

分担研究報告書

分担研究課題:一般用医薬品の使用として適切な包装量及び直接の包装に記載する表示等に関する検討

研究分担者:花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 部長

研究要旨:濫用等のおそれのある医薬品の販売制度の円滑な見直しに資することを目的として、令和6年度時点で濫用等のおそれのある医薬品として指定されている6成分(エフェドリン, プソイドエフェドリン, メチルエフェドリン, コデイン, ジヒドロコデイン, ブロムバレリル尿素)及び社会的に濫用の可能性が指摘されているデキストロトルファンを調査対象とし、当該一般用医薬品が意図する目的に対する最低限の必要な包装量を検討するために、諸外国における販売規制状況、及び人体に及ぼす影響の観点から調査を行った。販売規制状況の調査では、日米欧における対象7成分を含有する医薬品の販売規制と一日最大容量、対象7成分を含有する一般用医薬品の服用を続けても症状が改善しない場合等に受診が進められる期間について調査を行った。また、人体に及ぼす影響については、毒性と急性毒性量、治療、毒性発現、致死的な血中薬物濃度、そして過量服用による健康被害報告(服用量、症状、生体試料中濃度)について調査を行った。当該医薬品の過量服用による健康被害報告を調査した結果、単剤として販売されているデキストロトルファン含有製剤では過量服用量と症状の関連性を検討している報告があったが、ほとんどの事例で多成分を一度に服用しており、各成分の摂取量から起こりえる症状の推定は困難であった。また、ヒト血中の治療域、毒性発現、および致死的な薬物濃度と比較しても、必ずしも被害事例で認められている血中濃度が毒性発現薬物濃度を超えているというわけではなかった。一方、添付文書に記載されている服用を続けても症状が改善しない場合等に受診が奨められる服用回数・期間は含有成分、含有量にかかわらずに記載されており、ほとんどの製品において、5, 6回服用(鼻炎用薬は5, 6日間)して症状が改善しない場合は、医師、薬剤師、販売登録会社に相談するようことの記載があった。また、現在の販売単位としての1包装あたりの量は、固形製剤では、鎮咳薬は5日間分を超える製品は20%未満、7日を超える製品は10%未満であったが、他の製品は5日間分を超える製品は20%以上、7日間を超える製品は10%以上であった。日本で実際に濫用に用いられていると指摘がある製品の1包装あたりの成分含有量と被害事例、海外で非処方箋医薬品として販売している1包装あたりの上限量等を総合的に判断して、当該成分の1包装量として適切な含有量を検討する必要があると思われるが、調査時の販売単位を考慮すると、症状が改善しない場合等に受診が奨められる服用期間も、1包装量として最低限必要な量の目安のひとつになると考えられた。

研究協力者

大里 智子 国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部

A. 研究目的

近年、若年層を中心とした一般用医薬品の過量服薬が問題となっている。これに関し、厚生労働省

では、平成 25 年薬事法改正における医薬品販売制度見直しにおいて、「濫用等のおそれのある医薬品」6 成分(エフェドリン, プソイドエフェドリン, メチルエフェドリン, コデイン, ジヒドロコデイン, ブロムバレリル尿素)を指定した。そして、これらの成分を含む一般用医薬品等について、リスク区分に応じた情報提供等に加えて、①購入者が若年者である場合の氏名・年齢の確認, ②他店舗での購入状況や購入理由等の確認, ③販売時の数量の制限(原則として一人一包装単位)を実施した。またその後の改正で、それまでコデイン(鎮咳去痰薬に限る), ジヒドロコデイン(鎮咳去痰薬に限る), メチルエフェドリン(鎮咳去痰薬のうち、内用液剤に限る)とされていたものを、令和 5 年 4 月 1 日より、これら成分の薬効の制限が取り除かれた。さらに、昨今の情勢を踏まえ、さらなる対応を行うため、こうした濫用等の恐れのある医薬品の販売規制の見直しについて、令和 6 年度厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会で行った「医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、薬機法)」の見直しにかかる議論の中で検討が行われた。本部会での議論においては、濫用等のおそれのある医薬品の販売規制の見直しの一環として、該当する製品の販売に際し、小容量の包装単位と大容量の包装単位または複数個の購入において販売規制を分け、大容量の包装単位の製品では 20 歳未満の者に対する販売を禁止するなど、より厳しい販売規制を設けるといった議論が行われた。

こうした販売制度の見直しに際し、その制度の具体化のために、現在濫用等のおそれのある医薬品として指定されている成分ごとに、小容量の包装単位として販売することのできる包装量について定めることが必要となっている。こうした成分ごとの適切な包装量については、対象となる一般用医薬品の対象疾患にかかる概ねの必要量と、一度に服薬する等した場合に人体に悪影響を及ぼす量との関係性から決定されるべきであり、制度の円滑な施

行に当たっては、科学的な検討を早急に行う必要が生じている。また、実際の販売現場において小容量包装の製品かそれを超える大容量包装の製品かについて容易に確認できるよう、直接の包装に表示する事項についても定めることが必要となっている。

本研究では、濫用等のおそれのある医薬品の販売制度の円滑な見直しに資することを目的として、令和 6 年度時点で、濫用等のおそれのある医薬品として指定されている 6 成分(エフェドリン, プソイドエフェドリン, メチルエフェドリン, コデイン, ジヒドロコデイン, ブロムバレリル尿素)及び社会的に濫用の可能性が指摘されているデキストロメトルファンを調査対象とし、当該一般用医薬品が意図する目的に対する最低限の必要な包装量を検討するために、まずは、諸外国における販売規制状況、及び人体に及ぼす影響の観点から調査を行った。

B. 研究方法

エフェドリン, プソイドエフェドリン, メチルエフェドリン, コデイン, ジヒドロコデイン, ブロムバレリル尿素及びデキストロメトルファンの 7 成分を調査対象とし、下記の項目について調査を行った。

1. 当該医薬品の販売規制状況等

(1) 日米欧における対象 7 成分を含有する医薬品の販売規制状況

参考文献<その他>1より、米国、英国、フランス、ドイツ、EMA(欧州)における医薬品の分類を調査した。また、参考文献<7 成分含有一般用医薬品の販売規制>に記載されている文献より、日本、米国、英国、フランス、ドイツにおける、一般用医薬品としての対象 7 成分含有製品の販売規制の違いを調査した。

(2) 日米英における対象 7 成分を含有する医薬品の一日最大容量

参考文献<一日最大容量>の文献を調査し、日、米国、英国における対象 7 成分を含有する

医薬品の一最大容量を比較した。

(3) 対象 7 成分を含有する一般用医薬品の一連の服用として望ましい期間や服用を続けても症状が改善しない場合等に受診が進められる期間

別途調査した調査 7 成分を含む一般用医薬品一覧(参考文献<その他>2)に記載の医薬品(813 製品)について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)が公開している一般用医薬品・要指導医薬品添付文書等情報検索サイトで、(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/otcSearch/>)各製品の添付文書を検索し、添付文書に記載されている、服用を続けても症状が改善しない場合等に受診が奨められる期間を調査した。

2. 対象7成分の人体に及ぼす影響

(1) 毒性と急性毒性量

対象 7 成分を含有する医療用医薬品の毒性と急性毒性量を取りまとめた。参照した医薬品インタビューフォームは下記の通りである。

・エフェドリン(日本標準商品分類番号:872221, 872118, 2023 年 7 月改訂第 5 版, エフェドリン「ナガキ」注射液 40mg, 日医工株式会社)

・プソイドエフェドリン(日本標準商品分類番号:87449, 2024 年 7 月改訂第 4 版, フェキシフェナジン塩酸塩・塩酸プソイドエフェドリン配合錠, プソフェキ配合錠「サワイ」, 沢井製薬株式会社)

・メチルエフェドリン(日本標準商品分類番号:872221, 2023 年 6 月改訂第 7 版, dl-メチルエフェドリン塩酸塩散 10%「フソー」, 扶桑薬品工業株式会社)

・コデイン(日本標準商品分類番号:878115, 2019 年 7 月改訂第 9 版, コデインリン酸塩水和物, コデインリン酸塩散 10%, コデインリン酸塩錠)

・ジヒドロコデイン(日本標準商品分類番号:878115, 2019 年 7 月改訂第 9 版, ジヒドロコデインリン酸塩, ジヒドロコデインリン酸塩散 10%)

・ブロムバレリル尿素(日本標準商品分類番号:

871121, 2019 年 6 月改訂第 4 版, ブロムバレリル尿素)

・デキストロトルファン(日本標準商品分類番号:872223, 872249, 2023 年 10 月改訂第 19 版, デキストロトルファン臭化水素酸塩水和物製剤, デキストロトルファン臭化水素酸塩水和物・クレゾールスルホン酸カリウムシロップ)

(2) 治療, 毒性発現, 致死的な血中薬物濃度

参考文献<その他>3 の Additional file 1 より, 対象 7 成分の治療, 毒性発現, 致死的な血中薬物濃度を調査した。

(3) 過量服用による健康被害報告

下記の通り, 文献を検索して取りまとめた。

①文献検索

<PubMed で症例記載文献を検索>

検索式: (ephedrine OR pseudoephedrine OR methylephedrine OR codeine OR dihydrocodeine OR dextromethorphan OR bromovalerylurea OR bromisoval OR bromvalerylurea OR bromisovalum OR bromoisovalerylurea) AND (overdose OR overdosage OR overconsumption OR misuse OR abuse OR addiction OR intoxication) AND (blood OR serum OR urine) AND case*

<PubMed でメタアナリシス・システマティックレビュー文献を検索>

検索式: (ephedrine OR pseudoephedrine OR methylephedrine OR codeine OR dihydrocodeine OR dextromethorphan OR bromovalerylurea OR bromisoval OR bromvalerylurea OR bromisovalum OR bromoisovalerylurea) AND (overdose OR overdosage OR overconsumption OR misuse OR abuse OR addiction OR intoxication)

