD合同会社	
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		

本IFは2019年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

## 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと I F 記載要領が策定された。

### 2. I F とは

I F は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. I F の様式・作成・発行

規格は A 4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I F は日病薬が策定した「I F 記載要領」に従って記載するが、本 I F 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には I F が改訂・発行される。

### 4. I F の利用にあたって

I F 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて I F の内容を充実させ、I F の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床成績等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に I F 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	<b>1</b>
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
<b>II. 名称に関する項目</b>	<b>2</b>
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	<b>4</b>
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	<b>6</b>
1. 剤型	6
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	9
7. 混入する可能性のある夾雑物	9
8. 溶出試験	9
9. 生物学的試験法	9
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
11. 製剤中の有効成分の定量法	9
12. 力価	10
13. 容器の材質	10
14. その他	10
<b>V. 治療に関する項目</b>	<b>11</b>
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	11
3. 臨床成績	11
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	<b>12</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12

<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	<b>14</b>
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 吸収	16
4. 分布	16
5. 代謝	17
6. 排泄	19
7. 透析等による除去率	20
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	<b>21</b>
1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	21
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
7. 相互作用	24
8. 副作用	25
9. 高齢者への投与	25
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	26
11. 小児等への投与	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	27
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	28
15. その他の注意	28
16. その他	28
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>29</b>
1. 一般薬理	29
2. 毒性	29
<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	<b>30</b>
1. 有効期間又は使用期限	30
2. 貯法・保存条件	30
3. 薬剤取扱い上の注意点	30
4. 承認条件	30
5. 包装	30
6. 同一成分・同効薬	30
7. 国際誕生年月日	30
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
9. 薬価基準収載年月日	31
10. 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	31
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	31
12. 再審査期間	31
13. 長期投与の可否	31
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	32
15. 保険給付上の注意	32

<b>XI. 文 献</b> -----	<b>33</b>
1. 引用文献 -----	33
2. その他の参考文献 -----	33
<b>XII. 参考資料</b> -----	<b>33</b>
1. 主な外国での発売状況 -----	33
2. フスコデ配合シロップと他剤との配合変化(物理化学的变化) -----	34
<b>XIII. 備 考</b> -----	<b>36</b>

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

フスコデ配合錠、フスコデ配合シロップは、「日局」ジヒドロコデインリン酸塩、「日局」*d*L-メチルエフェドリン塩酸塩、「日局」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。

本剤は、モルヒネ様の咳中枢抑制作用を示し、依存性の少ないジヒドロコデインリン酸塩と強い気管支拡張作用を示す *d*L-メチルエフェドリン塩酸塩及び抗ヒスタミン作用を示すクロルフェニラミンマレイン酸塩を配合することにより、鎮咳剤としての作用の増強が認められている。

また、モルヒネ及びその誘導体は消化管の分泌を抑制し、筋緊張を高め、腸管運動を抑えることによって内容物の輸送を遅らせ、便秘を起こすことが知られている。本剤は、ジヒドロコデインリン酸塩に *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の配合により、便秘作用の軽減が認められた薬剤である。

フスコデシロップは1962年7月、フスコデ錠は1963年10月に承認を受け、その後、再評価（その18）申請を行った結果、1981年8月に製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009年5月に販売名を「フスコデ錠」、「フスコデシロップ」から、それぞれ、「フスコデ配合錠」、「フスコデ配合シロップ」に変更した。

## 2. 製品の特徴及び有用性

- ・ジヒドロコデインリン酸塩単剤と比較して、
  - 1) 鎮咳効果発現時間の短縮
  - 2) 鎮咳効果の増強
  - 3) 効果持続時間の延長
  - 4) 毒性（便秘作用、急性毒性）の減弱 が認められている。

### ・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。

重大な副作用として、**無顆粒球症**、**再生不良性貧血**（頻度不明）、**呼吸抑制**（頻度不明）があらわれることがある。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

フスコデ配合錠, フスコデ配合シロップ

#### (2) 洋名

Huscode Combination Tablets, Huscode Combination Syrup

#### (3) 名称の由来

ジヒドロコデインリン酸塩を配合する鎮咳剤

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ジヒドロコデインリン酸塩 (JAN)

*d*L-メチルエフェドリン塩酸塩 (JAN)

クロルフェニラミンマレイン酸塩 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

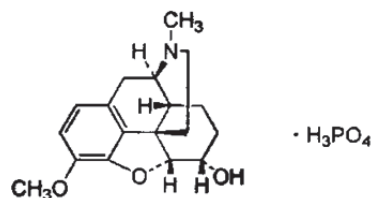
Dihydrocodeine phosphate (JAN)

*d*L-Methylephedrine hydrochloride (JAN)

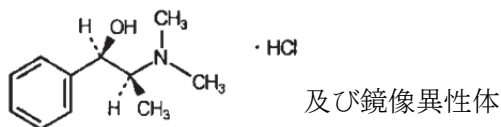
Chlorpheniramine maleate (JAN)

### 3. 構造式又は示性式

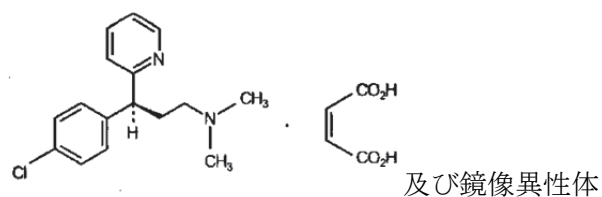
構造式：ジヒドロコデインリン酸塩



構造式：*d*L-メチルエフェドリン塩酸塩



構造式：クロルフェニラミンマレイン酸塩



#### 4. 分子式及び分子量

分子式：ジヒドロコデインリン酸塩： $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$

*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩： $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$

クロルフェニラミンマレイン酸塩： $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：ジヒドロコデインリン酸塩：399.38

