Ⅱ：分担研究報告

研究 2

濫用等のおそれのある医薬品の追加候補となる薬剤に関する文献的調査

令和 7 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

濫用等のおそれのある医薬品の追加候補となる薬剤に関する文献的調査

分担研究者：富山　健一（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部）
研究協力者：石井　香織（国立精神・神経医療研究センター病院薬剤部）
羽布津　碧（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部）

【研究要旨】

【目的】本研究では、デキストロメトルファン（DXM）、アリルイソプロピルアセチル尿素およびジフェンヒドラミンを対象に、薬理作用および中枢神経系への影響、依存性に関する科学的知見を整理するとともに、諸外国における販売状況や規制動向、乱用実態を包括的に調査する。得られた情報を体系的に統合し、市販薬の逸脱的使用に対する科学的根拠に基づく対策検討のための基礎資料を作成することを目的とする。

【方法】第一に、各成分の基礎薬理作用および中枢神経系における作用機序について、既存文献の精査に加え、必要に応じて実験的検討を実施した。第二に、乱用実態および中毒事例の報告状況など疫学的知見を収集・解析し、国内外の研究報告を整理した。第三に、国内外における販売制度および規制動向について、関連法規、行政資料および公的報告書を調査した。学術データベース（PubMed 等）および公的機関資料、行政発表、報道情報を対象として検索を実施した。

【結果】

1. 薬理学検討：DXM およびその代謝物について、ドパミントランスポーター（dopamine transporter, DAT）、セロトニントランスポーター（serotonin transporter, SERT）、ノルエピネフリントランスポーター（norepinephrine transporter, NET）を安定発現させた HEK293 細胞における作用を検討した。その結果、DXM およびその代謝物はいずれも高濃度で DAT 阻害を示した。特に SERT に対しては DXM が $IC_{50} = 2.24\times10^{-7}$ M と比較的強い阻害作用を示したほか、代謝物にも取込み阻害が認められた。NET に対しても一定の阻害作用が確認された。以上より、DXM は代謝物を含めモノアミン再取込み阻害作用を有することが示唆された。アリルイソプロピルアセチル尿素については、放射性リガンド結合試験（radioligand binding assay）による $GABA_A$、$GABA_B$ 受容体および GABA トランスポーターへの作用を検討したが、100 μM までの濃度では明確な結合は認められなかった。
2. 依存性および乱用可能性に関する疫学的知見：米国の青少年を対象とする大規模学校調査として知られる *Monitoring the Future 2025* によれば、DXM 含有 OTC 咳止め薬を「気分を高揚させるなどの治療目的以外」で使用した過去 12 か月有病率（2024 年）は 12 年生 2.8%、10 年生 4.0%、8 年生 4.4%であった。若年層ほど有病率が高い傾向が維持されており、入手容易性が使用開始年齢に影響している可能性が示唆される。*National Poison Data System 2024*（*NPDS 2024*）では、全米 53 の Poison Center において、DXM 単独製剤に関する報告事例は 11,465 件であった。併用製剤としては、去痰薬との併用が 866 件、アセトアミノフェンとの併用が 265 件、さらに分類不明の咳止め・風邪薬製剤が 3,353 件報告されている。アリル

イソプロピルアセチル尿素の近年の乱用報告は乏しい。一方、米国でのジフェンヒドラミン乱用問題として Social Networking Service（SNS）発の“Benadryl challenge” が社会的に注目された。Dikranian らの報告によると 19 歳以下の意図的摂取は 10 年で 45,058 件となり、13–19 歳が 92.6%、女性が 72.3%を占めた。動機としては自殺企図が 77.4%と最多であり、自殺関連症例は 2014 年の 2,248 件から 2023 年には 4,688 件へと倍増している傾向が示された。