フィルター: Meta-Analysis, Systematic Review

<医中誌で文献検索>

検索式: (過量服薬 OR 過量服用 OR 大量服薬 OR 大量服用 OR 摂取過量 OR 中毒 OR オ

ーバードーズ) AND (エフェドリン OR コデイン OR ブロモバレリル尿素 OR ブロムワレリル尿素 OR デキストロトルファン)

②文献の選抜

ヒットした文献から、今回注目した7成分のいずれかの過量服用があったとみられる運転障害症例、中毒症例、および致死性の症例における血中、血清中、または尿中の薬物濃度が記載されている文献を選択し、さらにその引用文献から同様の文献を選択した。

なお、プソイドエフェドリンの過量服用症例および日本における過量服用症例については、文献数が少なかったため、生体試料薬物濃度の情報が記載されていない文献も選択した。また、乳幼児症例は除外した。

③データ抽出

国、年齢、性別、有害事象、摂取したとみられる成分名、使用量、生体試料薬物濃度、服用から試料採取までの時間についてとりまとめた。

C. 結果

1. 当該医薬品の販売規制状況等

(1) 日米欧における対象7成分を含有する医薬品の販売規制

米国、英国、フランス、ドイツ、EMA (The European Medicines Agency) における医薬品の分類を表1に、日本、米国、英国、フランス、ドイツにおける一般用医薬品としての対象7成分含有製品の販売規制を表2に記載した。

表1に示す通り、処方箋医薬品と非処方箋医薬品の分類が日本と欧米では同じではないが、少なくとも、表2に示す通り、米国、英国、フランス、ドイツでは、ブロモバレリル尿素とメチルエフェドリンを含有する医薬品は非処方箋医薬品としての承認がなく、米国、英国、フランスは処方箋医薬品としての承認もなかった。英国では、濫用の実態を鑑みて、2024年から、コデイン・ジヒドロコデインを

有する経口鎮咳液・シロップを一般用(非処方箋)医薬品から処方箋医薬品にバックスイッチした。フランスにおいては、今回の調査結果では、エフェドリン含有点耳薬を薬局で販売している以外、その他の調査対象成分は一般用(非処方箋)医薬品の適用はなかった。

エフェドリン、プソイドエフェドリンの一般用(非処方箋)医薬品としての販売が認められている米国、英国、ドイツにおいて、適用(製剤形態)の制限、1日、もしくは1包装あたりの販売量の上限、薬局での販売のみと、販売規制が課せられていた。コデインについては、米国及び英国で、ジヒドロコデインについては英国で一般用(非処方箋)医薬品としての販売が認められていたが、いずれも販売規制が課せられていた。デキストロトルファンは、フランス以外の国では、販売が可能であったが、英国及びドイツでは薬局のみでの販売、また米国では経口鎮咳剤のみの販売が可能であった。

(2) 日米英における対象7成分を含有する医薬品の一日最大容量

日、米国、英国における対象7成分を含有する医薬品の一日最大容量を表3に記載した。

米国、英国では、ブロモバレリル尿素とメチルエフェドリンは、医療用(処方箋)医薬品としても承認されていなかった。また、米国では、ジヒドロコデインは医療用(処方箋)医薬品として配合剤の承認実績はあるが現在は販売されていなかった。

各医薬品成分の1日最大容量は、エフェドリン 150 mg(米国/OTC 経口気管支拡張剤)、プソイドエフェドリン 240 mg(日本/医療用医薬品アレルギー性疾患治療剤、米国/OTC 経口鼻腔充血除去剤、英国/処方箋医薬品経口鼻腔充血除去剤)、メチルエフェドリン 150 mg(日本のみ/医療用医薬品鎮咳剤)、コデイン 240 mg(英国/処方箋医薬品経口鎮痛剤、止瀉剤)、ジヒドロコデイン 240 mg(英国/処方箋医薬品経口鎮痛剤)、ブロモバレリル尿素(日本のみ/医療用医薬品催眠鎮静剤 1 g)、デ

キストロメトルファン 120 mg(日本/医療用医薬品鎮咳剤, 米国/OTC 経口鎮咳剤)であった。特にブロモバレリル尿素は, 1日の最大服用量が1gと高容量であった。

(3) 対象 7 成分を含有する一般用医薬品の一連の服用として望ましい期間や服用を続けても症状が改善しない場合等に受診が進められる期間

調査 7 成分を含む一般用医薬品一覧に記載の医薬品(813 製品)(参考文献<その他>2)について, 服用を続けても症状が改善しない場合等に受診が奨められる期間を調査した。その結果, 多くの製品において, 「長期服用しないでください」との記載があった。また, 下記の通り, ほとんどの製品で, 含有成分, 含有量にかかわらず, 剤形や薬効分類により, 受診が奨められる期間が設定されていた。

①かぜ薬, 解熱鎮痛薬, 鎮咳(去痰)薬, 鼻炎内服用

<液・シロップ>

- ・1日6回まで(4時間以上あける)。
- ・「5-6 回服用して症状が改善しない場合は, 医師, 薬剤師, 販売登録会社に相談」の記載。
- ・鼻炎シロップについては, 「5-6 日間服用して症状が改善しない場合相談」。

<錠, 顆粒, カプセル, 散, チュアブル錠等>

- ・「5-6 回服用して症状が改善しない場合は, 医師, 薬剤師, 販売登録会社に相談」の記載。(4-6 回の表示もあり)。
- ・一部の製品については, 5 日間を超えて服用しない旨の記載あり。
- ・鼻炎錠, 鼻炎カプセル, 鼻炎ソフトカプセルについては, 「5-6 日間服用して症状が改善しない場合相談」。

②その他内服薬

1) 抗ヒスタミン薬主薬製剤(錠剤 1 製品)

メチルエフェドリン配合生薬製剤 1回1錠1日3回8日分。

「長期服用しないでください」記載, 5-6 日間服用して症状が改善しない場合は相談の記載あり。

2) 催眠鎮静薬(錠剤 2 製品)。

ブロモバレリル尿素配合, 2 製剤のうち 1 製品は生薬製剤 1回5錠1日2回34日間分。

「長期服用しないでください」記載, 5-6 日間服用して症状が改善しない場合相との記載あり。

3) 鎮うん薬(乗物酔防止薬, つわり用薬を含む)(錠剤 3 製品)

ブロモバレリル尿素配合 1日3回4日分, 1日1回6日分。

乗車船 30 分前に 1 回量を服用。必要に応じて追加服用する場合は 4 時間以上の間隔をおき服用。

1日3回まで。

4) 婦人薬(錠剤包装単位違い 1 製品)

ブロモバレリル尿素配合の生薬製剤, 1日1回1-3錠, 最大1包装135錠入り。

③その他外用薬

a) 外用痔疾用薬 軟膏(注入軟膏)・座剤(8 製品)エフェドリンもしくはメチルエフェドリンどちらかを配合

10 日間位使用して症状が改善しない場合は相談の記載。「長期専用しないでください」記載(一部の製品は記載なし)。

b) 鎮痛・鎮痒・収れん・消炎薬(パップ剤を含む) 外皮用薬 リニメント(2 製品)。

メチルエフェドリン配合。

5-6 日間服用して症状が改善しない場合相談の記載。

服用を続けても症状が改善しない場合等に受診が奨められる期間は, 固形製剤で 5-6 回の服用, あるいは 5-6 日間の服用が基準となっている製品が多い。そこで, 濫用の恐れのある成分含有 813 製品(他規格・包装単位違いを含めて 1107 製品)において, 1 包装あたり 5 日間分を超える量あるいは 7 日間分をこえる量の対象成分を含む製品数を調査し, 表 4 にまとめた。調査の結果, 5 日間分を超える製品は, 1107 製品中 281 製品, 7 日を超え

る製品は 171 製品であった。固形製剤については、5 日間及び 7 日間を超える製品の割合が最も多いのが鼻炎内服薬でそれぞれ 59%及び 42%、最も少ないのが鎮咳薬で 19%及び 8%であった。かぜ薬と解熱鎮痛薬については、5 日間を超える製品の割合はそれぞれ 20%及び 26%、7 日間を超える製品の割合は、13%及び 16%であった。液体製剤については、鼻炎内服薬で 5 日間を超える製剤の割合が 10%を超えたものの、その他の製品では数%未満であった。以上の結果より、現在の販売単位として、1包装あたりの量は、固形製剤においては、鎮咳薬は 5 日間分を超える製品は 20%未満、7 日を超える製品は 10%未満であったが、他の製品は 5 日間分を超える製品は 20%以上、7 日間を超える製品は 10%以上であることが示された。

2. 対象7成分の人体に及ぼす影響

(1) 毒性と急性毒性量

医薬品インタビューフォームより、対象 7 成分を含有する医療用医薬品の毒性と急性毒性量を取りまとめた。コデイン、ジヒドロコデイン、プロモバルリル尿素においては連用により依存性が報告されており、メチルエフェドリン以外で過量投与により引き起こされる症状が記載されていた。

①エフェドリン塩酸塩

(1R,2S)-2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride

- 1) 治療学的特性:エフェドリン塩酸塩を有効成分とする気管支拡張・鎮咳剤、昇圧剤である。
- 2) 薬理作用:交感神経興奮様薬物。α受容体及び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。
- 3) 重大な副作用(頻度不明):心室細動、心室頻拍、冠れん縮等、重篤な血清カリウム値の低下が報告。
- 4) 過量投与:頻脈、不整脈、血圧上昇、動悸、痙攣、昏睡、妄想、呼吸抑制等の症状があらわれる

ことがある。

5) 安全性薬理試験:エフェドリンは中枢神経刺激作用を有する。エフェドリンを無麻酔の動物に与えると、運動亢進、振顫、不安等の症状が現われ、きわめて大量投与すると跳躍性の痙攣をきたして死亡する。脳波は覚せい波パターンを示す。しかし他の多くの sympathomimetic amine と同様に、大脳皮質電気刺激による後発射にはほとんど影響を示さない。