*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：215.72

クロルフェニラミンマレイン酸塩：390.86

#### 5. 化学名

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

*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

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

#### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

該当しない

#### 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



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

ジヒドロコデインリン酸塩：劇薬，麻薬，処方箋医薬品

*d*L-メチルエフェドリン塩酸塩：覚せい剤原料，処方箋医薬品

クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当しない

#### 2. 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。

*d*L-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：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。

*d*L-メチルエフェドリン塩酸塩：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。

クロルフェニラミンマレイン酸塩：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。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：ジヒドロコデインリン酸塩：該当資料なし

*d*L-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

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

### (7) その他の主な示性値

旋光度： ジヒドロコデインリン酸塩：該当資料なし

*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

クロルフェニラミンマレイン酸塩：水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

pH： ジヒドロコデインリン酸塩：1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 3.0～5.0 である。

*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：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：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。

### 3. 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：光によって変化する。

*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩<sup>2)</sup>：長時間光にさらすと微黄色に変色するが、熱、湿度に対しては比較的安定である。

クロルフェニラミンマレイン酸塩<sup>3)</sup>：露光により着色することがある。

### 4. 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」の確認試験による。

*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」の確認試験による。

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」の確認試験による。

### 5. 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。


*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。

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。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤型

#### (1) 剤形の区別及び性状

販売名	フスコデ配合錠	フスコデ配合シロップ
有効成分 の名称・ 含 量	1錠中 ジヒドロコデインリン酸塩 3mg <i>d</i> l-メチルエフェドリン塩酸塩 7mg クロルフェニラミンマレイン酸塩 1.5mg	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
色・剤形	白色素錠（割線入り）	淡褐色のシロップ剤
味	やや苦い	——
外 形		——
大 き さ	直径：約 9.0mm 厚さ：約 4.3mm	——
平均重量	約 0.3g	——

#### (2) 製剤の物性

フスコデ配合錠

日局崩壊試験法に適合する。

崩壊時間：5分以内

硬 度：30N以上

フスコデ配合シロップ

物性規格なし

#### (3) 識別コード

フスコデ配合錠：HC741（錠剤表面に表示）

フスコデ配合シロップ：該当しない

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

フスコデ配合シロップ

pH：4.0～5.0

微生物限度：細菌数 1000 未満/mL, 真菌数 100 未満/mL

大腸菌, サルモネラ, 緑膿菌及び黄色ブドウ球菌を認めない。

(5) 酸価, ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

フスコデ配合錠 : 1 錠中

ジヒドロコデインリン酸塩 3mg

dI-メチルエフェドリン塩酸塩 7mg

クロルフェニラミンマレイン酸塩 1.5mg 含有

フスコデ配合シロップ : 10mL 中

ジヒドロコデインリン酸塩 30mg

dI-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 含有

(2) 添加物

フスコデ配合錠 : 乳糖水和物, トウモロコシデンプン, 結晶セルロース, リン酸水素カルシウム水和物, カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネシウム, 精製白糖, アラビアゴム末

フスコデ配合シロップ : パラオキシ安息香酸エチル, パラオキシ安息香酸ブチル, サッカリンナトリウム水和物, 精製白糖, 香料, バニリン, 安息香酸ベンジル, カラメル, エタノール

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

フスコデ配合錠

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	室 温	60 ヲ月	ポリ袋 缶	変化なし
			PTP 包装 ポリ袋 紙箱	変化なし
無包装	40°C	3 ヲ月	未包装, 褐色瓶 (密栓)	変化なし
	30°C, RH75%	3 ヲ月	未包装, シャーレ (ふた開放)	硬度低下 4.3kg→2.4kg (42.2N→23.5N)
	蛍光灯照射 (光源 D65)	曝 光 量 60 万 lux・hr	未包装, 無色瓶 (密栓)	変化なし

試験項目 :

長期保存試験 : 性状, 確認試験, 重量偏差試験, 崩壊試験, 含量

無 包 装 : 性状, 崩壊試験, 溶出試験, 硬度, 含量

フスコデ配合シロップ

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	室 温	60 ヲ月	褐色瓶	変化なし

試験項目：性状，確認試験，pH，微生物限度，含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

<参考：フスコデ配合シロップ希釈時の生菌数試験>

[放置条件]

濃度：フスコデ配合シロップ5倍希釈

希釈水：水道水，滅菌精製水

保存容器：透明のガラス瓶

温度：室温，冷蔵庫

放置期間：2週間

試験日：開始時，1日目，2日目，3日目，4日目，7日目，10日目，14日目

[試験結果]

フスコデ配合シロップを滅菌精製水で希釈して，室温又は冷蔵庫に14日間放置したところ，菌の増殖は認められず安定であった．特定菌も認められなかった．

フスコデ配合シロップを水道水で希釈して，冷蔵庫に14日間放置して場合も菌の増殖は見られず安定であった．特定菌も認められなかった．しかしながら，水道水で希釈して室温に放置したものは10日目頃より液にモロモロが見られ，菌が増殖していた．

- 生菌数 - (フスコデ配合シロップ5倍希釈液10mL中の菌数)

試験日	フスコデ配合シロップ5倍希釈液							
	滅菌精製水 室温		滅菌精製水 冷蔵庫		水道水 室温		水道水 冷蔵庫	
	細菌	真菌	細菌	真菌	細菌	真菌	細菌	真菌
開始時	0	0			3	0		
1日目	0	0	0	0	2	0	2	0
2日目	0	0	1	0	3	0	2	0
3日目	0	0	0	0	2	0	2	0
4日目	2	0	0	0	2	1	1	0
7日目	2	0	0	0	8	15	0	0
10日目	1	0	1	1	71	$3.2 \times 10^3$	2	0
14日目	5	0	2	0	$1.7 \times 10^4$	$2.7 \times 10^4$	3	0

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

フスコデ配合錠：該当資料なし

フスコデ配合シロップ：巻末 XII. 参考資料 2. (p. 34) に記載する。

## 7. 混入する可能性のある夾雑物

ジヒドロコデインリン酸塩の類縁物質として、コデインとモルヒネがある。

## 8. 溶出試験

フスコデ配合錠<sup>4)</sup>

(方法) 溶出試験法パドル法により試験を行う。

条件：回転数 50 rpm

試験液：水

(溶出規格)

