

総 括 報 告 書

研究課題:濫用等のおそれのある医薬品の販売に際しての小容量包装として妥当な
包装単位の設定のための研究

研究代表者: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, 現行の一般用医薬品における製品情報, 諸外国における販売規制状況, 及び人体に及ぼす影響を調査・分析することで, 各成分の含有量および包装単位の実態を把握し, 小容量包装単位の設定に向けた科学的根拠の整備を行うことを目的とした。まず, 対象 7 成分を含有する一般用医薬品について, 日本医薬情報センターが提供する「2025 年 1 月版 医療用・一般用医薬品集」を用いて調査を行った。製品は薬効分類に従い, かぜ薬, 鎮咳薬, 解熱鎮痛薬, 鼻炎内服薬, その他の 5 つのカテゴリーに分類した。その結果, 当該成分を含有する製品は 812 製品(別規格を含む場合 1108 製品, マオウ製剤 524 件除く)であった。一包装あたりの有効成分量が, 通常の医療用医薬品の1回用量の数十倍に達している製品もあり, 一度に一包装量を服用することにより健康危害のリスクが懸念された。次に, 対象 7 成分について, ①当該成分を含有する医薬品の販売規制, ②当該成分の一日最大容量, ③当該成分含有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奨められる期間, ④毒性と急性毒性量, ⑤治療, 毒性発現, 致死的な血中薬物濃度, ⑥過量服用による健康被害報告を調査した。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, 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。一方, 単剤として販売されているデキストロメトルファン含有製剤においては, 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。今後, 今回の調査結果に加え, 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する際の, 1 日あたり, もしくは 1 包装あたりの上限量を設定した背景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。

研究分担者

吉田 彩夏 国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部 任期付研究員

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

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, 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

A. 研究目的

な包装量を検討するために、まずは、対象7成分について、現在製造販売されている製品を調査し、該医薬品の対象疾患のほか、製品の包装規格ごとに濫用等のおそれのある医薬品成分の配合量がわかる形で一覧を作成した。さらに、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。

B. 研究方法

1. 現在製造販売されている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

対象7成分について、これらの成分を含有する、現在製造販売されている一般用医薬品について、日本医薬情報センター(JAPIC: Japan Pharmaceutical Information Center)が提供する「2025年1月版 医療用・一般用医薬品集」を用いて調査を行った。各成分の塩形や水和物については、分子量に基づいて有効成分量へ換算した。得られた製品は薬効分類に従い、「かぜ薬」「鎮咳薬」「解熱鎮痛薬」「鼻炎内服薬」「その他」の5つのカテゴリーに分類した。

2. 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

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。

C. 結果及び考察

1. 現在製造販売されている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

対象7成分について、これらの成分を含有する、現在製造販売されている一般用医薬品について、製品情報の調査を行った。

調査の結果、当該7成分を含有する製品は、812製品(別規格を含めると1108製品、マオウ製剤524件を除く)であった。「かぜ薬」に分類される464製品中、メチルエフェドリンを含有する製品が最も多く、416製品に配合されていた。次いで多かったのがジヒドロコデインで、224製品、デキストロメトルファンは108製品に認められた。「鎮咳薬」に分類される200製品では、ジヒドロコデインが127製品と最多で、次いでメチルエフェドリンが169製品に含まれており、デキストロメトルファンも39製品に認められた。「解熱鎮痛薬」に分類される64製品のうち、ブロモバレリル尿素がすべての製品に配合されており、その他の成分については、いずれも含有は認められなかった。「鼻炎内服薬」67製品中、プソイドエフェドリンを含む製品が53製品と最多であり、次いでメチルエフェドリンが17製品に認められた。「その他」に分類された17製品では、ブロモバレリル尿素が6製品に含まれ、次いでメチルエフェドリンが8製品、エフェドリンが3製品に認められた。一包装で、通常の医療用医薬品の一回用量の数十倍に相当する成分を含む製品も認められ、一度に服用することにより健康

危害のリスクが懸念される製品も存在した。

2. 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

対象 7 成分について、①日米欧における当該成分を含有する医薬品の販売規制、②日米英における当該成分を含有する医薬品の一的最大容量、③当該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、④毒性と急性毒性量、⑤治療、毒性発現、致死的な血中薬物濃度、⑥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)を調査した。

①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含有する経口鎮咳液・シロップを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非処方箋医薬品の適用はなかった。エフェドリン、メチルエフェドリンの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、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。コデインは米国及び英国で、ジヒドロコデインは英国で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。デキストロメトルファンは、フランス以外の国では非処方箋医薬品として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販売が可能であった。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、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、処方箋医薬品におい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。

②当該成分の 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。

③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にとの記載があった。症状が改善しない場合等に受診が進められる服用回数(期間)が、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。

④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、ブロモバレ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において過量投与により引き起こされる症状が記載されていた。

⑤当該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)を調査した結果(代表的な症例報告を取りまとめた引用値)、毒性が発現する血中濃度は、治療域の概ね 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。

⑥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、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。一方、単剤として販売されているデキストロメトルファン含有製剤におい

ては、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。

D. 結論

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, ブロムバレルil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、現行の一般用医薬品における製品情報、諸外国における販売規制状況、及び人体に及ぼす影響を調査・分析することで、各成分の含有量および包装単位の実態を把握し、小容量包装単位の設定に向けた科学的根拠の整備を行うことを目的とした。

まず、対象 7 成分を含有する一般用医薬品について、日本医薬情報センターが提供する「2025 年 1 月版 医療用・一般用医薬品集」を用いて調査を行った。製品は薬効分類に従い、かぜ薬、鎮咳薬、解熱鎮痛薬、鼻炎内服薬、その他の 5 つの категорияに分類した。その結果、当該成分を含有する製品は 812 製品(別規格を含む場合 1108 製品、マオウ製剤 524 件除く)であった。一包装あたりの有効成分量が、通常の医療用医薬品の 1 回用量の数十倍に達している製品もあり、一度に服用することにより健康危害のリスクが懸念された。

次に、対象 7 成分について、①当該成分を含有する医薬品の販売規制、②当該成分の一日最大容量、③当該成分含有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奨められる期間、④毒性と急性毒性量、⑤治療、毒性発現、致死的な血中薬物濃度、⑥過量服用による健康被害報告を調査した。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、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。一方、単剤として販売されているデキストロメ

トルファン含有製剤においては、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。今後、今回の調査結果に加え、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する際の、1 日あたり、もしくは 1 包装あたりの上限量を設定した背景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。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

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