6) 毒性試験

単回投与 マウス LD50 静脈内 74 mg/kg, 腹腔内 385 mg/kg, 経口 513 mg/kg

反復投与 幼若ウサギにエフェドリン硫酸塩 1 日量 25mg を 4 週間投与後、休薬し、投与開始より約 140 日間一般状態を観察。

静脈内投与 投与直後は散瞳、四肢の伸展、横臥を示して飼料を摂取せず。剖検の結果、肉眼的所見として 2 匹に大動脈内面の斑点、顕微鏡的には 1 匹の肝臓に小さな膿瘍形成あり。

筋肉内投与及び経口投与 エフェドリン投与に起因する著明な変化は認められない。

生殖発生毒性試験 心奇形発生率の用量依存性あり。

心毒性 ラット 1/2LD50 相当量(266mg/kg)以上投与群の一部で、顕微鏡的变化あり。

反復投与による行動変化 l-エフェドリン塩酸塩をサルに静脈内投与 1 mg/kg では著明な変化なし、4 及び 16 mg/kg では急速な眼球の動き、落ち着き欠如、32 mg/kg では同行動に加え、体をなめる、腕で払いのける動作を観察。自己あるいは強制反復投与により、首振り、グルーミング、のぞき等の常同的反復動作が発現したが、アンフェタミンよりもかなり弱い。

②プソイドエフェドリン塩酸塩

(1S,2S)-2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride

1) 治療学的特性:α受容体を刺激し、鼻粘膜の血管平滑筋を収縮させ、血流を減少させることによ

り、鼻粘膜の充血や腫脹を軽減し、強い鼻閉改善効果を示す。

2) 重大な副作用:アナフィラキシーショック, 痙攣, 肝機能障害, 黄疸, 無顆粒球症, 白血球減少, 好中球減少, 急性汎発性発疹性膿疱症が報告。

3) 過量投与:めまい感, 頭痛, 悪心, 嘔吐, 発汗, 口渇, 頻脈, 前胸部痛, 動悸, 高血圧, 排尿困難, 筋力低下及び筋緊張, 不安, 落ち着きのなさ, 不眠症, 妄想や幻覚を伴う中毒性精神病, 不整脈, 循環虚脱, 痙攣, 昏睡, 呼吸不全がみられることもある。

③メチルエフェドリン塩酸塩

(1*R,S*,2*S*)-2-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride

1) 治療学的特性:アドレナリン性の気管支拡張作用と中枢性作用を示すことにより、気管支拡張作用による鎮咳作用 [気管支喘息, 感冒, 急性気管支炎, 慢性気管支炎, 肺結核, 上気道炎(咽喉頭炎, 鼻カタル)], 抗アレルギー作用(蕁麻疹, 湿疹)に効能を発揮する。

2) 薬理作用:交感神経興奮様薬物。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。

3) 過度に使用を続けた場合、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。

④コデインリン酸塩水和物

(5*R*,6*S*)-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7,8-didehydromorphinan-6-ol monophosphate Hemihydrate

1) 治療学的特性: a) 鎮痛・鎮静作用はモルヒネより弱い、これらの作用に比較して鎮咳作用は強い。b)腸管蠕動運動を抑制して止瀉作用を示す。c)各種呼吸器疾患における鎮咳・鎮静、疼痛時における鎮痛、激しい下痢症状の改善に有用性が認められている。

2) 薬理作用:モルヒネ系鎮痛薬に属し、質的にはモルヒネに準ずる。鎮痛、鎮咳作用はモルヒネより

弱く、依存性形成も軽度。鎮咳薬として用いられることが多く、麻薬性中枢性鎮咳薬に分類される。

3) 代謝:CYP3A4によりノルコデインに、CYP2D6によりモルヒネに代謝される。モルヒネ、codeine-6-glucuronide、ノルコデインは活性を有する。

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、

5) 重篤な副作用:a) 連用により依存性が生じることがある(頻度不明)。連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、退薬症候があらわれることがある。b) 呼吸抑制(頻度不明)、c) 錯乱、せん妄(頻度不明)、d) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫(頻度不明)、e) 麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸(頻度不明)。

6) 過量投与:呼吸抑制、意識不明、痙攣、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。

7) 安全性薬理試験:a) 中枢神経系抑制作用は弱く、興奮作用が強く多くの動物では不穏、痙攣をきたす。b) 呼吸に対して抑制作用がみられ、強度はモルヒネの1/4。c) 循環系に対する作用は著しいが、モルヒネ同様ヒスタミンを遊離するためか大量では血圧下降を起こす。

8) 毒性試験:単回投与 マウス皮下 LD50: 191mg/kg

⑤ジヒドロコデインリン酸塩水和物

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

1) 治療学的特性: a) コデインリン酸塩水和物より強い鎮咳・鎮痛作用を示す。b) 腸管蠕動運動を抑制して止瀉作用を示す。c) 各種呼吸器疾患における鎮咳・鎮静、疼痛時における鎮痛、激しい下痢症状の改善に有用性が認められている。

2) 薬理作用:コデインと同じくモルヒネ系鎮痛薬に属し、質的にはモルヒネに準ずる。鎮痛、鎮咳作用はコデインより強く、臨床的には主として鎮咳薬

として用いられ、麻薬性中枢性鎮咳薬に分類される。

3) 代謝:ジヒドロコデインの O-脱メチル化によるジヒドロモルヒネへの代謝には CYP2D6 が触媒。代謝物ジヒドロモルヒネは活性を示す。

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。

5) 重篤な副作用: a) 連用により依存性が生じることがある(頻度不明)。連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、退薬症候があらわれることがある。 b) 呼吸抑制(頻度不明), c) 錯乱, せん妄(頻度不明), d) 無気肺, 気管支痙攣, 喉頭浮腫(頻度不明), e) 麻痺性イレウス, 中毒性巨大結腸(頻度不明)。

6) 過量投与:呼吸抑制, 意識不明, 痙攣, 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, 縮腫, 皮膚冷感等を起こすことがある。

7) 臨床使用に基づく情報:遺伝的に CYP2D6 の活性が過剰な者は, 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) 毒性試験:単回投与
マウス LD50 経口 液量 5 mL/kg 投与時は 500mg/kg, 液量 20 mL/kg 投与時は 390mg/kg。

⑥ブロムバレリル尿素

(2RS)-(2-Bromo-3-methylbutanoyl)urea

1) 治療学的特性:非ベンゾジアゼピン系かつ非バルビツール酸系の睡眠薬であり, 大脳皮質の機能を抑制するとともに上行性脳幹網様体賦活系を抑制して催眠・鎮静作用を現す。

2) 薬理作用:大脳皮質の機能を抑制するとともに上行性脳幹網様体賦活系を抑制して催眠・鎮静作用を現す。

3) 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。

4) 中毒症状を発現する血中濃度:急性中毒患者 15 例において, 服用量が 5g~30g 以上のときの最

高血液中 Br 量は 11.8mg/dL~36.3mg/dL であったとの報告。

5) 重篤な副作用:連用により薬物依存(頻度不明)を生じることがあるので観察を十分に行い, 用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また, 連用中の投与量の急激な減少ないし投与の中止により, まれに痙攣発作, ときにせん妄, 振戦, 不安等の離脱症状があらわれることがあるので投与を中止する場合には, 徐々に減量するなど慎重に行う。

6) 過量投与:服用量の増加に伴い, 麻酔深度が深くなり, 覚醒までの時間も長くなる。急性中毒症状としては, 中枢神経症状(四肢の不全麻痺, 深部反射消失, 呼吸抑制等)が主なものであり, 覚醒後に幻視, 全身痙攣発作, 神経炎, 神経痛等が起こる場合がある。

7) 毒性試験:単回投与
マウス LD50 腹腔内 660 mg/kg, 経口 1340 mg/kg

⑦デキストロメトルファン臭素酸塩水和物

(9S,13S,14S)-3-Methoxy-17-methylmorphinan monohydrobromide monohydrate

デキストロメトルファンは右旋性の 3-methoxy-N-methylmorphinan で, 1951 年に morphinan 系成分合成の一環として, ラセミ体の racemethorphan から光学的に分離されたものである。左旋性の levomethorphan が codeine 等と同様に麻薬性を有するのに対し, 右旋性のデキストロメトルファンは強い鎮咳作用を有するが, 麻薬としての作用をもたないとされる。

1) 治療学的特性:コデインと同等の鎮咳作用を有する。

2) 薬理作用:延髄にある咳中枢に直接作用し, 咳反射を抑制することにより鎮咳作用を示す。

3) 代謝:肝臓で大部分が代謝され, O-脱メチル体(デキストルファン), N-脱メチル体及び N, O-脱メチル体となる。これらの代謝物はデキストロメトルファンと同等の鎮咳作用を示す。

4) 重篤な副作用:呼吸抑制, アナフィラキシーショック(頻度不明)

5) 過量投与:嘔気, 嘔吐, 尿閉, 運動失調, 錯乱, 興奮, 神経過敏, 幻覚, 呼吸抑制, 嗜眠等を起こすことがある.

6) 毒性試験

急性毒性試験 単回投与

メジコン錠 15mg・メジコン散 10%(デキストロメトルファン臭素酸塩水和物):経口 LD50 マウス 165, ラット 350 mg/kg

デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物・クレゾールスルホン酸カリウムシロップ:経口 LD50 マウス(SD系)2450 mg/kg

亜急性毒性試験

ラット 13週 経口 最大無毒性量 <10 mg/kg/日

イヌ 3ヶ月 経口 最大無毒性量 4.0 mg/kg/日

依存性試験 カニクイザルを用いた依存性試験において, デキストロメトルファンに対する耽溺性は認められなかった.

(2) 治療, 毒性発現, 致死的な血中薬物濃度

調査対象 7成分のヒト血中の治療域, 毒性発現, および致死的な薬物濃度(mg/L)を表5に記載した. 今回の調査では, 参考文献<その他>3からの引用値であり, あくまでも代表的な症例報告を取りまとめた値である. この表に記載された値からはずれた症例もあると思われるが, 毒性が発現する血中濃度は, 治療域の血中濃度の概ね3倍程度と考えられた. ブロモバレリル尿素については, 一日最大容量が他の成分の4から8倍であるため, 毒性を発現する血中濃度も30-40 mg/mLときわめて高かった.