	表示量	規定時間	溶出率
ジヒドロコデインリン酸塩	3 mg	15 分	75%以上
<i>dl</i> -メチルエフェドリン塩酸塩	7 mg		75%以上
クロルフェニラミンマレイン酸塩	1.5 mg		75%以上

## 9. 生物学的試験法

該当しない

## 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

フスコデ配合錠，フスコデ配合シロップ：

(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) ホルマリン・硫酸試液による呈色反応

(3) 薄層クロマトグラフィー

条 件

薄 層 板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）

展 開 溶 媒：クロロホルム／メタノール／アンモニア水(28)混液（60：10：1）

スポット量：10  $\mu$ L

展 開 距 離：約 10cm

検 出 法：紫外線（主波長 254nm）照射

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

フスコデ配合錠，フスコデ配合シロップ：液体クロマトグラフィー

条 件

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（5  $\mu$ m）

移動相：1-オクタンスルホン酸ナトリウムの薄めたリン酸（1→1000）溶液・アセトニトリル混液（2：1）

カラム：ステンレス管（内径約4mm，長さ約15cm）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

## 12. 力価

該当しない

## 13. 容器の材質

フスコデ配合錠

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム，アルミ箔

袋：ポリエチレン袋

フスコデ配合シロップ

瓶：褐色ガラス瓶

蓋：ポリエチレン中栓付ポリプロピレンキャップ

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 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

### 2. 用法及び用量

通常成人1日9錠（錠），10mL（シロップ）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

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果<sup>5~8)</sup>

咳嗽を主訴とする呼吸器疾患患者を対象とした一般臨床試験において有用性が認められた。

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

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

#### (5) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

##### 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

該当資料なし



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 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（麻薬性鎮咳剤）

*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（非麻薬性鎮咳剤）

クロルフェニラミンマレイン酸塩：抗ヒスタミン薬（H<sub>1</sub>受容体遮断薬）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ジヒドロコデインリン酸塩：

延髄の咳中枢にあるオピオイドレセプターに作用して、求心性インパルスに対する刺激の閾値を上昇させて、咳反射を抑制する。

*d*L-メチルエフェドリン塩酸塩：

アドレナリン神経終末に作用してノルエピネフリンを遊離させ、間接的にアドレナリン作用を現すと同時に、直接受容体に作用してβ作用を示す。その結果、気管支平滑筋を弛緩させる。

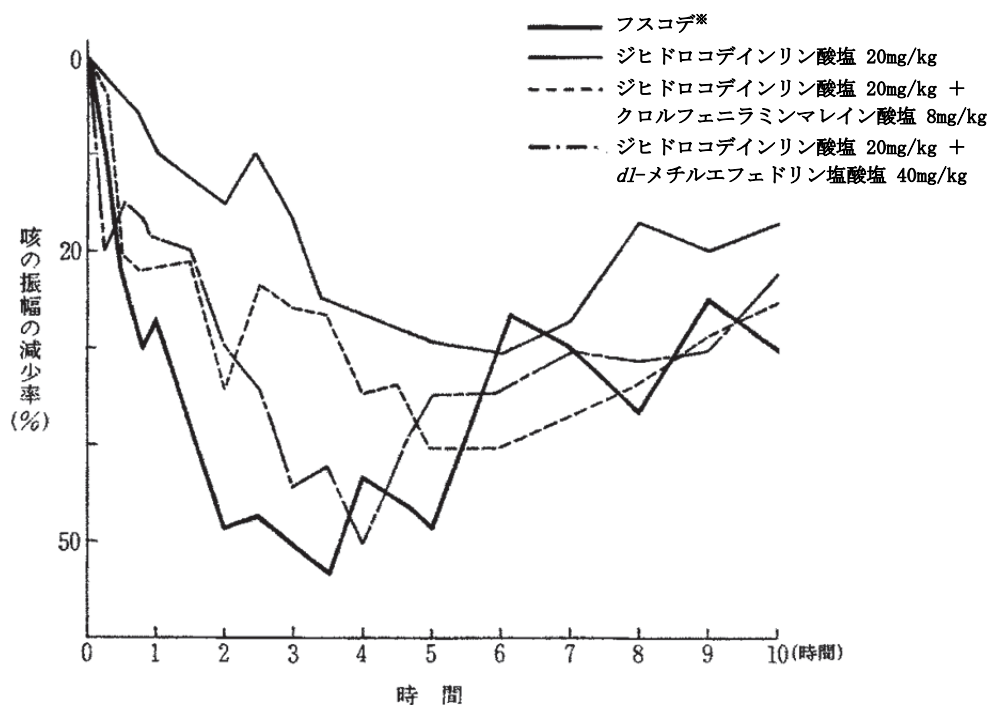
クロルフェニラミンマレイン酸塩：

H<sub>1</sub>-受容体拮抗作用により、ヒスタミンによる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

##### 1) 鎮咳作用（p. o. : イヌ，咳嗽犬法）<sup>9)</sup>

単独では鎮咳効果をあらわさない量の *d*L-メチルエフェドリン塩酸塩（40mg/kg）あるいはクロルフェニラミンマレイン酸塩（8mg/kg）をジヒドロコデインリン酸塩（20mg/kg）に配合した場合、鎮咳効果の発現時間はジヒドロコデインリン酸塩（20mg/kg）単独に比べて極めて早くなり、最大鎮咳効果までの時間も短縮され、また咳抑制の程度も強くかつ持続的であった。