3. 国内外における販売制度および規制動向：米国において DXM は連邦レベルで規制薬物に指定されておらず、全米で統一的な規制はない。そのため未成年者保護を目的に各州が独自に対応し、複数の州で 18 歳未満への販売が禁止されている。英国、豪州、カナダでは市販薬として入手可能である一方、ニュージーランド（2018 年）では処方箋医薬品へ移行した。豪州では、アリルイソプロピルアセチル尿素は重大な健康リスクをもたらす恐れがあるとして販売、供給、使用が禁止されている。韓国では、アリルイソプロピルアセチル尿素を含有する鎮痛薬が規制対象成分を含む医薬品として扱われており、国内への持ち込みが禁止されている。ジフェンヒドラミンは米国では OTC 医薬品として合法販売され、カナダでも同様であるが、米国食品医薬品局（FDA）は 2020 年に高用量による重篤な副作用を警告した。英国では薬剤師管理下で販売され、欧州ではドイツなど一部の国は処方箋のみで購入可能とされる。ニュージーランドでは、2025 年の制度改正により、ジフェンヒドラミン含有製品は処方箋不要であるが薬局において薬剤師の関与の下でのみ販売可能となり、用途ごとに包装量の上限（例：10 錠以内）などの条件が設定された。

【考察】本研究では、DXM、アリルイソプロピルアセチル尿素、ジフェンヒドラミンについて多角的に検討した。DXM は代謝物を含めモノアミン再取込み阻害作用を有することが示唆された。DXM は高用量になると治療目的と異なる作用を示し、使用動機を強化し得る可能性が示唆された。DXM は代謝物を含めモノアミン再取込み阻害作用と NMDA 受容体拮抗作用の相互作用が精神作用および乱用可能性に寄与している可能性があり、作用機序の統合的理解が必要である。アリルイソプロピルアセチル尿素については、GABA 系作用は比較的弱い可能性があり、使用動機につながる薬理作用の網羅的解析が課題である。ジフェンヒドラミンについては、抗コリン作用に起因するせん妄様症状および高用量時の中枢興奮作用が、若年層における逸脱的使用動機と関連している可能性がある。乱用防止の観点からは、SNS やオンラインフォーラムにおける実態把握に加え、販売規制のみならず、包装単位制限、年齢確認、購入履歴管理および啓発施策を組み合わせた多層的対応が有効である可能性が示唆される。

【結論】DXM は薬理作用が使用動機強化に関与する可能性が示唆されたが、アリルイソプロピルアセチル尿素は作用機序の解明が課題である。米国を中心に DXM・ジフェンヒドラミンの逸脱使用が報告され、若年層では SNS 経由の拡散対策が重要である。諸外国では、DXM・ジフェンヒドラミンは販売管理強化が進む一方、アリルイソプロピルアセチル尿素は販売禁止等の措置がみられる。日本では DXM・ジフェンヒドラミンは薬機法で指定濫用防止医薬品に指定することで販売規制強化を予定しており、今後は制度改正による影響の確認等が必要である。また、アリルイソプロピルアセチル尿素は、これまで調査した情報では本成分の取扱いの見直しを行うほどの根拠は得られておらず、今後も引き続き、継続的かつ多角的な解析が求められる。

A. 研究目的

近年わが国では、一般用医薬品（Over The Counter, OTC 医薬品）の逸脱的使用および過剰摂取（オーバードーズ）が社会問題となり、若年層を中心とした急性中毒事例の増加が指摘されている[1,2]。これまでにコデイン、ジヒドロ

コデイン、メチルエフェドリン、ブロモバレリル尿素、エフェドリンそしてプソイドエフェドリンが「濫用等のおそれのある医薬品」として販売に一定の制限をかけるなど対策が取られてきた。しかし「濫用等のおそれのある医薬品」に必ずしも位置付けられていなかった成分を含む製剤については、乱用実態や依存性との関連ならびに中枢神経系への影響に関する科学的知見が十分に整理されていない状況にある[3,4]。適正使用の確保および必要な制度的対応を検討するためには、科学的根拠に基づく包括的評価が不可欠である。

本研究は、デキストロメトルファン、アリルイソプロピルアセチル尿素およびジフェンヒドラミンを対象として、①基礎薬理作用および中枢神経系作用の整理、②乱用実態および中毒事例に関する疫学的知見の収集・解析、③国内外における販売制度および規制動向の比較検討を行い、これらを統合的に評価することを目的とする。

