

2000年1月31日

厚 生 省 御 中

大幸薬品株式会社他
クレオソート製剤製造・販売会社 御 中

正露丸等クレオソート製剤の 販売中止などを求める要望書

薬害オンブズパーソン会議
代 表 鈴 木 利 廣

〒160 0004 東京都新宿区四谷1丁目2番地
伊藤ビル3階
Tel03(3350)0607 Fax03(5363)7080
<http://www.yakugai.gr.jp>

目次

- 1 はじめに
- 2 正露丸の主成分 モク 木クレオソート
- 3 クレオソートの性質
 - (1) 細胞を傷害すること
 - (2) 強い腐食性があり、しかも解毒薬がないこと
 - (3) 劇薬指定
 - (4) 発がん性
- 4 安全性の問題
 - (1) 動物実験の結果
 - (2) ヒトの場合 中毒量は常用量の約2～4倍
 - (3) 症例報告
- 5 有効性の問題
- 6 使用実態アンケート調査
- 7 まとめ
 - (1) 安全性・有効性
 - (2) 飲まない選択・代替りの薬
 - (3) 胃腸薬の製造（輸入）承認基準
 - (4) 結論

- 1 厚生省に対し、「胃腸薬の製造（輸入）承認基準」からクレオソートを削除することを求めます。
- 2 大幸薬品株式会社他クレオソート製剤製造・販売会社に対し、正露丸等クレオソート製剤の販売中止を求めます。

1 はじめに

正露丸等クレオソート製剤は、一般用医薬品の承認基準ができる以前の日露戦争の頃から使用されてきた薬です。

昭和55年4月22日、「胃腸薬の製造（輸入）承認基準」が制定され、正露丸は、昭和55年6月17日にその「基準」を充たし一般用医薬品として承認され、今日に至っています。そして、同様に承認を受けたクレオソート製剤が多数あります。

一部の学校では保健室に常備されていたり、修学旅行に持参しているところもあり、最近では海外旅行者の携帯薬としても用いられています。

一般用医薬品は、多様な状況にある人が用いるものですから、とりわけ、毒性が強くなく、安全域が広いものでなければなりません。

しかし、正露丸等クレオソート製剤は、クレオソートの毒性が強く、安全域が狭く（常用量と中毒量（＝毒性発現量）との差は少なく）、有効性にも問題があります。

本要望書は、正露丸等クレオソート製剤の問題点を指摘し、対処を求めるものです。

2 正露丸の主成分 ^{モク}木クレオソート

正露丸等クレオソート製剤は、木材を乾燥して得たクレオソート（日本薬局方クレオソート、^{モク}木クレオソート）が主成分です。

このクレオソートは、グアヤコール(23.8%)、クレオゾール（＝メチルグアヤコール,19.1%）、クレゾール(16.8%)、フェノール（＝石炭酸,14.5%）、エチルグアヤコール（6.4%）などを主成分とするフェノール系化合物の混合物です。

大幸薬品株式会社は、日本薬局方クレオソートを、日本工業規格クレオソ

ート油と区別するため、^{モク}木クレオソートと呼んでいます。

なお、「日本薬局方」は、医療上重要と一般に認められている医薬品の性状及び品質等についての規格書であって、それ以上のものではありません。大規模な薬害をひき起こしたキノホルムもクロロキンも日本薬局方に収載されていたのですから、日本薬局方に収載されていることが安全であることを意味するわけではありません。

3 クレオソートの性質

(1) 細胞を傷害すること

クレオソートには、高濃度で細胞内のタンパク質を変性させる作用があることが知られています。

クレオソートの主成分であるフェノール系化合物(特にフェノール)は、容易に細胞の原形質内に侵入し、タンパク質と結合し、細胞機能を破壊し、細胞を傷害することが知られています。

フェノール系化合物は、細胞のタンパク質 たとえば細胞膜に存在している膜タンパクや、細胞内に存在している酵素としてのタンパク を凝結させて、その作用を失わせ、細胞機能を破壊し(原形質毒)、高濃度では神経毒、血液毒、腎障害などを生ずることが中毒学の教科書に書かれています(Arena, J. M. Poisoning Toxicology, Smtptoms, Treatment 3rd ed, Charles C. Thomas Publisher, 1974)。