※ジヒドロコデインリン酸塩 20mg/kg + *d*L-メチルエフェドリン塩酸塩 40mg/kg + クロルフェニラミンマレイン酸塩 8mg/kg

2) 腸管輸送能に対する作用 (p. o. : マウス, charcoal meal 法<sup>※</sup>)<sup>9)</sup>

腸管内容輸送抑制 (便秘作用) の主な原因であるジヒドロコデインリン酸塩の量を一定 (10mg/kg) にし, これに *d*-メチルエフェドリン塩酸塩 (20mg/kg), クロルフェニラミンマレイン酸塩 (4mg/kg) を配合した場合のマウス腸管内容輸送に及ぼす影響を検討した. その結果, 三剤配合した場合の輸送率は 26.6% であり, ジヒドロコデインリン酸塩 (10mg/kg) 単独投与群と比較して, 輸送抑制作用は有意に軽減された. ( $P < 0.05$ )

※被験薬を経口投与し, その 20 分後活性炭の CMC 懸濁液 0.2mL を経口投与する. 活性炭投与 60 分後開腹, 腸管を摘出し, それぞれのマウスで小腸の全長に対する活性炭の移動した距離の比率を%であらわす. (数値が小さい程, 輸送抑制が大きい)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 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

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：(外国人データ)

Tmax: Extensive metabolizer (6例) : 1.2±0.8hr,

Intermediate metabolizer (2例) : 1.5hr, 1.0hr,

Poor metabolizer (6例) : 1.3±0.9hr

(健康志願者 14 例にジヒドロコデイン (酒石酸塩) 60mg 経口投与)

- ・*d*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし

- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩<sup>3)</sup>：(外国人データ)

Tmax: 5min (健康成人に<sup>3</sup>H-クロルフェニラミンマレイン酸塩 4mg 静脈内投与)

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### 1) 単回投与

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：(外国人データ)

健康志願者 14 例 (20~37 歳) を sparteine sulfate の尿中代謝比率により Extensive metabolizer, Intermediate metabolizer 及び Poor metabolizer に分け, ジヒドロコデイン (酒石酸塩) 60mg を 1 回経口投与した場合のジヒドロコデイン血清中濃度推移及び pharmacokinetic data は以下のとおりである.

$C_{max}$  (nmol/L) ・ AUC (nmol・hr/L) ・  $T_{max}$  (hr) ・  $T_{1/2}$  (hr) ・  $CL_{oral}$  (mL/min) の順に,

Extensive metabolizer (6例) : 643.0±167.8・3,896±1,089・1.2±0.8・4.4・603±203

Intermediate metabolizer (2例) : 716.7, 634.7・3,445, 4,113・1.5, 1.0・4.5, 5.1・628, 525

Poor metabolizer (6例) : 721.9±207.5・4,350±1,682・1.3±0.9・5.0・563±216

- ・*d*-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし

- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩<sup>3)</sup>：(外国人データ)

ヒト (健康外国人) に<sup>3</sup>H-クロルフェニラミンマレイン酸塩 4mg を静脈内投与した場合, 投与 5 分後に最高血中濃度に達し, その値はクロルフェニラミン 14.80 μg/mL に相当し, 半減期は α相が 15 分, β相が 28 時間であった.

- 2) 反復投与  
該当資料なし

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：(外国人データ)  
約 1  $\mu$ g/mL
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：(外国人データ)  
一次吸収速度定数：11/hr (9-39) [中央値 (下位四分位点-上位四分位点)]. 健康志願者 (20~26 歳) 10 例にジヒドロコデイン (酒石酸塩) 90mg を 1 回経口投与.
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：(外国人データ)  
経口バイオアベイラビリティが 21% (range 12~34%) との報告がある.
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：(外国人データ)  
一次消失速度定数：0.216/hr (0.173-0.258) [中央値 (下位四分位点-上位四分位点)]. 健康志願者 (20~26 歳) 10 例にジヒドロコデイン (酒石酸塩) 90mg を 1 回経口投与.
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：(外国人データ)  
経口クリアランス：43L/hr (34-46) [中央値 (下位四分位点-上位四分位点)]。健康志願者 (20~26 歳) 10 例にジヒドロコデイン (酒石酸塩) 90mg を 1 回経口投与 (「通常用量での血中濃度の推移」の項参照)
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

#### (5) 分布容積

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：(外国人データ)  
経口分布容積：203 (177-224)L [中央値 (下位四分位点-上位四分位点)]。健康志願者 (20~26 歳) 10 例にジヒドロコデイン (酒石酸塩) 90mg を 1 回経口投与。
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 3. 吸 収

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：  
吸収部位：消化管
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

### 4. 分 布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩：該当資料なし
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩<sup>3)</sup>：通過する (クロルフェニラミン)

## (2) 胎児への移行性

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：胎盤通過性あり
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩：該当資料なし

## (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：コデインは乳汁中へ移行する
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩<sup>3)</sup>：本剤に関する資料はないが、他の抗ヒスタミン剤では乳汁移行が認められている

## (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

- ・ジヒドロコデインリン酸塩：該当資料なし
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩<sup>3)</sup>：

<参考>動物実験

急速静注により、速やかに各組織に取り込まれる。その分布パターンは脳（視床下部に最も多く分布）と副腎への移行が大きく、副腎においてはその消失も他の組織に比べ遅い。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：

代謝部位：主として肝臓（外国人データ）

代謝経路：ヒト肝ミクロソームによりジヒドロコデインの 6-グルクロン酸抱合反応（6-conjugation）、*N*-脱メチル化（*N*-demethylation）及び *O*-脱メチル化（*O*-demethylation）反応が行われる（*in vitro*）。

- ・ *d**l*-メチルエフェドリン塩酸塩<sup>2)</sup> : (外国人データ)

代謝経路: *N*-脱メチル化によりエフェドリン, ノルエフェドリンに代謝される (*l*-メチルエフェドリン経口投与時).

- ・ クロルフェニラミンマレイン酸塩<sup>3)</sup> : (外国人データ)

代謝部位: 肝臓

代謝経路: <sup>3</sup>H-クロルフェニラミンマレイン酸塩は, その大部分が非極性化合物 (monodesmethyl-chlorpheniramine と didesmethyl-chlorpheniramine) と極性化合物に代謝される.