(3) 過量服用による健康被害報告

各医薬品成分の過量服用による健康被害事例報告について, 方法の項に記載の通り調査した.

PubMedで症例記載文献を検索した結果, 448件がヒット(2025年3月3日時点), PubMedでメタ

アナリシス・システマティックレビュー文献を検索した結果, 56件がヒット(2025年3月3日現在), 医中誌で文献検索した結果, 179件がヒット(2025年3月18日現在)した. ヒットした文献から, 今回注目した7成分のいずれかの過量服用があったとみられる運転障害症例, 中毒症例, および致死症例における血中, 血清中, または尿中の薬物濃度が記載されている文献を選択し, さらにその引用文献から同様の文献を選択した. その結果, 計112件の文献を選択した(重複無し, 参考文献の項<過量摂取健康被害報告事例>1~112). 成分毎に選択した文献数は, エフェドリン 10報, プソイドエフェドリン 6報, メチルエフェドリン 9報, コデイン 10報, ジヒドロコデイン 15報, ブロモバレリル尿素 55報, デキストロメトルファン 20報(重複有り)であった. 別表2に各医薬品成分の過量服用による健康被害事例報告をまとめた.

今回調査した結果では, 服用量, 症状, 血中濃度のすべての情報が報告されている事例は多くなかった. ほとんどが7成分以外の成分も含有する製剤を服用している事例であり, その他の製剤を同時に服用している事例も多く認められた. また, 被害報告事例で示されている各成分の血中濃度と, 表5で示したヒト血中の治療域, 毒性発現, および致死的な薬物濃度を比較しても, 必ずしも被害事例で認められている血中濃度が毒性発現薬物濃度を超えているというわけではなかった. 上記の結果から, 本調査においては, 各成分の服用量と健康被害状況を関連づけることは困難であった.

D. 考察

今回の調査対象成分のうち, デキストロメトルファンについては, 過量服用量と健康被害の関連を検討している報告がいくつかある. 2020年以降の新型コロナウイルス感染症の流行により, セルフメディケーションの需要が高まる中, 日本では, 以前から販売されていた医療用医薬品のメジコン[®]錠と

同様に、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物を1錠中15 mg含有(単剤)する「メジコン®せき止め錠Pro」20錠入り(1日3回、1回2錠服用、1包装あたり300 mg)が2021年8月に第2類医薬品として販売された。また2022年8月には、40錠入り(1包装あたり600 mg)も追加された。日本中毒情報センターの報告によると、メジコン®せき止め錠Proの意図的摂取の問い合わせが、40錠入り製品が販売された後から(2022年10月以降)増加している。(参考文献<過量摂取健康被害報告事例>1)単剤摂取25例について、症状を取りまとめた結果、最も多く出現していたのは、頻脈や意識障害で、そのほか発熱や散瞳など様々な症状を認めた。摂取量から起こりえる症状の推定は難しいが、痙攣3例の摂取量は1,200-1,875 mg、セロトニン症候群疑いの1例は1,800 mgで、摂取量が多い場合は重篤な症状の出現が認められた。(参考文献<過量摂取健康被害報告事例>1) American Association of Poison Control Centersのガイドラインによると、デキストロメトルファン臭化水素酸塩について、医療機関への受診を勧めるとされる摂取量は7.5 mg/kgであり、7.8 mg/kg以上で重篤な症状(けいれん、呼吸抑制など)が出現する可能性があると記載されている(参考文献<その他>4)。7.8 mg/kgは、仮に60 kgの体重の人だと468 mgに相当する。ただし、上記評価は、単剤を服用した場合であり、実際には、配合剤である場合や、他の医薬品を同時に摂取した場合もある。他の医薬品により、薬物代謝酵素を介した相互作用による影響や、セロトニン再取り込み阻害作用が増強するおそれもある。既往症のある患者では処方薬、2製品以上摂取した場合は同時摂取した製品名や成分について考慮する必要があると思われる。

1包装あたりの量を考える場合、対象7成分を含有する一般用医薬品について、添付文書に記載されている服用を続けても症状が改善しない場合等に受診が進められる期間を考慮する必要がある。ほとんどの製品において、5、6回服用(鼻炎用薬

は5、6日間)して症状が改善しない場合は、医師、薬剤師、販売登録会社に相談するようとの記載があるが、これは1人分とした場合、2、3日分の使用量である。この量を1包装とした場合、消費者にとって、1回の購入量として十分な量かは疑問である。また、漢方製剤にブロムバレリル尿素が添加されているような製品においては、たとえば婦人薬として1日1錠135錠入り等の製品も存在する。漢方薬はその性質上、長期服用を目的としているが、どこを1包装の上限とするか判断することは難しい。

対象7成分を含有する一般用医薬品製品は、日本では800製品以上、マオウ等生薬由来のエフェドリン系成分含有製品を加えると1300製品以上存在する。しかし、参考文献<その他>5-7によると、日本で実際に濫用に用いられていると指摘がある製品は20~30製品程度である。まずは、これら濫用に用いられている製品の1包装あたりの含有量がどの程度であるか考慮する必要がある。また、海外で、これら当該成分において、非処方箋医薬品として販売する際に、1日あたり、もしくは1包装あたりの上限量が定められている場合は、なぜその値として規制するに至ったか、考慮する必要がある。

E. 結論

濫用等のおそれのある医薬品の販売制度の円滑な見直しに資することを目的として、令和6年度時点で濫用等のおそれのある医薬品として指定されている6成分(エフェドリン、プソイドエフェドリン、メチルエフェドリン、コデイン、ジヒドロコデイン、ブロムバレリル尿素)及び社会的に濫用の可能性が指摘されているデキストロメトルファンを調査対象とし、当該一般用医薬品が意図する目的に対する最低限の必要な包装量を検討するために、諸外国における販売規制状況及び人体に及ぼす影響の観点から調査を行った。販売規制状況の調査では、日米欧における対象7成分を含有する医薬品

の販売規制, 日米英における対象7成分を含有する医薬品の一日最大容量, 対象7成分を含有する一般用医薬品の服用を続けても症状が改善しない場合等に受診が進められる期間について, 調査を行った. また, 対象7成分の人体に及ぼす影響については, 毒性と急性毒性量, 治療, 毒性発現, 致死的な血中薬物濃度, そして過量服用による健康被害報告(服用量, 症状, 生体試料中濃度)について調査を行った.

当該医薬品の過量服用による健康被害報告を調査した結果, 単剤として販売されているデキストロトルファン含有製剤では, 過量服用量と症状の関連性を検討している報告があったが, ほとんどの事例で多成分を一度に服用しており, 各成分の摂取量から起こりえる症状の推定は困難であった. また, ヒト血中の治療域, 毒性発現, および致死的な薬物濃度と比較しても, 必ずしも被害事例で認められている血中濃度が毒性発現薬物濃度を超過しているというわけではなかった. 一方, 添付文書に記載されている服用を続けても症状が改善しない場合等に受診が奨められる服用回数・期間は, 含有成分, 含有量にかかわらず記載されていた. また, 現在の販売単位として, 1包装あたりの量は, 固形製剤では, 鎮咳薬は5日間分を超える製品は20%未満, 7日を超える製品は10%未満であったが, 他の製品は5日間分を超える製品は20%以上, 7日間を超える製品は10%以上であった. 日本で実際に濫用に用いられていると指摘がある製品の1包装あたりの成分含有量と被害事例, 海外で非処方箋医薬品として販売している1包装あたりの上限量等を総合的に判断して, 当該成分の1包装量として適切な含有量を検討する必要があると思われるが, 調査時の販売単位を考慮すると, 症状が改善しない場合等に受診が奨められる服用期間も, 1包装量として最低限必要な量の目安のひとつになると考えられた.

F. 参考文献

<7成分含有一般用医薬品の販売規制>

- 1) FDA. Over-the-Counter Monograph M012: Cold, Cough, Allergy, Bronchodilator, and Antiasthmatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use. https://dps-admin.fda.gov/omuf/sites/omuf/files/primary-documents/2022-10/OTC%20Monograph_M012-Cough%20Cold%20Allergy%20Bronchodilator%20and%20Antiasthmatic%20Drug%20Products%20for%20OTC%20Human%20Use%2010.14.2022_0.pdf
- 2) 21 CFR 1308.15 Schedule V. (c) Narcotic drugs containing non-narcotic active medicinal ingredients. [https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-II/part-1308/subject-group-ECFRf62f8e189108c4d/section-1308.15#p-1308.15\(c\)](https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-II/part-1308/subject-group-ECFRf62f8e189108c4d/section-1308.15#p-1308.15(c))
- 3) 21 CFR 290.2 Exemption from prescription requirements. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-290/subpart-A/section-290.2>
- 4) DEA. General Information Regarding the Combat Methamphetamine Epidemic Act of 2005 [Title VII of Public Law 109-177] <https://www.deadiversion.usdoj.gov/meth/cma2005.html>
- 5) 21 USC 830 Regulation of listed chemicals and certain machines. <https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=granuleid:USC-prelim-title21-section830&num=0&edition=prelim>
- 6) FS 499.036 Restrictions on sale of dextromethorphan. http://www.leg.state.fl.us/statutes/index.cfm?App_mode=Display_Statute&Search_String=&URL=0400-0499/0499/Sections/0499.036.html
- 7) RCW 69.75.020 Retail sales—Proof of age from purchaser—Unlawful acts, exceptions—Penalties.