得られた成果をもとに、市販薬の逸脱的使用に関するリスク評価の基盤資料を整備し、適正使用の推進、注意喚起・啓発活動ならびに必要に応じた制度的対応の検討に資する科学的根拠を提供することを目指す。

B. 研究方法

1. 薬理学検討

評価で用いたDextromethorphan Hydrobromide Monohydrateは、富士フイルム和光純薬株式会社より購入した。Dextrorphan tartrateはAOBIOUS INC（Gloucester, MA, USA）より購入した。3-methoxymorphinanはMERCK（Darmstadt, Germany）より購入した。DAT選択的阻害薬GBR-12909、SERT選択的阻害薬Fluoxetine、NET選択的阻害薬Nisoxetineは Sigma-Aldrich（MO, USA）より購入した。3-hydroxymorphinanは国立医薬品食品衛生研究所より提供を受けた。アリルイソプロピルアセチル尿素（Allylisopropylacetylurea）はCombi-Blocks（CA, USA）より購入した。

DXMおよびその代謝物について、モノアミントランスポーターを発現する細胞を用いて取込み阻害作用の評価を行った[5]。Human Embryonic Kidney 293（HEK-293）細胞にヒト-ドパミントランスポーター、セロトニントランスポーター、ノルエピネフリントランスポーターをトランスフェクションし、発現安定細胞株を樹立した。発現安定細胞株をpoly-L-Lysinコートした96 well black plate（Greiner）に4×10^4 cells/wellとなるように播種し、37℃・5.0% CO_2条件下で培養した。評価薬物を各種発現安定細胞株に添加し10分間37℃でインキュベーションした。その後Neurotransmitter Transporter Uptake Assay Kit（Molecular Devices）のプロトコルに従って各種トランスポーターに対する50%取込み阻害作用（IC_{50}値）を算出した。

アリルイソプロピルアセチル尿素の各種GABA受容体に対する結合親和性を明らかにするために測定系として、$GABA_A$受容体（Agonist site）はラット小脳とし、陽性物質はMuscimol、トレーサーはMuscimol｛methylene-^{3}H（N）｝で反応条件は25°C、30 min、$GABA_A$受容体（BZ central site）はラット全脳、陽性物質はDiazepam、トレーサーはFlunitrazepam｛methyl-^{3}H｝、$GABA_B$受容体はラット小脳、陽性物質はγ-Aminobutyric acid（GABA）、トレーサーは2,3-^{3}H（N）]-[^{3}H]GABA、GABAトランスポーターはラット大脳皮質、陽性物質はγ-Aminobutyric acid（GABA）、トレーサーは2,3-^{3}H（N）]-[^{3}H]GABA、残り3ターゲットの反応条件は25°C, 60 minで行った。各種受容体に対するアリルイソプロピルアセチル尿素のIC_{50}値を算出した（トレーサー測定は積水メディカル株式会社創薬支援センターにて実施した）。

2. 文献情報検索

2024年度の調査方法と同様にPubMedなど学術文献検索サイトに加え、googleなど一般的な検索エンジンを用いて、デキストロメトルファン（Dextromethorphan）、アリルイソプロピルアセチル尿素（Allylisopropylacetylurea）およびジフェンヒドラミン（Diphenhydramine）について、諸外国における乱用の状況、依存のリスクや薬

理作用を評価した学術文献を調査した。キーワードとして各物質名に加え、「abuse」「misuse」「addiction」「substance use disorder」「overdose」「death」「recreational or recreation」「suicide」「news」「Social Networking Service or SNS」「Over The Counter or OTC」を組み合わせて検索した。