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

- ・ ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup> : 肝臓あるいは小腸での初回通過効果が示唆されている
- ・ *d**l*-メチルエフェドリン塩酸塩 : 該当資料なし
- ・ クロルフェニラミンマレイン酸塩 : 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

- ・ ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup> :

<参考>代謝物のオピオイドレセプターに対する親和性 (*in vitro*)

モルモット大脳皮質から調製した膜標品への  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ -オピオイドレセプター特異的リガンド ( $\mu$ : <sup>3</sup>H-DAMGO,  $\delta$ : <sup>3</sup>H-DPDPE,  $\kappa$ : <sup>3</sup>H-U69,593) 結合に対する代謝物の阻害定数 (K<sub>i</sub>, nmol/L) は, 次のように報告されている. (means  $\pm$  S. E. M.)

$\mu$ -レセプター,  $\delta$ -レセプター,  $\kappa$ -レセプターの順に,

ジヒドロコデイン-6-*O*-グルクロン酸抱合体 : 549  $\pm$  15, 3,089  $\pm$  144, 395,165  $\pm$  20, 564

ジヒドロモルヒネ : 2.5  $\pm$  0.2, 137  $\pm$  12, 223  $\pm$  7

ジヒドロモルヒネ-3-*O*-グルクロン酸抱合体 : >10,000, >10,000, >10,000

ジヒドロモルヒネ-6-*O*-グルクロン酸抱合体 : 4.5  $\pm$  0.5, 111  $\pm$  10, 6,743  $\pm$  537

ノルジヒドロコデイン : 430  $\pm$  15, 7,074  $\pm$  122, 13,707  $\pm$  277

- ・ *d**l*-メチルエフェドリン塩酸塩 : 該当資料なし
- ・ クロルフェニラミンマレイン酸塩 : 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

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：(外国人データ)

健康志願者(20~37歳)14例を sparteine sulfate の尿中代謝比率により Extensive metabolizer, Intermediate metabolizer 及び Poor metabolizer に分け, ジヒドロコデイン(酒石酸塩)60mg を1回経口投与した場合のジヒドロモルヒネの pharmacokinetic data は以下のとおりである.

$C_{max}$ (nmol/L)・AUC(nmol・hr/L)・ $T_{max}$ (hr)・ $T_{1/2}$ (hr)・ $CL_R$ (mL/min)の順に,

Extensive metabolizer(6例): 12.4±6.5・75.5±42.9・1.0±0.4・8.1・142±43

Intermediate metabolizer(2例): 3.4, 2.8・18.2, 14.9・1.5, 1.5・7.4, 7.8・137, 142

Poor metabolizer(6例): 1.4±0.7・10.3±6.1・1.3±0.7・9.2・170±74

- ・*d**l*-メチルエフェドリン塩酸塩: 該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩: 該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>: 大部分は尿中排泄
- ・*d**l*-メチルエフェドリン塩酸塩<sup>2)</sup>: 主に尿
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩<sup>3)</sup>: 主に腎臓

### (2) 排泄率

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>: (外国人データ)

健康成人の Extensive metabolizer (6例) 及び Poor metabolizer (6例) にジヒドロコデイン(酒石酸塩)60mg を1回経口投与した後のジヒドロコデインと代謝物の25時間までの全尿中回収率はそれぞれ 89.8%±14.1%, 88.9%±12.0%であった.

- ・*d**l*-メチルエフェドリン塩酸塩<sup>2)</sup>: (外国人データ)

健康成人男性3例に27.1mgの*l*-メチルエフェドリンを水溶液として経口投与したとき, 24時間までに投与量の63.7~79.7%が未変化体として尿中に排泄される. *N*-脱メチル化体であるエフェドリン及びノルエフェドリンの尿中排泄率は, それぞれ10.0~16.9%, 1.0~1.7%である(酸性尿の場合).

- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩<sup>3)</sup>: (外国人データ)

ヒト(健常外国人)に<sup>3</sup>H-クロルフェニラミンマレイン酸塩を4mg 静脈内投与では投与48時間後の尿中回収率は投与量の36%であり, 糞便中への排泄は0.2%であった.



### (3) 排泄速度

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩：「排泄率」の項参照
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：「排泄率」の項参照
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩：「排泄率」の項参照

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

- ・ジヒドロコデインリン酸塩：該当資料なし
- ・*d*l-メチルエフェドリン塩酸塩：該当資料なし
- ・クロルフェニラミンマレイン酸塩<sup>3)</sup>：除去されるとの報告がある。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 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〕

#### <解説>

1. 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は呼吸中枢の反応を低下させ、呼吸抑制を増強し、呼吸停止に至る危険性がある。
2. 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は、CYP2D6によりジヒドロモルヒネへと代謝されるが、遺伝的にCYP2D6の活性が過剰である者（Ultra rapid metabolizer：UM）では、モルヒネの血中濃度が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。
3. コデインはアヘンアルカロイドである。
4. 配合成分のクロルフェニラミンマレイン酸塩の抗コリン作用により、散瞳と共に房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。
5. 配合成分のクロルフェニラミンマレイン酸塩の抗コリン作用により、排尿筋の弛緩と括約筋の収縮が起こり尿の貯留をきたすおそれがある。
6. 配合成分の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もつことにより、不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。

### 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

### 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

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 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〕

### <解説>

- (1) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は，咳による気道内分泌物の喀出を抑制し，細気管支を閉塞させるおそれがある。
- (2) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は，呼吸中枢の反応を低下させるため，心障害，呼吸機能障害のある患者では呼吸機能が低下しており，その呼吸抑制を増強させるおそれがある。（心障害のある患者は酸素の供給が十分にできないため呼吸機能の低下が起こる。）
- (3) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は，アヘンアルカロイドで，一般に肝におけるグルクロン酸抱合が主な代謝経路である。肝障害，腎障害のある患者は，代謝・排泄機能が低下しているためジヒドロコデインリン酸塩の副作用が発現するおそれがある。
- (4) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は，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) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は，循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。
- (6) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は，呼吸抑制を起こすおそれがある。
- (7) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は，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）の患者は，配合成分のジヒドロコデインリン酸塩の呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。
- (9) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は，反復使用により薬物依存を生じるおそれがある。
- (10) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩を含むアヘンアルカロイド類は，一般に肝におけるグルクロン酸抱合が主な代謝経路である。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。
- (11) 配合成分のメチルエフェドリン塩酸塩は交感神経刺激作用により，血圧上昇，心拍数増加，心収縮力増強などを引き起こし，症状を悪化させるおそれがある。
- (12) 配合成分のメチルエフェドリン塩酸塩は交感神経刺激作用により cyclic AMP を介してグリコーゲンを分解し，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に抗コリン剤を投与した場合に隅角閉塞が起き、急性緑内障発作が生じるおそれがある。
- (14) 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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注意すること。