- <https://app.leg.wa.gov/RCW/default.aspx?cite=69.75.020>
- 8) FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/in dex.cfm>
 - 9) MHRA. Over-the-counter painkillers containing codeine or dihydrocodeine. 2009 Sep. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/over-the-c ounter-painkillers-containing-codeine-or-dihydroc odeine>
 - 10)MHRA. Codeine and dihydrocodeine-containing medicines: minimising the risk of addiction. 2009 Sep. https://assets.publishing.service.gov.uk/ government/uploads/system/uploads/attachment_ data/file/852388/Codeine_and_dihydrocodeine_ minimising_the_risk_of_addiction.pdf
 - 11)MHRA. Pseudoephedrine and ephedrine: nasal decongestants. 2009 Sep. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pseudoeph edrine-and-ephedrine-nasal-decongestants>
 - 12)Human Medicines Regulations 2012, Regulation 237 Products consisting of or containing pseudoephedrine salts or ephedrine base or salts. <https://www.legislation.gov.uk/uksi/2012/1916/ regulation/237>
 - 13)Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. “3.2.1 Pseudoephedrine and Ephedrine.” *Medicines, Ethics and Practice Edition 47*. July 2024.
 - 14)Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. “3.2.4 Codeine and dihydrocodeine.” *Medicines, Ethics and Practice Edition 47*. July 2024.
 - 15)MHRA. Products. <https://products.mhra.gov.uk/>
 - 16)PAGE. The OTC Directory. <https://www.otcdirectory.co.uk/>
 - 17)ANSM. Rhume : ordonnance obligatoire pour toute dispensation de médicament à base de pseudoéphédrine. 2024 Oct 12. <https://ansm.sante.fr/actualites/rhume-ordonnance -obligatoire-pour-toute-dispensation-de-medicame nt-a-base-de-pseudoephedrine>
 - 18)ANSM. Tramadol et codéine devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée. 2024 Sep 26. <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-et-codeine- devront-etre-prescrits-sur-une-ordonnance-securise e-des-le-1er-decembre>
 - 19)ANSM. L’ ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane, de l’ éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance - Point d'Information. 2017 Jul 17. <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-i nformation-Points-d-information/L-ANSM-publie -la-liste-des-medicaments-contenant-de-la-codein e-du-dextromethorphan-de-l-ethylmorphine-ou-d e-la-noscapine-desormais-disponibles-uniquement -sur-ordonnance-Point-d-Information>
 - 20)ANSM, HAS and UNCAM. La base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv. fr/index.php>
 - 21)Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung - AMVV). <https://www.gesetze-im-internet.de/ amvv/BJNR363210005.html>
 - 22)Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz - BtMG), Anlage III (zu § 1 Abs. 1) verkehrsfähige und verschreibungsfähige Betäubungsmittel. https://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/an lage_iii.html
 - 23)BfArM. AMIce - Public Part. <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>

<一日最大容量>

- 1) 『エフェドリン塩酸塩散10%「マルイシ」』添付文書(第2版)
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/d48f0ab2b23dc7f6d2b3630ef5631cb1ee466b50>
- 2) 『ディレグラ配合錠』添付文書(第2版)
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/18f92d454a77354df1bb2ddc980b876640ab65f8>
- 3) 『dl-メチルエフェドリン塩酸塩散10%「マルイシ」』添付文書(第1版)
- 4) 『コデインリン酸塩水和物「タケダ」原末/コデインリン酸塩散10%「タケダ」』添付文書(第1版)
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/ac9da0ae2db4a6daae459aeb53e9105d9ac6eb4e>
- 5) 『ジヒドロコデインリン酸塩「タケダ」原末/ジヒドロコデインリン酸塩散10%「タケダ」』添付文書(第1版)
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/504469d068f94b91f4d2304dc54d21d8c5535004>
- 6) 『プロバリン原末』添付文書(第1版)
- 7) 『メジコン錠15mg/メジコン散10%』添付文書(第1版)
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/8fdbb019b26ce56956fcf7df9b85f91a1db1cfc4>
- 8) 平成27年3月25日厚生労働省通知『かぜ薬の製造販売承認基準について』
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-1120000-Iyakushokuhinkyoku/0000092775.pdf>
- 9) 平成28年3月28日厚生労働省通知『「鎮咳去痰薬の製造販売承認基準について」の一部改正について』
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-1120000-Iyakushokuhinkyoku/0000118532.pdf>
- 10) 平成27年12月14日厚生労働省通知『「鼻炎用内服薬の製造販売承認基準について」の一部改正について』
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000107459.pdf>
- 11) FDA. Over-the-Counter Monograph M012: Cold, Cough, Allergy, Bronchodilator, and Antiasthmatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use.
https://dps-admin.fda.gov/omuf/sites/omuf/files/primary-documents/2022-10/OTC%20Monograph_M012-Cough%20Cold%20Allergy%20Bronchodilator%20and%20Antiasthmatic%20Drug%20Products%20for%20OTC%20Human%20Use%2010.14.2022_0.pdf
- 12) SPC - Ephedrine Hydrochloride Tablets BP 15mg.
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/13>
- 13) SPC - Decongestant tablets.
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/14>
- 14) SPC - Codeine phosphate 15mg Tablets.
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/15>
- 15) SPC - DF 118 FORTE 40MG.
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/16>
- 16) SPC - LemoCalm Dry Cough 10mg/5ml oral solution.
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/17>
- 17) NHS. How and when to take pseudoephedrine.
<https://www.nhs.uk/medicines/pseudoephedrine/how-and-when-to-take-pseudoephedrine/>
- 18) NHS. How and when to take codeine.
<https://www.nhs.uk/medicines/codeine/how-and-when-to-take-codeine/>
- 19) NHS. How and when to take dihydrocodeine.
<https://www.nhs.uk/medicines/dihydrocodeine/how-and-when-to-take-dihydrocodeine/>

<過量摂取健康被害報告事例>

- 1) 飯田 薫, 他. 中毒情報センターから 市販のデキストロメトルファン含有鎮咳薬(メジコンせき止め錠 Pro)の意図的摂取による急性中毒事例の傾向. 中毒研究. 2024 Dec;37(4):430-434.
- 2) 石黒 源之, 他. 急性ブロムワレリル尿素中毒に対する hemoperfusion 施行時血中濃度変化. 人工透析研究会会誌. 1981 May;14(3):141-146.
- 3) 井上 誠士郎. 精神・神経症状をきたしたウット依存の2 症例. 精神医学. 2001 Nov;43(11):1239-1243.
- 4) 今田 優子, 他. OTC 配合剤の過量摂取にお

- ける配合成分と症状の関係;イブプロフェン含有解熱鎮痛薬を例として. 中毒研究. 2022 Dec;35(4):345-350.
- 5) 岩崎 泰昌, 他. 急性ブロムワレリル尿素中毒の3例 血中濃度と意識レベル. 中毒研究. 1998 Jul;11(3):275-279.
 - 6) 上野 雅仁, 他. 胃内に薬物塊を形成したブロムワレリル尿素中毒の一例. 新潟市民病院医誌. 2009 Sep;30(1):39-41.
 - 7) 梅川 康弘, 大橋 啓司. 偽性高クロール血症を契機に診断された市販解熱鎮痛薬連用による慢性臭素中毒の1例. 日本老年医学会雑誌. 2024;61(2):236-241.
 - 8) 大坪 紗和, 他. Bromoderma tuberosum の1例. 臨床皮膚科. 2004 Nov;58(13):1119-1121.
 - 9) 岡田 理之, 他. 慢性ブロムワレリル尿素中毒の1例. 三豊総合病院雑誌. 1994 Dec;15:61-64.
 - 10) 岡本 郁代, 他. GC および GC/MS による生体試料中薬毒物スクリーニングのために Extrelut(R)カラム抽出 アセトアミノフェン, エテンザミド, ブロムワレリル尿素含有製剤中毒死例. 日本法医学雑誌. 1985 Oct;39(5):386-91.
 - 11) 影山 洋, 他. ブロムワレリル尿素中毒による重症肝炎, 膵炎の1例. 日本内科学会雑誌. 1989 Jul;78(7):970-1.
 - 12) 金塚 陽一, 他. びまん性脳萎縮, 可逆性多発性末梢神経障害を呈した慢性ブロムワレリル尿素中毒の1例. 臨床神経学. 2020 Nov 27;60(11):795-798.
 - 13) 上條 吉人, 他. 「完全自殺マニュアル」による自殺企図—精神分裂病者の大量服薬. 精神医学. 1996 Mar;38(3):267-273.
 - 14) 河合 伸念, 他. アルファ昏睡を呈した急性薬物中毒の1例. 精神医学. 1990 Sep;32(7): 793-795.
 - 15) 川上 麻衣, 他. ブロモバレリル尿素含有市販鎮痛薬の長期内服による臭素疹の1例. 西日本皮膚科. 2019 Apr 1;81(2):120-124.
 - 16) 甘 慶華, 他. Sedes A 錠の乱用による血清 Cl の見かけ上異常高値を呈した Br 中毒の3例. 日本内科学会雑誌. 1984 Sep;73(9):1353-7.
 - 17) 北林 百合之介, 他. ブロン錠剤依存症例の研究—社会精神医学的および生物学的側面から—. 日本アルコール・薬物医学会雑誌. 2000 Oct;35(5):295-305.
 - 18) 國枝 武伸, 他. 塩酸メチルエフェドリンの長期大量服薬中に発症した若年性脳梗塞の1例. 臨床神経学. 2006 Apr;46(4):274-7.
 - 19) 黒河 泰夫, 他. 診断の困難であった慢性ブロムワレリル尿素中毒 X 線微小分析法(EDX)による体液中ブロム測定の臨床的応用. 精神医学. 1986 Mar;28(3):315-321.
 - 20) 小島 直樹, 他. 連日過量服用によって多彩な症状を示したアセトアミノフェン中毒の1例. 中毒研究. 2006 Apr;19(2):141-6.
 - 21) 児玉 憲一, 他. 慢性ブロム中毒の存在が甲状腺クリーゼと誤認させたバセドウ病の1例. 日本プライマリ・ケア連合学会誌. 2023 Sep;46(3):107-111.
 - 22) 小山 和弘, 他. ブロムワレリル尿素急性薬物中毒例における血中濃度の検討. 病院薬学. 1996;22(1):45-51.
 - 23) 古和 久典, 他. 急性ブロムワレリル尿素中毒の1例 臨床経過と血中濃度の推移. 脳と神経. 2006 Apr;58(4):323-8.
 - 24) 齊藤 弥積, 他. アニオンギャップ偽正常化を伴うケトアシドーシスを認めたブロム中毒の1例. 日本内科学会雑誌. 2017 Nov;106(11):2410-2415.
 - 25) 鷺島 克之, 他. CT の胃内 high density 所見が診断に有用であった急性ブロムワレリル尿素中毒の一例. 日本集中治療医学会雑誌. 2006;13(2):141-143.
 - 26) 里村 仁志, 他. 低量(3g)のアセトアミノフェンにて劇症肝障害をきたした1例. 日本救急医学会関東地方会雑誌. 2005 Dec 27;26:136-137.