（倫理面への配慮）

本研究課題は、ヒトを対象とした研究ではなく、論文または公表されている情報の調査研究のみの実施であることから、倫理面の配慮は必要ないと判断した。

C. 研究結果

1. 薬理学検討

デキストロメトルファン（Dextromethorphan, DXM）は、CYP 酵素によって Dextrorphan（DXO）、3-methoxymorphinan（3-MM）、最終的には 3-hydroxymorphinan（3-HM）へと代謝される [6]。薬物乱用と薬物依存性においてはモノアミンの関与が重要であることから、これら 4 物質について、ドパミントランスポーター（dopamine transporter, DAT）、セロトニントランスポーター（serotonin transporter, SERT）、ノルエピネフリントランスポーター（norepinephrine transporter, NET）への影響を検討した。その結果を Fig.1 に示す。DAT に対してはいずれの物質も 100 μM で有意な阻害作用を示した（Fig.1）。SERT に対しては、DXM が $IC_{50} = 2.242 \times 10^{-7}$ M、DXO および 3-MM がそれぞれ $IC_{50} = 2.894 \times 10^{-6}$ M または $IC_{50} = 1.860 \times 10^{-6}$ M の阻害作用を有していることが確認された。3-HM においては、ほぼ取込み阻害作用は消失していた（Fig.2A）。NET に対しても DXM が $IC_{50} = 9.236 \times 10^{-6}$ M、DXO および 3-MM がそれぞれ $IC_{50} = 2.637 \times 10^{-6}$ M または $IC_{50} = 1.694 \times 10^{-5}$ M の阻害作用を有していることが確認された。3-HM においては、$IC_{50} = 3.758 \times 10^{-5}$ M の阻害作用を有していることが確認された（Fig.2B）。以上の結果から DXM は、代謝物においても高濃度でモノアミンの取込み阻害作用を示すことが明らかとなった。アリルイソプロピルアセチル尿素においては、神経薬理学的な解析はほとんど報告されていない。アリルイソプロピルアセチル尿素はバルビツール酸系またはベンゾジアゼピン系と同様に、中枢神経抑制系の薬剤として働くと考えられることから、本研究では GABA 受容体への作用を解析した（Table.1）。$GABA_A$ 受容体においては、ベンゾジアゼピン結合サイトおよびアゴニスト結合サイトへの競合試験を行ったが、100 μM までの濃度で $GABA_A$ 受容体への結合は認められなかった。同様に、GPCR 系 $GABA_B$ 受容体および GABA トランスポーターへの結合も、100 μM までの濃度で認められなかった。

2. 文献情報検索

DXM、アリルイソプロピルアセチル尿素およびジフェンヒドラミンに関する薬理作用、諸外国における乱用の状況、依存のリスクや健康被害の発生状況については、2024 年度報告書「濫用等のおそれのある医薬品の追加候補となる薬剤に関する文献的調査」において整理した [7]。本年度はそれらの知見を踏まえつつ、継続的な文献調査を実施し、特筆すべき新規情報について改めて整理した。

米国の青少年を対象とする大規模学校調査として知られる Monitoring the Future 2025 によると、DXM を含む非処方の咳止め・風邪薬を「ハイになる目的（気分を高揚させるなどの治療目的以外）」で使用した過去 12 か月有病率は、2024 年時点で 12 年生 2.8%、10 年生 4.0%、8 年生 4.4%であった [8]。特徴的なのは、通常多くの薬物で認められる「学年が上がるほど有病率が高い」という傾向とは異なり、8 年生で最も高いという逆転現象が認められる点である。OTC 医薬品という入手容易性の影響が示唆される。経年的推移を見ると、8 年生および 10 年生では COVID-19 流行期以降の過去 5 年間において概ね横ばいで推移している一方、12 年生では緩やかな減少傾向が継続している（Table.2）。特に 12 年生では、追跡開始年である 2006 年の 6.9%をピークとして長期的な低下傾向が認められ、2024 年の 2.8%は開始時の半分以下の水準である。なお、本調査で示される数値は DXM

単独の使用割合ではなく、DXM を含む市販咳止め・風邪薬全体を対象とした非医療目的使用（“to get high”）の自己申告割合である点に留意する必要がある。若年者の間で「ハイになる目的」で市販咳止め・風邪薬を使用する行為は 一般的な薬物乱用と比べると低いと評価されているが、ゼロではなく一定割合で継続して報告されているため、監視や予防教育が引き続き重要であるとの立場が示されている[9]。