### <解説>

- (1) 本剤を用法・用量通り使用しても効果が認められない場合は他の治療法に切り替えて下さい。また、本剤の正しい使用法を指導し、経過観察を行うようにして下さい。
- (2) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は、CYP2D6によりジヒドロモルヒネへと代謝されますが、遺伝的にCYP2D6の活性が過剰である者(Ultra rapid metabolizer:UM)では、モルヒネの血中濃度が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがあります。本剤の使用により、重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがありますので、使用しないで下さい。
- (3) 配合成分のメチルエフェドリン塩酸塩は交感神経刺激作用により、血圧上昇、心拍数増加、心収縮力増強を引き起こすおそれがあります。本剤の使用により、心悸亢進等の循環器系の副作用が発現していることから、過量投与により循環器系の重大な副作用が発現するおそれがありますので、使用が過度にならないように注意して下さい。
- (4) 配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は中枢神経系に対する抑制作用があるので精神的緊張を要する危険な仕事に従事しないよう注意して下さい。配合成分のクロルフェニラミンマレイン酸塩により、眠気、めまいが起こるおそれがあります。

## 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] 等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	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	中枢抑制作用が増強されることがある。	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 アトロピン硫酸塩等	便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	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 リオチロニン等	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。 減量するなど注意すること。	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。	$\mu$ 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。

#### <解説>

相互作用の冒頭へ本剤の成分であるジヒドロコデインリン酸塩の肝代謝酵素について記載致しました。ジヒドロコデインリン酸塩は主としてグルクロン酸抱合化 (UGT2B7, UGT2B4), 及び一部 N-脱メチル化 (CYP3A4) 及び O-メチル化 (CYP2D6) により代謝されることが知られています。

## 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。

#### 1) 重大な副作用と初期症状

##### 重大な副作用

- 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，レバロルファン等）が拮抗する。

#### 2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	顔面紅潮，発疹，そう痒感
血液 <sup>注1)</sup>	血小板減少症
依存性 <sup>注2)</sup>	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。

### (2) 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

### (3) 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

### (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

顔面紅潮，発疹，そう痒感等の過敏症状（頻度不明）があらわれることがあるので，このような症状（異常）が認められた場合には投与を中止すること。

## 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。

## 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<sup>1), 2)</sup>．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．〕

### <解説>

海外において，コデインを服用した授乳婦が乳児へ授乳させたところ，乳児がモルヒネ中毒（傾眠，哺乳困難，呼吸困難等）を生じたとの報告がなされたこと<sup>1), 2)</sup>から，授乳中の婦人に対する使用上の注意の記載を2009年12月に変更しました．コデインはCYP2D6によりモルヒネへと代謝されますが，CYP2D6の非常に強い代謝活性を持つ人（Ultra-rapid Metabolizer）では，母乳中のモルヒネ濃度が高くなるおそれがあります．

本剤はコデインの類似化合物であるジヒドロコデインリン酸塩を含有しているため，同様な事象を発現するおそれのあることから本項にUltra-rapid Metabolizerに関する注意を追記し，注意喚起することと致しました．

### 参考文献

- 1) G. Koren et al. :Lancet, **368**, 704 (2006)
- 2) P. Madadi et al. :Clin Pharmacol Ther, **85** (1), 31-35 (2009)

## 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．〕

### <解説>

配合成分のジヒドロコデインリン酸塩は，CYP2D6によりジヒドロモルヒネへと代謝されますが，遺伝的にCYP2D6の活性が過剰である者（Ultra rapid metabolizer : UM）では，モルヒネの血中濃度が上昇し，呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがあります．

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

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。（重要な基本的注意（3）より）

<参考>

・ジヒドロコデインリン酸塩<sup>1)</sup>：

（症 状）呼吸抑制，意識不明，けいれん，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，縮瞳，皮膚冷感等を起こすことがある。

（解毒剤）塩酸ナロキソン。

（治療法）①ナロキシソンの持続点滴静注が有効である。過量投与から 30 分以内にナロキソンを投与することが，患者の存命のために必要であり，最初に 1.2～2.0mg の静注を行い，更に 15mg 又はそれ以上を投与する。②過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。1) 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。2) 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コデインのそれより短いので，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。3) 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。

・dl-メチルエフェドリン塩酸塩<sup>2)</sup>：

（症 状）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。（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

（解毒剤）該当資料なし

（治療法）該当資料なし

・クロルフェニラミンマレイン酸塩<sup>3)</sup>：

（症 状）抗ヒスタミン剤の過量投与時の症状は，中枢抑制症状から中枢刺激症状まで幅広い症状を示す。その他の症状としては，眩暈，耳鳴，運動失調，霧視（視力障害），血圧低下などが現れることがある。小児においては，特に中枢刺激症状が発現しやすく，症状としては口渇，散瞳などのアトロピン様症状である。

（解毒剤）該当資料なし

（治療法）過量投与時には直ちに救急処置を行う。嘔吐を起こさせる（トコンシロップが勧められる）。乳児や小児では，特に吸引には注意が必要である。摂取後 3 時間以内に嘔吐できないようなら胃洗浄（等張又は，0.45%塩化ナトリウム液）を行う。マグネシウム塩のミルクのような塩類下剤も時々使われる。低血圧の治療に昇圧剤が用いられるが，エピネフリンは，血圧を下げすぎるので用いるべきでない。酸素や静脈注射も行われる。興奮剤（中枢神経系）の使用は，けいれんを起こすことがあるので注意する。