- 27)佐野 譲, 坂井 尚登. 離脱けいれん発作を示した bromvalerylurea 中毒の一例. 精神科治療学. 2001 Jun;16(6):575-580.
- 28)渋谷 恵子, 他. 入院後せん妄状態を呈したパブロン依存の1例. 臨床精神医学. 1986 Apr;15(4):537-539.
- 29)杉原 里恵, 他. ブロン顆粒依存により全身性痙攣, 発汗過多, 多動を繰り返した1例. 月刊神経内科. 1998 May;48:463-465.
- 30)鈴木 悠介, 他. 胃洗浄により良好な転帰が得られたブロムワレリル尿素中毒の1例. 中毒研究. 2024 Sep;37(3):289-291.
- 31)高木 千浩, 他. 薬物依存・連用にもとづく精神障害 エフェドリンを含まずコデインを主成分とする市販鎮咳剤依存の1症例. 臨床精神医学. 1994 Dec;23(12):1483-1489.
- 32)高安 達典, 他. 7種の薬物が検出された一中毒死例. 日本法医学雑誌. 1993 Feb;47(1):63-71.
- 33)竹内 誠, 他. やせ薬(エフェドラ・カフェイン)による難治性心室細動の1例. 中毒研究. 2007 Jul;20(3):269-271.
- 34)竹之内 信, 他. 全身性強直性痙攣と持続するミオクローヌスを伴った市販鎮咳薬による急性薬物中毒の1例. 日本救急医学会雑誌. 2005 Dec;16(12):633-638.
- 35)塚原 優, 他. 市販鎮静剤ウツの長期乱用により多彩な精神神経症状と偽性高Cl血症を呈したブロム中毒・依存症の1例. 精神科治療学. 2021 Apr;36(4):467-472.
- 36)津田 真莉子, 他. 偽性高クロール血症から慢性ブロム中毒の診断に至った2症例. 医学検査. 2024 Jul;73(3):560-565.
- 37)土田 和生, 西井 保行. 軽度意識障害を呈し, 検査上の高Cl血症により診断された慢性ブロムワレリル尿素中毒の1例. 精神科治療学. 2006 Jun;21(6):641-646.
- 38)戸津 五月, 他. 妊娠中の一般用医薬品乱用により離脱症候群をきたした新生児例. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2008 Apr;44(1):135-138.
- 39)中津留 邦展, 他. みかけ上の高クロール血症を呈した市販鎮痛剤によるブロム中毒の1例. 宮崎県医師会医学会誌. 1993 Mar;17(1):123-126.
- 40)仲村 裕子, 他. 急性薬物中毒における血清中ブロムワレリル尿素の簡易比色定量. 病院薬学. 1989 Feb;5(1):55-59.
- 41)西口 美紀, 西尾 元. ダイエット目的でエフェドリン製品を過量服用して死亡した1剖検例. 中毒研究. 2021;34(4):291-294.
- 42)橋田 英俊, 他. 市販鎮痛剤常用量の服用による慢性ブロム中毒の1例. 日本老年医学会雑誌. 2001 Sep;38(5):700-3.
- 43)長谷川 友宏, 他. 市販の非麻薬性鎮咳薬を過剰摂取後に高所より墜落した統合失調症の一例. 精神医学. 2024 Oct;66(3):334-337.
- 44)樋口 賢一, 他. 離脱症状が認められなかったナロン錠(新配合剤)依存の1例. 精神医学. 1994 Mar;36(3):323-325.
- 45)廣瀬 恵佳, 他. ランジオロール塩酸塩投与が奏功したカフェイン・エフェドリン中毒の一例. 日本救急医学会関東地方会雑誌. 2017 Dec;38(2):284-287.
- 46)深澤 俊行, 他. 視力障害, 外眼筋麻痺, 小脳性運動失調などを繰り返した慢性ブロムワレリル尿素中毒の1例. 精神医学. 1996 Mar;38(3):267-273.
- 47)牧田 圭弘, 他. 小脳性運動失調症と見かけの高Cl血症が診断の端緒となった慢性ブロムワレリル尿素中毒の1例. 臨床神経学. 1999 Feb-Mar;39(2-3):367-9.
- 48)益田 泰光, 他. 偽性高クロール血症を呈したブロムワレリル尿素中毒の一例. 奈良県西和医療センター医学雑誌. 2017 Mar;6(1):77-80.
- 49)三浦 尚文, 他. アルファ昏睡を呈した急性ブロムワレリル中毒症. 神経内科. 1995 Apr;42(4):366-368.

- 50)向井 泰二郎, 人見 一彦. Ephedrine を主成分とする鎮咳去たん剤による精神障害の同胞例. 精神医学. 1987 Oct;29(10):1099-1102.
- 51)森 洋子, 他. ブロムワレリル尿素大量服薬後 Lance-Adams 症候群を呈した 1 例. 栃木精神医学. 2012 Dec;22:38-41.
- 52)森永 頼鷹, 他. 思春期におけるブロン乱用患者の 1 例. 東京女子医科大学雑誌. 2016 Jan;86:E150-E153.
- 53)森村 佳史, 他. 多種類の市販感冒剤服用による一中毒死例. 奈良医学雑誌. 1994 Apr;45(2):248-252.
- 54)八木下 敏志行, 他. 慢性ブロムワレリル尿素(プロバルリン)中毒による小脳萎縮 X 線 CT scan および MRI による検討. 神経内科. 1990 Sep;33(3):225-228.
- 55)屋敷 幹雄, 他. CI-SIM による生体試料中のブロムワレリル尿素の分析 ブロムワレリル尿素による一中毒例. 日本法医学雑誌. 1987 Oct;41(5):452-6.
- 56)山下 智子, 他. 多彩な精神症状を呈し診断に苦慮した高アンモニア血症を伴う慢性ナロン中毒の 1 例. 精神科治療学. 2013 Sep;28(9):1193-1197.
- 57)若山 曜子, 他. 急性ブロムワレリル尿素中毒に続発した企図・動作性ミオクローヌスの 1 例. 最新医学. 1982 Oct;37(10):2022-2026.
- 58)渡辺 圭, 他. 市販薬ウト錠の大量服用により長期血中残存を認めた急性プロモバレリル尿素中毒の 1 例. 日本臨床救急医学会雑誌. 2024 Aug;27(4):552-555.
- 59)Al-Asmari AI and Anderson RA. The role of dihydrocodeine (DHC) metabolites in dihydrocodeine-related deaths. J Anal Toxicol. 2010 Oct;34(8):476-90.
- 60)Arai A, et al. Cerebellar ataxia and peripheral neuropathy due to chronic bromvalerylurea poisoning. Intern Med. 1997 Oct;36(10):742-6.
- 61)Bachs L, et al. Codeine and clinical impairment in samples in which morphine is not detected. Eur J Clin Pharmacol. 2003 Apr;58(12):785-9.
- 62)Backer R, et al. Fatal ephedrine intoxication. J Forensic Sci. 1997 Jan;42(1):157-9.
- 63)Borgerding LA, et al. Creatine kinase elevation associated with bipolar disorder and ephedrine abuse. Psychosomatics. 2007 Jul-Aug;48(4):348-9.
- 64)Cochems A, et al. Dextromethorphan in Wisconsin drivers. J Anal Toxicol. 2007 May;31(4):227-32.
- 65)Diaz MA, et al. Self-medication with pseudoephedrine in a chronically depressed patient. Am J Psychiatry. 1979 Sep;136(9): 1217-8.
- 66)Frost J, et al. Post-mortem levels and tissue distribution of codeine, codeine-6-glucuronide, norcodeine, morphine and morphine glucuronides in a series of codeine-related deaths. Forensic Sci Int. 2016 May;262:128-37.
- 67)Ganetsky M, et al. Serotonin syndrome in dextromethorphan ingestion responsive to propofol therapy. Pediatr Emerg Care. 2007 Nov;23(11):829-31.
- 68)Garriott JC, et al. Five cases of fatal overdose from caffeine-containing "look-alike" drugs. J Anal Toxicol. 1985 May-Jun;9(3):141-3.
- 69)Häkkinen M, et al. Comparison of fatal poisonings by prescription opioids. Forensic Sci Int. 2012 Oct 10;222(1-3):327-31.
- 70)Hasuwa K, et al. An autopsy case of a young man with a single overdose of dextromethorphan. Leg Med. 2024 Sep;70:102470.
- 71)Havier RG and Lin R. Deaths as a result of a combination of codeine and glutethimide. J Forensic Sci. 1985 Apr;30(2):563-6.
- 72)Hinsberger A, et al. Cognitive deterioration from long-term abuse of dextromethorphan: a case report. J Psychiatry Neurosci. 1994 Nov;19(5):375-7.