米国における乱用実態については、2024 Annual Report of the National Poison Data System（NPDS）が重要な指標を提供している[10]。同報告によれば、2024 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までに全米 53 の Poison Center に報告され DXM 関連曝露事例は、DXM 単独製剤による報告は 11,465 件であった。併用製剤としては、去痰薬との併用が 866 件、アセトアミノフェンとの併用が 265 件、さらに分類不明の咳止め・風邪薬製剤が 3,353 件報告されている。これらは Poison Center に報告された急性曝露事例であり、米国全体の実際の発生件数を直接示すものではないものの、急性中毒の発生動向や重症度の変化を把握する上で極めて重要な指標である。曝露理由についてみると、全物質を含む曝露事例全体では 17.7%が意図的曝露に分類され、その内訳は自殺意図（suspected suicide）12.4%、意図的誤用（misuse）2.67%、意図的乱用（abuse）2.01%であった。したがって、非医療目的の摂取（misuse および abuse）に相当する割合は全体の約 4–5%を占めることになる。年齢別にみると、曝露構造は明確に二極化している。小児（≤5 歳）における咳止め・風邪薬関連の曝露は 15,755 件と一定数を占め、主として偶発的誤飲によるものであり、家庭内保管管理の問題が示唆される。一方で、13–19 歳では曝露理由の構造が大きく異なり、全曝露 177,393 件のうち意図的曝露（intentional）は 107,002 件（60.2%）であることが示されている。20 歳以上は約 28.6%（意図的曝露 236,877 件/曝露総数 828,545 件）、6-12 歳は約 12.6%（意図的曝露 18,707 件/曝露総数 148,149 件）、≤5 歳は約 0.005%（意図的曝露 39 件/曝露総数 815,865 件）と比較して突出して高い割合であり、青年期においては曝露の多くが意図的行為に起因していることを示している。この年齢別割合は DXM に限定した値ではなく、全物質曝露に基づく集計である点に留意する必要があるが、米国では青年層における非医療目的摂取のリスクが相対的に高い傾向である。その実態は、小児における偶発的曝露と、青年層における意図的摂取という二極化した構造を呈していると考えられる。米国では、デキストロメトルファンを含む OTC 医薬品として、製品名「Robitussin Maximum Strength Cough and Chest Congestion DM（含有成分 Dextromethorphan, 20 mg、Guaifenesin, 400 mg）」や「Delsym Maximum Strength Cough Suppressant Caplets（含有成分 Dextromethorphan HBr 15 mg）」などが市販されている。一方、SNS やオンラインフォーラム上において、咳止め乱用を意味するスラングとして、Syrup head（咳止めシロップでハイになる行為を指す）や Orange Crush（製品パッケージのブランドカラーであるオレンジ色に由来）などの俗語・隠語を用いた体験談や情報交換が行われている実態が報告されている（Table.3）。販売規制においては、DXM は連邦レベルで規制薬物に指定されておらず、全米で統一的な規制はない[11]。そのため未成年者保護を目的に各州が独自に対応し、少なくとも 20 州で 18 歳未満への販売が禁止されている[12]。英国[13]、豪州[14]、カナダ[15]などでは OTC 医薬品として入手可能である一方、ニュージーランドでは 2018 年 11 月 2 日に医薬品分類の更新が行われ処方箋医薬品へ移行し、一般販売は不可となった[16]。

アリルイソプロピルアセチル尿素（allylisopropylacetylurea、別名 Sedormid）は、1930 年代に鎮静薬として使用されていたが、薬剤誘発性の血小板減少性紫斑病（drug-induced immune thrombocytopenia）を含む重篤な血液障害の報告が相次いだ[17,18]。これらの安全性上の問題を背景として米国では臨床使用が中止され、現在までに米国食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）承認の医療用医薬品または OTC 医薬品としての流通は確認されていない。