#### 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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。（重要な基本的注意（4）より）

フスコデ配合錠：

##### 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

#### 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。

##### <解説>

海外において、コデインを患者に投与したところ、患者が重篤な副作用（呼吸抑制、昏睡など）を生じたとの報告がなされました<sup>3-5)</sup>。コデインはCYP2D6によりモルヒネへと代謝されますが、Ultra-rapid Metabolizerでは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ります。

本剤はコデインの類似化合物であるジヒドロコデインリン酸塩を含有しているため、同様な事象を発現するおそれのあることから、「その他の注意」の項を新設し、注意喚起を図ることと致しました。

##### 参考文献

- 3) C. Ciszkowski et al. :N Engl J Med, **361** (8), 827-828 (2009)
- 4) L. E. Kelly et al. :Pediatrics, **129** (5), e1343-e1347 (2012)
- 5) P. Voronov et al. :Pediatric Anesthesia, **17**, 684-687 (2007)

#### 16. その他

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

#### (1) 中枢神経系に及ぼす影響

該当資料なし

#### (2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響<sup>9)</sup>

麻酔イヌ 6.20mg/kg (i. v.) において、投与後一過性の血圧下降、心拍数減少、一過性の呼吸数の増加が認められた。

#### (3) 末梢神経系に及ぼす影響

該当資料なし

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>9)</sup>

フスコデの各成分の急性毒性とフスコデについての急性毒性を検討したところ、三剤配合で毒性減弱効果が認められた。

#### (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

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：

フスコデ配合錠：製造後3年（外箱に表示）

フスコデ配合シロップ：製造後5年（ラベルに表示）

### 2. 貯法・保存条件

室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分：フスコデ配合錠：該当しない

フスコデ配合シロップ：該当しない

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

フスコデ配合錠：

P T P：100錠（10錠×10）、1,000錠（10錠×100）

バラ：1,000錠

フスコデ配合シロップ：500mL

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：クロフェドリン，フスコブロン，ライトゲン，プラコデ，ミゼロン，ムコブロチン，

同効薬：アストーマ，カフコデ 等

### 7. 国際誕生年月日

1962年7月31日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
フスコデ配合錠	2009年5月26日(販売名変更による)	22100AMX00827000
フスコデ配合シロップ	2009年5月26日(販売名変更による)	22100AMX00828000

注：旧販売名：フスコデ錠 承認年月日：1963年10月26日 13800AZZ03485000

フスコデシロップ 承認年月日：1962年7月31日 13700AZZ03194000

## 9. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
フスコデ配合錠	2009年9月25日(販売名変更による)
フスコデ配合シロップ	2009年9月25日(販売名変更による)

注：旧販売名：フスコデ錠 (2010年6月30日経過措置期間終了)：1967年7月1日  
フスコデシロップ (2010年6月30日経過措置期間終了)：1963年1月1日

## 10. 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

効能・効果変更年月日及び変更後の内容

1981年9月7日：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

用法・用量変更年月日及び変更後の内容

1981年9月7日：通常成人1日9錠（錠），10mL（シロップ）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。

乳幼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

8歳以上12歳未満：成人量の1/2

5歳以上8歳未満：成人量の1/3

2歳以上5歳未満：成人量の1/5

2歳未満：成人量の1/10

用法・用量変更年月日及び変更後の内容

2018年5月16日：通常成人1日9錠（錠），10mL（シロップ）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

## 11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1981年8月7日

「X-10 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」の項参照

## 12. 再審査期間

該当しない

## 13. 長期投与の可否

厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日）で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

販 売 名	薬価基準収載年月日	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード
フスコデ配合錠	2009年9月25日(販売名変更による)	2229101F1060
フスコデ配合シロップ	2009年9月25日(販売名変更による)	2229102Q1120

注：旧販売名：フスコデ錠：2229101F1035

フスコデシロップ：2229102Q1030

15. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) JP DI 2006 日本薬局方 医薬品情報：731-734, (財)日本薬剤師研修センター編, 薬業時報社, 2006
- 2) JP DI 2006 日本薬局方 医薬品情報：1835-1837, (財)日本薬剤師研修センター編, 薬業時報社, 2006
- 3) JP DI 2006 日本薬局方 医薬品情報：550-553, (財)日本薬剤師研修センター編, 薬業時報社, 2006
- 4) Orange Book No. 25 : 222-223, (財)日本公定書協会編, 2006
- 5) 片山鏡男：薬理と治療 5(3) : 749-753, 1977
- 6) 阿部政次：薬理と治療 5(10) : 3039-3045, 1977
- 7) 鶴岡政徳：薬理と治療 5(11) : 3307-3311, 1977
- 8) 栃木亮太郎：薬理と治療 4(12) : 3231-3234, 1976
- 9) 加瀬佳年・他：応用薬理 15(3) : 403-418, 1978

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. フスコデ配合シロップと他剤との配合変化(物理化学的变化)(出典:平成9年12月発行『配合変化』一覧表)

試料

本剤 3.3ml に対し, 各配合薬剤を配合し(表中 配合量参照), 水を加えて全量 50ml とし, 振り混ぜた。配合薬剤がドライシロップ, 細粒, 散等の場合は原則として水に溶解又は分散後配合した。

配合量

本剤 3.3ml, 各配合薬剤(表中 配合量参照)