- 73) Holmgren P, et al. Caffeine fatalities--four case reports. *Forensic Sci Int.* 2004 Jan 6;139(1):71-3.
- 74) Hori Y, et al. Method for screening and quantitative determination of serum levels of salicylic Acid, acetaminophen, theophylline, phenobarbital, bromvalerylurea, pentobarbital, and amobarbital using liquid chromatography/electrospray mass spectrometry. *Biol Pharm Bull.* 2006 Jan;29(1):7-1.
- 75) Hung YM. Bromide intoxication by the combination of bromide-containing over-the-counter drug and dextromethorphan hydrobromide. *Hum Exp Toxicol.* 2003 Aug;22(8):459-61.
- 76) Ishikura K, et al. A case of acute bromvalerylurea intoxication that was successfully treated with direct hemoperfusion. *CEN Case Rep.* 2022 May;11(2):269-272.
- 77) Jones GR and Pounder DJ. Site dependence of drug concentrations in postmortem blood--a case study. *J Anal Toxicol.* 1987 Sep-Oct;11(5):186-90.
- 78) Katsuki H, et al. The efficacy of intermittent hemodialysis in severe bromovalerylurea poisoning. *Am J Emerg Med.* 2024 May;79:231.e1-231.e2.
- 79) Kawakami T, et al. Chronic bromvalerylurea intoxication: dystonic posture and cerebellar ataxia due to nonsteroidal anti-inflammatory drug abuse. *Intern Med.* 1998 Sep;37(9):788-91.
- 80) Kintz P, et al. Codeine concentrations in human samples in a case of fatal ingestion. *Int J Legal Med.* 1991;104(3):177-8.
- 81) Kodama S, et al. Procalcitonin elevation induced by sympathomimetic drug overdose. *Acute Med Surg.* 2021 Aug 3;8(1):e687.
- 82) Kurokawa Y, et al. Three cases of chronic bromisoval intoxication: clinical symptoms and application of energy dispersive X-ray analysis (EDX) to detect bromine in serum, urine and cerebrospinal fluid. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1987 Mar;41(1):25-32.
- 83) Kuwana T, et al. Administration of Intravenous Lipid Emulsion for Dextromethorphan Poisoning with Serotonin Syndrome: A Case Report. *J Pers Med.* 2024 Feb 24;14(3):242.
- 84) Leighton KM. Paranoid psychosis after abuse of Actifed. *Br Med J.* 1982 Mar 13;284(6318):789-90.
- 85) Levine B, et al. An intoxication involving BRON and verapamil. *J Anal Toxicol.* 1993 Oct;17(6):381-3.
- 86) Lin JN, et al. Myoclonic jerks due to acute bromovalerylurea intoxication. *Clin Toxicol (Phila).* 2008 Nov;46(9):861-3.
- 87) Logan BK, et al. Five deaths resulting from abuse of dextromethorphan sold over the internet. *J Anal Toxicol.* 2009 Mar;33(2):99-103.
- 88) Logan BK. Combined dextromethorphan and chlorpheniramine intoxication in impaired drivers. *J Forensic Sci.* 2009 Sep;54(5):1176-80.
- 89) Logan BK, et al. Dextromethorphan abuse leading to assault, suicide, or homicide. *J Forensic Sci.* 2012 Sep;57(5):1388-94.
- 90) Majlesi N, et al. Dextromethorphan abuse masquerading as a recurrent seizure disorder. *Pediatr Emerg Care.* 2011 Mar;27(3):210-1.
- 91) Monks S, et al. Bromism: An overlooked and elusive toxidrome from chronic dextromethorphan abuse. *Am J Emerg Med.* 2020 Aug;38(8):1696.e1.
- 92) Monte AA, et al. Dextromethorphan, chlorphenamine and serotonin toxicity: case report and systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Dec;70(6):794-8.
- 93) Moriya F and Hashimoto Y. Postmortem diffusion of drugs from the bladder into femoral

- venous blood. *Forensic Sci Int.* 2001 Dec 1;123(2-3):248-53.
- 94)Murao S, et al. Intoxication with over-the-counter antitussive medication containing dihydrocodeine and chlorpheniramine causes generalized convulsion and mixed acidosis. *Intern Med.* 2008;47(11):1013-5.
- 95)Nakayama S, et al. The Usefulness of Reduced Anion Gap and the Possibility of Pupillary Findings in the Treatment of Acute Bromvalerylurea Intoxication. *Cureus.* 2024 Jun 6;16(6):e61781.
- 96)Oda F, et al. Bromoderma mimicking pyoderma gangrenosum caused by commercial sedatives. *J Dermatol.* 2016 May;43(5):564-6.
- 97)Omoto N, et al. Serotonin syndrome after an overdose of over-the-counter medicine containing dextromethorphan. *J Gen Fam Med.* 2021 Jun 4;23(1):38-40.
- 98)Ontiveros S and Cantrell L. Fatal cold medication poisoning in an adolescent. *Am J Emerg Med.* 2022 Feb;52:269.e1-269.e2.
- 99)Pugh CR and Howie SM. Dependence on pseudoephedrine. *Br J Psychiatry.* 1986 Dec;149:798.
- 100)Rammer L, et al. Fatal intoxication by dextromethorphan: a report on two cases. *Forensic Sci Int.* 1988 Jun;37(4):233-6.
- 101)Schwartz AR, et al. Dextromethorphan-induced serotonin syndrome. *Clin Toxicol.* 2008 Sep;46(8):771-3.
- 102)Shimizu M, et al. Dihydrocodeine Overdoses in a Neonate and in a 14-year-old Girl Who Were Both Genotyped as Cytochrome P450 2D6*1/*10-*36: Comparing Developmental Ages and Drug Monitoring Data With the Results of Pharmacokinetic Modeling. *Ther Drug Monit.* 2018 Apr;40(2):162-165.
- 103)Skopp G, et al. Postmortem distribution of dihydrocodeine and metabolites in a fatal case of dihydrocodeine intoxication. *Forensic Sci Int.* 1998 Jul 20;95(2):99-107.
- 104)Takei S, et al. An autopsy case of BRON overdose with multiple drug ingestion. *Leg Med.* 2023 Sep;64:102294.
- 105)Tanaka T, et al. An Autopsy Case of Dextromethorphan Poisoning. *J UOEH.* 2024;46(2):221-226.
- 106)Tarozzi I, et al. Plastic bag suffocation and codeine overdose: An unusual case of complex suicide and review of the literature. *Leg Med.* 2024 Mar;67:102393.
- 107)Tormey WP and Bruzzi A. Acute psychosis due to the interaction of legal compounds--ephedra alkaloids in 'vigueur fit' tablets, caffeine in 'red bull' and alcohol. *Med Sci Law.* 2001 Oct;41(4):331-6.
- 108)Wang NE, et al. Hypertensive crisis and NSTEMI after accidental overdose of sustained release pseudoephedrine: a case report. *Clin Toxicol.* 2008 Nov;46(9):922-3.
- 109)Wang YT, et al. Pseudohyperchloraemia due to bromvalerylurea abuse. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Aug;20(8):1767-8.
- 110)Wright JA, et al. Blood codeine concentrations in fatalities associated with codeine. *Clin Toxicol.* 1975;8(4):457-63.
- 111)Yamamoto K, et al. False hyperchloremia in bromism. *J Anesth.* 1991 Jan;5(1):88-91.
- 112)Yoo Y, et al. Fatal zipeprol and dextromethorphan poisonings in Korea. *J Anal Toxicol.* 1996 May-Jun;20(3):155-8.
- <その他>
- 1) 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金行政

- 政策研究分(野厚生労働科学特別研究)分担
研究報告書「英独仏における一般用医薬品お
よび体外診断薬の承認プロセス」
- 2) 令和6年度厚生労働行政推進調査事業費補助
金(厚生労働科学特別研究事業)分担研究報
告書「一般用医薬品における濫用等のおそれ
のある医薬品の成分等の含有に関する調査」
- 3) Schulz M, et al. Revisited: Therapeutic and toxic
blood concentrations of more than 1100 drugs
and other xenobiotics. *Critical Care*,
2020;24:195-198. (Additional file 1)
- 4) Chuka PA, et al. Dextromethorphan poisoning:
An evidence-based consensus guideline for
out-of-hospital management. *Clin Toxicol*.
2007;45:662-77.
- 5) 内閣府第3回健康・医療・介護ワーキング・グル
ープ議事次第参考資料 1-1「濫用等のおそれ
のある医薬品の販売について」(令和6年11月
26日)
[https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kisei/
meeting/wg/2409_04medical/241125/medical_
ref0101.pdf](https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kisei/meeting/wg/2409_04medical/241125/medical_ref0101.pdf)
- 6) 令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補
助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエ
ンス政策研究事業)分担研究報告書「救急医
療における薬物関連中毒症例に関する実態調
査:一般用医薬品を中心に(2022年)」
- 7) 令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補
助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエ
ンス政策研究事業)分担研究報告書「全国の
精神科医療施設における薬物関連精神疾患
の実態調査」

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
なし

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

なし

表 1 欧米における医薬品の分類

	処方箋医薬品	非処方箋医薬品	
米国	処方箋医薬品 (Prescription drugs)	非処方箋医薬品 ^{b)} (Over-the-counter drugs, OTC)	
英国	処方箋医薬品 (POM : Prescription only medicines)	薬局販売医薬品 (P : Pharmacy medicines) 薬局でのみ販売可	自由販売医薬品 (GSL : General sales list medicines) 薬局および一般小売店で販 売可
フランス	処方箋医薬品 (PMO : prescription médicale obligatoire)	任意処方医薬品 (PMF : Prescription médicale facultative) 薬局でのみ販売可	一般小売店での 医薬品販売は不可
ドイツ	薬局義務薬 (Apothekenpflichtige Arzneimittel)		自由販売医薬品 (Freiverkaufliche Arzneimittel) 薬局および一般小売店で販 売可
	処方箋医薬品 (Verschreibungspflichtige Arzneimittel)	非処方箋医薬品 (Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel)	
EMA	a medicinal product subject to medical prescription subject to medical prescription	a medicinal product not subject to medical prescription	