したがって、クレオソートは消化管内で高濃度になると、フェノール系化合物の局所刺激作用により細胞を広範囲に傷害し、潰瘍が作られる可能性があります。

実際、常用量の約4倍の正露丸を服用して中毒を起こした症例で、上部空腸の、患者が寝ていたときの下側にあたる部分に全周性の潰瘍が認められました。

(2) 強い腐食性があり、しかも解毒薬がないこと

第6改正日本薬局方解説書(廣川書店)のクレオソートの項には、クレオソートは「石炭酸(フェノール)に匹敵する防腐作用、腐食作用を有する(石炭酸係数 2.4-3.9)。毒性は石炭酸よりも少ないが多量になれば中毒する。中毒には別に解毒剤がないから、粘液質を投じて胃洗浄を行う」とあります。

フェノール、クレゾールは、以前は薄めて手指の外用消毒薬として使用

されていましたが、現在はその毒性と刺激性のため、人体に対してはほとんど使用されていません。

歯科用鎮痛鎮静剤としてのクレオソートの添付文書（1983年5月作成）には「軟組織に対し、局所作用を現すおそれがあるので、口腔粘膜等へ付着させないように配慮する」「軟組織に付着した場合は直ちに拭きとり、エタノール、グリセリン、植物油で清拭するか、又は多量の水で洗う等適切な処置を行う」とあります。

また、正露丸の添付文書には、「本剤が誤って皮膚に付着した場合は、せっけん及び湯を使ってよく洗ってください」と書いてあります。

つまり、正露丸等経口のクレオソート製剤は、皮膚等につけてはいけな
いクレオソートを内服薬として用いているのですから、腸管粘膜への悪影
響が予測されます。

（ 3 ）劇薬指定

クレオソートは、それ自体劇薬の指定を受けています。

クレオソートの主成分であるフェノール、クレゾール、グアヤコールも
また劇薬に指定されています。

（ 4 ）発がん性

1959年にマウスの背中にクレオソートの主成分であるフェノール及び
フェノール関連化合物を塗布した実験で、フェノールの発がん性が指摘さ
れており（Botwell R.K. et al. Cancer Res.19:413-424, 1959）、最近のWHOの
国際がん研究機関（IARC:International Agency for Research on Cancer）の分
類でも、フェノールは、グループ3（ヒトに対する発がん性は否定できな
い物質群）に属すると結論づけられており、その安全性には疑いがもたれ
ています。

4 安全性の問題

（ 1 ）動物実験の結果

クレオソートについては、動物実験からは、次のように考えられます（浜
六郎「正露丸の安全性（危険性）について」正しい薬と治療の情報 T. I. P. (The
Informed Prescriber), 14:99-106,1999）。

ウサギの空腸からの腸液の分泌量を抑制する量は、マウスの半数致死
量より高濃度です。

ラットの実験で腸の蠕動を抑制する量は、ラットの亜急性毒性試験、慢性毒性試験での中毒量とほぼ同じです。

ラット、ブタの小腸平滑筋の収縮を抑制する量は、マウスの半数致死量の5～8分の1程度です。

したがって、 から、クレオソートは、これらの腸管に対する作用が発現する量と中毒量との差が少ないことがわかります。

(2) ヒトの場合 中毒量は常用量の約2～4倍

動物実験のデータから正露丸のヒトでの中毒量を推定すると、常用量の2～4倍以内となるという報告があり、中毒量と常用量に大きな差がありません。

「ラットの亜急性および慢性毒性の中毒量とヒト常用量との体重あたり用量の比は16-21倍、またマウスの慢性毒性で算出すると、ヒト常用量に対する中毒量の比は30-37倍であった。これに血中濃度で比較した場合の換算値0.116を乗じると、ヒトでは常用量の1.9-2.5倍(ラット中毒量データを用いた場合)から、3.4-4.3倍(マウスでの中毒量データを用いた場合)が中毒量である可能性がきわめて高い」との指摘がなされています(浜六郎前掲論文)。