保存条件

室温

観察項目及び観察日

外観 : 配合直後, 1, 2, 4, 7, 10 及び 14 日後  
pH : 配合直後, 4, 7, 及び 14 日後  
再分散性 : 14 日後

配 合 薬 剤				項目	配 合 直 後 の 観 外 観	観 察 結 果	備 考
分類	薬 剤 名 ( 一 般 名 )	会 社 名	配 合 量				
222 鎮咳剤	フスコデ配合シロップ	マイラン E P D	3.3ml	対照	淡 褐 色 澄 明		
114 解熱鎮痛 消炎剤	ポントールシロップ 3.25% (メフェナム酸)	第一三共	4.0ml	対照	白 色 懸 濁	変化なし	用時振盪
				配合	帯 褐 色 懸 濁		
222 鎮咳剤	メジコン散 10% (デキストロメトルファン臭 化水素酸塩)	塩野義	0.4g	対照	無 色 澄 明	変化なし	
				配合	淡 褐 色 澄 明		
223 去たん剤	セネガシロップ (セネガ根)	健栄	11.7ml	対照	淡 褐 色 澄 明	変化なし	
				配合	淡 褐 色 澄 明		
	ムコダインシロップ 5% (カルボシステイン)	杏林	12.0ml	対照	淡 褐 色 澄 明	変化なし	
				配合	淡 褐 色 澄 明		
224 鎮咳 去たん剤	アスベリンシロップ 0.5% (チペピジンヒベンズ酸塩)	田辺三菱	12.0ml	対照	帯 黄 橙 色 懸 濁	変化なし	用時振盪
				配合	帯 黄 褐 橙 色 懸 濁		
225 気管支 拡張剤	ホクナリンドライシロップ 0.1%小児用 (ツロブテロール塩酸塩)	マイラン E P D	0.8g	対照	無 色 澄 明	変化なし	
				配合	淡 褐 色 澄 明		
	ベロテックシロップ 0.05% (フェノテロール臭化水素酸塩)	日本 バーリンガー	15.0ml	対照	無 色 澄 明	変化なし	
				配合	淡 褐 色 澄 明		
239 その他の 消化器 官用薬	プリンペランシロップ 0.1% (メトクロプラミド)	アステラス	14.0ml	対照	黄 色 澄 明	変化なし	
				配合	帯 褐 黄 色 澄 明		
395 酵素製剤	レフトーゼシロップ 0.5% (塩化リゾチーム)	シオエ	8.0ml	対照	無 色 澄 明	変化なし	
				配合	淡 褐 色 懸 濁	懸濁	
441 抗ヒスタ ミン剤	タベジールシロップ 0.01% (クレマスチンフマル酸塩)	ノバルティス	7.0ml	対照	無 色 澄 明	変化なし	
				配合	淡 褐 色 澄 明		
	ペリアクチンシロップ 0.04% (シプロヘプタジン塩酸塩水和物)	日医工	12.0ml	対照	無 色 澄 明	変化なし	
				配合	淡 褐 色 澄 明		
	ポララミンシロップ 0.04% (クロルフェニラミンd-マ レイン酸塩)	高田	5.0ml	対照	帯 赤 橙 色 澄 明	変化なし	
				配合	帯 赤 橙 色 澄 明		

配 合 薬 剤				項目	配 合 直 後 の 観 外	観 察 結 果	備 考
分類	薬 剤 名 ( 一 般 名 )	会 社 名	配 合 量				
61 抗生物質 製剤	エリスロシンドライシロップ 10% (エリスロマイシンエチルコハク 酸塩)	マイラン E P D	7.5g	対照	桃 色 懸 濁	変化なし	用時振盪
				配合	帯 褐 桃 色 懸 濁		
	カナマイシンドライシロップ 20% 「明治」 (カナマイシン一硫酸塩)	Meiji Seika	7.5g	対照	帯 灰 黄 緑 色 懸 濁	変化なし	用時振盪
				配合	帯 褐 黄 緑 色 懸 濁		
	ケフラル細粒小児用 100mg (セファクロル)	塩野義	6.0g	対照	淡 黄 色 懸 濁	変化なし	用時振盪
				配合	淡 黄 微 褐 色 懸 濁		
	サワシリン細粒 10% (アモキシシリン)	アステラス	8.0g	対照	帯 黄 白 色 懸 濁	変化なし	用時振盪
				配合	帯 褐 黄 白 色 懸 濁		
	ジョサマイシロップ 3% (ジョサマイシンプロピオン酸塩)	アステラス	20.0ml	対照	白 色 懸 濁	変化なし	用時振盪
				配合	微 黄 白 色 懸 濁		
	ジョサマイシロップ 10% (ジョサマイシンプロピオン酸塩)	アステラス	6.0g	対照	桃 色 懸 濁	変化なし	用時振盪
				配合	帯 褐 桃 色 懸 濁		
	セフspan細粒 50mg (セフィキシム)	長生堂	1.8g	対照	淡 橙 色 懸 濁	変化なし	用時振盪
				配合	淡 橙 微 褐 色 懸 濁		
セフゾン細粒小児用 10% (セフジニル)	アステラス	2.7g	対照	淡 赤 白 色 懸 濁	変化なし	用時振盪	
			配合	淡 赤 白 微 褐 色 懸 濁			
パセトシン細粒 10% (アモキシシリン)	協和発酵 キリン	6.0g	対照	橙 色 懸 濁	変化なし	用時振盪	
			配合	橙 色 懸 濁			
バナンドライシロップ 5% (セフポドキシムプロキセチル)	第一三共	3.0g	対照	橙 色 懸 濁	変化なし	用時振盪	
			配合	橙 色 懸 濁			
ビクシンドライシロップ 10% (アンピシリン)	Meiji Seika	10.0g	対照	帯 橙 桃 色 懸 濁	変化なし	用時振盪	
			配合	帯 褐 橙 桃 色 懸 濁			
ホスミシンドライシロップ 200 (ホスホマイシンカルシウム 水和物)	Meiji Seika	12.0g	対照	白 色 懸 濁	変化なし	用時振盪	
			配合	帯 褐 白 色 懸 濁			
ラリキシンドライシロップ 200 (セファレキシン)	大正富山 医薬品	10.0g	対照	黄 色 懸 濁	変化なし	用時振盪	
			配合	帯 褐 黄 色 懸 濁			



### XIII. 備考

#### その他の関連資料

該当資料なし

#### 文献請求先

マイランEPD合同会社 くすり相談室

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル 0120-938-837

日本病院薬剤師会のIF様式に基づいて作成

2020 年 1 月