厚生労働科学研究報告書a)を参考に、法令および規制当局の公開情報から用語をまとめた。

a) 平成25(2013)年度「一般用医薬品の地域医療における役割と国際動向に関する研究」、分担3「英独仏における一般用医薬品および体外診断薬の承認プロセス」

b) 一部製品は一般小売店での販売不可。州によっては、一部製品は処方箋が必要。

表 2 日本及び欧米諸国の一般用医薬品としての対象 7 成分の販売規制の比較

	日本	米国	英国	フランス	ドイツ
エフェドリン	「濫用等のおそれのある医薬品」指定販売	<ul style="list-style-type: none"> ・経口気管支拡張剤、点鼻用充血除去剤のみ可 ・客の手の届かないカウンターの後ろや施錠されたキャビネットに配置し、一般小売店でも販売可 ・Log-book作成と2年間の保管、写真付き身分証の提示義務 ・購入制限（3.6 g/日、9.0 g/月 [通販は7.5 g/月]）あり。 1), 4), 5)	<ul style="list-style-type: none"> ・1包装あたり180 mg未満のエフェドリン含有製剤のみ可 ・薬局販売のみ可 ・エフェドリン含有製剤とブライドエフェドリン含有製剤を一度に同時に販売不可 ・薬剤師または薬剤師の監督下で適切な訓練を受けたスタッフのみ販売可^{a)} 11), 12), 13)	<ul style="list-style-type: none"> ・点耳薬のみ販売あり ・薬局販売のみ可 20)	<ul style="list-style-type: none"> ・1用量あたり10 mg未満、または徐放性製剤の場合は1日の用量が40 mg未満のエフェドリン含有経口製剤のみ可（カフェインも含む場合は不可） ・薬局販売のみ可 21)
ブライドエフェドリン	同上	<ul style="list-style-type: none"> ・経口鼻腔充血除去剤のみ可 ・他の規制はエフェドリンと同じ 1), 4), 5)	<ul style="list-style-type: none"> ・1包装あたり720 mg未満のブライドエフェドリン含有製剤のみ可 ・他の規制はエフェドリンと同じ 11), 12), 13)	<ul style="list-style-type: none"> × b), 17)	<ul style="list-style-type: none"> ・1包装あたり720 mg未満のブライドエフェドリン含有製剤のみ可 ・薬局販売のみ可 21)
メチルエフェドリン	同上	<ul style="list-style-type: none"> × c), 8)	<ul style="list-style-type: none"> × c), 15)	<ul style="list-style-type: none"> × c), 20)	<ul style="list-style-type: none"> × c), 23)
コデイン	同上	<ul style="list-style-type: none"> ・1 mlまたは1 gあたり2 mg以下のコデイン含有経口鎮咳剤のみ可 ・一般小売店でも販売可 1), 2), 3)	<ul style="list-style-type: none"> ・経口鎮痛剤のみ可^{f)} ・コデイン含有経口鎮咳液/シロップは不可^{b)} ・1包装あたり32錠まで ・薬局販売のみ可 ・一度の販売につき1箱まで可^{a)} 9), 10), 14)	<ul style="list-style-type: none"> × b), 18), 19)	<ul style="list-style-type: none"> × e), 22)
ジヒドロコデイン	同上	<ul style="list-style-type: none"> × d), 8)		<ul style="list-style-type: none"> × e), 18)	<ul style="list-style-type: none"> × e), 22)
プロモバレリル尿素	同上	<ul style="list-style-type: none"> × c), 8)	<ul style="list-style-type: none"> × c), 15)	<ul style="list-style-type: none"> × c), 20)	<ul style="list-style-type: none"> × d), 23)
デキストロメトルファン	上記の指定なく販売	<ul style="list-style-type: none"> ・経口鎮咳剤のみ可^{g)} ・一般小売店でも販売可 1), 6), 7)	<ul style="list-style-type: none"> ・薬局販売のみ可 13), 16)	<ul style="list-style-type: none"> × b), 19)	<ul style="list-style-type: none"> ・薬局販売のみ可 23)

a) 法的規制はなく、薬剤師会の勧告。b) 非処方箋医薬品から処方箋医薬品にボックスイチ。c) 処方箋医薬品の承認もなし。d) 過去に処方箋医薬品としてのみ承認があったが、現在販売中の処方箋医薬品なし。e) 処方箋医薬品のみ承認および販売あり。f) 1用量あたり25.6 mg以下のコデイン塩酸塩相当（例：12.8 mg/錠を2錠）または14.92 mg以下のジヒドロコデイン酒石酸塩相当（例：7.46 mg/錠を2錠）まで配合可。規制物質でない他の鎮痛剤成分との配合剤。g) 州によっては成人のみ購入可。

表3 日本, 米国, 英国における対象7成分の一日最大容量の比較(処方薬を含む)

	日本	米国	英国
エフェドリン	エフェドリン塩酸塩として 医療用医薬品 鎮咳剤 (成人) : 75 mg ¹⁾	OTC 経口気管支拡張剤 (エフェドリン/エフェドリン塩酸塩/エフェドリン硫酸塩) ¹¹⁾ 成人および12歳以上の小児 : 150 mg	処方箋医薬品 喘息気管支痙攣発作の治療・予防 ¹²⁾ 成人 : 60 mg 6~12歳の小児 : 30 mg 1~5歳の小児 : 15 mg
プソイドエフェドリン	塩酸プソイドエフェドリンとして 医療用医薬品 アレルギー性疾患治療剤 (成人および12歳以上の小児) : 240 mg ²⁾ 一般用医薬品 (15歳以上) 鼻炎用内服薬 : 180 mg ¹⁰⁾	OTC 経口鼻腔充血除去剤 (塩酸プソイドエフェドリン/プソイドエフェドリン硫酸塩) ¹¹⁾ 成人および12歳以上の小児 : 240 mg 6~11歳の小児 : 120 mg 2~5歳の小児 : 60 mg	処方箋医薬品 経口鼻腔充血除去剤 ^{13), 17)} 成人および12歳以上の小児 : 240 mg 6~11歳の小児 : 120 mg
メチルエフェドリン	dl-メチルエフェドリン塩酸塩として 医療用医薬品 鎮咳剤 (成人) : 150 mg ³⁾ 一般用医薬品 (15歳以上) かぜ薬 : 60 mg ⁸⁾ 鎮咳剤 : 75 mg ⁹⁾ 鼻炎用内服薬 : 110 mg ¹⁰⁾	処方薬としても承認なし	処方薬としても承認なし
コデイン	コデインリン酸塩水和物として 医療用医薬品 鎮咳剤 (成人) : 60 mg ⁴⁾ 一般用医薬品 (15歳以上) かぜ薬 : 48 mg ⁸⁾ 鎮咳剤 : 60 mg ⁹⁾	OTC 経口鎮咳剤 (コデイン/コデインリン酸塩/コデイン硫酸塩) ¹¹⁾ 成人および12歳以上の小児 : 120 mg 6~11歳の小児 : 60 mg	処方箋医薬品 経口鎮痛剤、止瀉剤 ^{14), 18)} 成人および12歳以上の小児 : 240 mg 処方箋医薬品 経口鎮咳剤 ^{14), 18)} 成人および12歳以上の小児 : 120 mg
ジヒドロコデイン	ジヒドロコデインリン酸塩として 医療用医薬品 鎮咳剤 (成人) : 30 mg ⁵⁾ 一般用医薬品 (15歳以上) かぜ薬 : 24 mg ⁸⁾ 鎮咳剤 : 30 mg ⁹⁾	処方薬として配合剤の承認はあるが、現在では販売なし	処方箋医薬品 経口鎮痛剤 ^{15), 19)} 成人および12歳以上の小児 : 240 mg
プロモバレリル尿素	プロモバレリル尿素として 医療用医薬品 催眠鎮静剤 (成人) : 1.0 g ⁶⁾	処方薬としても承認なし	処方薬としても承認なし
デキストロメトルファン	デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物として 医療用医薬品 鎮咳剤 (成人) : 120 mg ⁷⁾ 一般用医薬品 (15歳以上) かぜ薬 : 48 mg ⁸⁾ 鎮咳剤 : 60 mg ⁹⁾	OTC 経口鎮咳剤 (デキストロメトルファン/デキストロメトルファン臭化水素酸塩) ¹¹⁾ 成人および12歳以上の小児 : 120 mg 6~12歳の小児 : 60 mg 2~6歳の小児 : 30 mg	処方箋医薬品 経口鎮咳剤 ¹⁶⁾ 成人および12歳以上の小児 : 80 mg

表4 濫用の恐れのある成分含有 813 製品(他規格・包装単位違いを含めて 1107 製品)において、1 包装あたり 5 日間分を超える用量あるいは 7 日間分をこえる用量の対象成分を含む製品数

分類 (製品数)	かぜ薬 (465)		鎮咳薬 (200)		解熱鎮痛薬 (64)		鼻炎内服薬 (67)		その他 (17)		合計
	固形製剤	液体製剤	固形製剤	液体製剤	固形製剤	液体製剤	固形製剤	液体製剤	固形製剤	液体製剤	
①固形/液体製剤別の製品数	414	51	124	76	64	0	60	7	17	0	813
②他規格を含む製品数	603	53	165	78	82	0	91	7	28	0	1107
③上記②のうち 5 日間分を超える製品	159	2	32	2	16	0	54	1	15	0	281
④上記②のうち 7 日間分を超える製品	94	2	14	1	11	0	38	0	11	0	171

表 5 対象 7 成分のヒト血中の治療域, 毒性発現, および致死的な薬物濃度 (mg/L)

	治療域	毒性発現[from]	昏睡・致死 [from]	半減期 (hr)
エフェドリン	0.02-0.2	0.15; 1; 15; 22;23	2.7; 5; 3.5-21	3-11
プソイドエフェドリン	(0.05-) 0.5- 0.8	1.6	19-20	9-16
メチルエフェドリン	記載無し			
コデイン	0.03-0.25	0.5-1	0.45-2 (-48)	3-4
ジヒドロコデイン	0.03-0.25	0.5-1(-12)	0.4-166	3-4
プロモバレリル尿素	10-20	30-40		約4
デキストロメトルファン	0.001-0.04 (0.23)	0.1-2.8	1.1-3 (-20)	2-4 (23-42)

出典 : Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*. 2020 May 6;24(1):195 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02915-5>