(3) 症例報告

実際に、常用量の約4倍を1週間服用し、腸管壊死をおこし腸管切除を受けた症例が報告されています。

58歳より脳梗塞の軽度片麻痺の既往がある身長157センチメートル、体重57キログラムの60歳の男性が、1988年の夏、腹部不快のため7日間で約250個の正露丸(常用量は1日9個、7日間で63個であるため、常用量の約4倍に相当)を服用し、1週間後に嘔吐、腹痛、腹部膨満を訴えて入院したところ、初診時腹部は高度に膨隆、腹部単純エックス線撮影で小腸ガスと鏡面像が認められました。胃洗浄で炭粉様泥状物が排出されました。クレオソート反応陽性のため正露丸による麻痺性イレウスと診断されました。

他病院に転院し、開腹手術を施行したところ、上部空腸に、約20センチずつ、2箇所(いずれも寝た状態で下側になる部分)にわたる全周性の腸管壊死が認められ、壊死部を含め80センチメートルにわたり小腸切除が行われました。

手術で切除した小腸の組織所見は、壊死が粘膜層から輪状筋層にかけて強く、ところどころ全層に壊死を認められました。壊死部は多核白血球を主とする炎症細胞浸潤が認められました(荒木京二郎他、臨床消化器内科 9:741-745,1994より)。

5 有効性の問題

正露丸の適応となる急性胃腸炎、感冒性胃腸炎、単純性下痢などは正常な生体の防御反応ですので、下痢止め薬を用いなくてもたいていは自然に治ります。ところが、正露丸の臨床試験は、正露丸を投与した人だけを対象に評価していて、正露丸を投与しないグループとの比較をしていません。したがって、有効性の証明にはなっていません。

大幸薬品が根拠として示した臨床試験について

大幸薬品は、「正しい治療と薬の情報」(T. I. P.)誌に対し、正露丸の有効性の根拠として「下痢を伴う諸疾患におけるクレオソートの治療成績」と題する臨床試験報告(大幸薬品社内資料、発行年次、臨床試験実施年次不明)を示しました。

しかし、この臨床試験は、急性胃腸炎(71人)、感冒性胃腸炎(14人)、単純性下痢(12人)など合計148人を対象とし、1カプセル中にクレオソート166mg+メタケイ酸アルミン酸マグネシウム66mgを含むカプセルを1回1カプセル、1日3回原則として3日間投与し、投与期間中の治療経過を観察し、著効、有効、やや有効、無効と薬効の判定を行ったにすぎません。

報告書は、「クレオソートの強い臭気と焼くような味のために、単味投与やブラシーボの使用はできなかった」とし、ランダム化比較試験を実施していません。

急性胃腸炎、感冒性胃腸炎、単純性下痢などは、3日もあれば自然に薬剤なしでも軽減するものが多く、クレオソートを投与したグループと投与しないグループとを比較しないで、クレオソートが下痢に有効であるか有効でないかを判定することはできません。

したがって、これは、科学的に適切な臨床試験とは言い難いもので、効果判定は信頼できません。

6 使用実態アンケート調査

薬害オンブズパーソン会議では、正露丸等クレオソート製剤の特に子どもへの影響を考え、2000年1月12日に電話帳で無作為抽出し、札幌市、函館市、仙台市、東京23区、名古屋圏、大阪市、福岡市の小学校56校・中学校56校の養護教諭・学校薬剤師に「正露丸等クレオソート製剤についてのアンケート」をお願いしました。