2024 年度に実施した文献・規制情報調査においても、本成分に関する新たな臨床使用情報や規制動向の変化は確認されなかった。薬理学的作用機序については体系的検討が乏しいことから、本研究では中枢神経抑制作用を有する可能性を想定し、バルビツール酸系薬物やベンゾジアゼピン系薬物と同様の GABA 神経系への作用の有無を検証した。その結果、本成分は少なくとも本試験条件下において、GABA 受容体および GABA トランスポーターに対する直接的作用は限定的である可能性が示唆された。販売実態に関しては、諸外国における承認医薬品としての流通は確認されていない。特にオーストラリアでは、アリルイソプロピルアセチル尿素は重大な健康リスクをもたらす恐れがあるとして、当該成分を含有する製品の販売・供給を禁止されていることが公的機関により明示されている [19]。韓国では、アリルイソプロピルアセチル尿素を含有する鎮痛薬が規制対象成分を含む医薬品として扱われており、航空会社（例：Air Premia）より韓国への持ち込み禁止について告知がなされている [20]。現時点で、カナダ、イギリス、フランス、ドイツなどにおいても本成分が正規医薬品として流通している状況は確認されていない。

ジフェンヒドラミンについては、主要な薬理作用としてヒスタミン H_1 受容体拮抗作用、ムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗作用が知られており、加えてドパミン D_2 受容体に対する拮抗作用も報告されている [7]。これらの作用は鎮静、抗コリン作用によるせん妄・幻覚などの中枢神経症状と関連する。米国における 19 歳以下を対象とした 10 年間（2014–2023 年）の全国調査では、合計 45,085 件の症例が報告されている [21]。年間症例数は 2014 年の 3,183 件から 2023 年には 5,960 件へと増加しており、約 87% の増加が認められる（Table. 4）。年齢層は 13–19 歳が 92.6%、6–12 歳が 7.4%であり、性別では女性が 72.3%と男性（27.5%）を大きく上回る。動機としては自殺意図が 77.4%と最多で、意図的乱用（8.6%）、意図的誤用（8.4%）がこれに続く。自殺意図による症例数は 2014 年 2,248 件から 2023 年 4,688 件へと倍増している（Table. 5）。意図的乱用による症例数は 2014 年 323 件から 2023 年 568 件へと増加している（Table. 5）。意図的誤用による症例数は 2014 年 373 件から 2023 年 383 件とほぼ横ばいとなった（Table. 5）。2020 年 4 月以降、症例数の増加が認められ、その主因は自殺意図の増加とされる。背景としては、COVID-19 流行期における精神健康状態の悪化、SNS 上で拡散したいわゆる“Benadryl Challenge”、および OTC 薬への家庭内アクセスの容易性との関連が指摘されている。Benadryl は、米国で販売されている抗ヒスタミン薬の製品名でジフェンヒドラミンを 1 錠あたり 25 mg 含んだ錠剤である（8 個入り、5 ドル前後で販売）。これらの疫学的特徴から、思春期、とりわけ女性におけるジフェンヒドラミンの乱用は、報酬効果を主目的とする古典的な嗜好性薬物乱用とは異なり、自傷行動や精神的危機と関連する可能性が考えられる。英国において、2000–2019 年の抗ヒスタミン薬関連死を National Programme on Substance Abuse Deaths（NPSAD）データベースを用いて解析した結果が報告されている [22]。抗ヒスタミン薬の死後検出は 1,666 件にのぼり、そのうち 85.2%が英国の Pharmacy medicines（P 医薬品）に該当する製剤であった。すなわち、処方箋医薬品ではないものの薬剤師の監督下で購入可能な第一世代抗ヒスタミン薬が死亡例で多く検出されていた。ジフェンヒドラミンの検出は 411 症例で、そのうち 192 症例（46.7%）で死因への関与が示唆された。さらに、抗ヒスタミン検出を伴う自殺の割合は年次的に増加傾向を示していた。本論文では、乱用目的の場合に入手しやすい第一世代薬が選択されやすいこと、オピオイド等の中枢抑制薬との併用により作用増強が図られる可能性、さらに、第二世代抗ヒスタミン薬の安全性の印象が第一世代にも波及し、危険性の過小評価を招いている可能性が示唆されている。著者らは、薬局販売分類にある鎮静性抗ヒスタミン薬について、再分類、包装量制限、警告表示強化、薬剤師介入の徹底などの見直しが必要であると提言している。一方で、大量使用や長期連用に