1月25日現在、回収率は約28.6パーセント(32校)で、その結果集計は次のとおりです。

1 正露丸等クレオソート製剤について問題が指摘されていることをご存知でしたか。

知っていた	90.6パーセント
知らなかった	9.4パーセント

- 2 貴校では、正露丸等クレオソート製剤をお使いですか。
- | | |
|--------|-----------|
| 使っている | 25.0パーセント |
| 使っていない | 75.0パーセント |
- 3 正露丸等クレオソート製剤についてご意見等があればお書き下さい。
- ・「生徒が正露丸を拒否することが多く年々使用数量が減っている。」
 - ・「家庭で使用している生徒が多く、正露丸でなければ効かないという生徒が多い。学校では一回量しか与えないため、テストなどの際は仕方なく服薬したことがある生徒には与えています。もっと危険性について公表してほしい。又これに替わる薬品があれば知りたい。」
 - ・「かつて学校現場で正露丸の事故があったそうで買うべきでないということになっています（札幌市 or 北海道?）」
 - ・「...いつ買ったかわからない正露丸のビンが何本も薬品戸棚に並んでいました。数年前木の防腐剤と知りすべて捨てました。クレオソートでない薬で副作用が少ないのは、どれかとなるとすぐ薬局では買えません。外箱に書いてあるのはカゼ薬も下痢止もほとんどかわらない注意書きですから。とにかくCMではストレスでおなかがちょっと...というときもすぐセイロ丸という感じはみんなに誤解をまねいていると思います。」
 - ・「学校では使用する必要がないと思います。」
 - ・「クレオソートはアスファルトにも使用される成分ということを知り、それ以来全く使用していません。」
 - ・「『買ってはいけない』の本で名指しにされた正露丸 『消毒剤入りの薬を飲むなんて』とあります。今後使用をひかえようと思います。」

問題が指摘されていることを知っている人、正露丸等クレオソート製剤を使用している学校の方が回答率が高くなることを考慮しても、90パーセント以上の方が正露丸等クレオソート製剤に問題が指摘されていることを知らないながら、未だに4分の1の小学校・中学校で使用されているという結果は重大です。

7 まとめ

(1) 安全性・有効性

以上検討したとおり、正露丸等クレオソート製剤は一般用医薬品としての安全性が確保されていない上、有効性が明らかではありません。

(2) 飲まない選択・代わりの薬

急性胃腸炎、感冒性胃腸炎、単純性下痢など下痢の多くは腸管内に停滞している有毒物質等を排除しようとする生体の防御反応です。

下痢は、下痢止め薬を用いなくても、たいていは自然に止まります。むしろ、細菌性の急性下痢などを止めるべきではありません。特に、病原性大腸菌 O157 による下痢、偽膜性腸炎による下痢、炎症性腸疾患による下痢などは、医師の診断を受けて治療しなければいけません。

市販の下痢止め薬を使用する場合には、安全性、有効性に問題のある正露丸等クレオソート製剤より安全有効な薬が選択されるべきです。

(3) 胃腸薬の製造（輸入）承認基準

現在市販されている一般用医薬品の大部分は、薬効群ごとに「承認基準」が制定されている承認基準適合医薬品です。

「胃腸薬の製造（輸入）承認基準」（昭和 55 年 4 月 22 日制定、昭和 61 年 3 月 28 日改正）にはクレオソートのような安全性に問題のある成分も含まれています。

そのような「承認基準」であるにも拘わらず、一旦「承認基準」に記載された成分については、安全性や有効性を裏付ける、毒性データ、薬理データ、吸収排出データ、臨床データなどは不要で、後は製剤としての品質保証を試験する規格試験と安定性に関する加速試験だけで容易に一般用医薬品として承認されます。

一旦承認された一般用医薬品は、問題点が指摘されてもなかなか承認の見直しが行われません。

正露丸等クレオソート製剤が今なお一般用医薬品として承認され製造販売されている背景には、このような一般用医薬品の承認及び再評価システムの問題があります。

(4) 結論

以上から、厚生省に対し、「胃腸薬の製造（輸入）承認基準」からクレオソートを削除することを求め、大幸薬品株式会社他クレオソート製剤製造・販売会社に対し、正露丸等クレオソート製剤の販売中止を求めます。

添付資料 浜六郎「正露丸の安全性（危険性）について」正しい薬と治療の情報 T.

I. P. (The Informed Prescriber), 14:99-106,1999