より離脱症状や使用障害様の臨床経過を呈した症例も報告されている。依存性に関する症例報告として、61 歳男性（コカイン、ベンゾジアゼピン、ジフェンヒドラミンの使用障害歴あり、入院時には多発性癌転移を合併）が、睡眠障害および不安の軽減を目的に 10 年以上にわたり夜間 500 mg を常用していたが、入院に伴い処方が中断され急性断薬となった結果、大量発汗、アカシジア、全身の筋緊張亢進、著明な興奮および精神病症状を呈した。その後、ジフェンヒドラミンを再投与したところ症状は速やかに改善したと報告されている[23]。別のレビューでは、1986–2001 年に発表された 5 報告・計 6 症例が検討され、すべての症例で DSM-IV の物質依存（substance dependence）の診断基準に合致する特徴が認められていた。例えば 56 歳女性の症例では、「気分が良くなり落ち着く」「振戦が止まる」といった主観的効果を理由に、1 日 1,500 mg（50 mg 錠×30 錠）を常用していたと報告されている[24]。また、報告例の多くで統合失調症などの精神疾患や抗精神病薬治療歴との関連が示唆されている。以上より、ジフェンヒドラミンの高用量・長期使用は、渇望、使用コントロールの喪失、離脱症状の出現といった物質使用障害の特徴を呈する場合があることが示唆される。販売規制については、米国連邦法においてジフェンヒドラミン単体に対する購入年齢制限や購入記録義務といった特別な法規制は設けられておらず、OTC 医薬品（第一世代抗ヒスタミン薬）として合法的に販売されている。一方で、FDA は 2020 年に、SNS 上で拡散したいわゆる Benadryl Challenge に関連する高用量摂取事例に言及し、重篤な有害事象（心毒性、痙攣、死亡例を含む）の危険性について注意喚起を行った[25]。英国では、ジフェンヒドラミンを含む鎮静性第一世代抗ヒスタミン薬の多くは P 医薬品に分類され、薬剤師の管理下で販売される体制がとられている[22]。欧州では国ごとに制度が異なるが、ドイツ、オランダ、スウェーデンなどでは、ジフェンヒドラミンの販売は薬局に限定される、あるいは処方箋医薬品として扱われるなど、一般小売店での自由販売を制限する枠組みが採られている[26]。カナダでは、米国と同様に Benadryl 等のジフェンヒドラミン含有製品は、薬局において OTC 医薬品として販売されている。2022 年にカナダ保健省（Health Canada）は、ジフェンヒドラミン含有製品の安全性レビューを実施し、18 歳未満における誤用・乱用・過量摂取に関して潜在的懸念を認めたものの、現時点では安全性プロファイルの変更や追加的規制措置を正当化する十分な証拠は確認されなかったとして、規制強化には至っていない[27]。ニュージーランドでは、2025 年の官報において、ジフェンヒドラミンを含む鎮静性抗ヒスタミン薬を「Restricted Medicines（処方箋不要だが薬局で薬剤師のみが販売可能な医薬品）」へ再分類し、用途別に最大包装量（例：10 錠以内）などの条件を設定するとともに、薬剤師による販売を義務付ける措置が確認されている[28]。このように、国際的には薬剤師関与や包装制限などを通じたアクセス管理型規制が主流となっていると考えられる。

D. 考察

本年度の調査研究では、わが国において乱用が問題となっている市販薬成分デキストロメトルファン（DXM）、アリルイソプロピルアセチル尿素およびジフェンヒドラミンについて、前年度に引き続き多角的な検討を行った。

DXM は多面的な中枢作用を有する物質である。DXM および主要代謝物 DXO、3-MM は SERT および NET に対して sub-μM〜μM レベルの阻害作用を示し、高濃度条件下では DAT に対しても限定的な阻害作用を示す。一方、最終代謝物 3-HM ではモノアミン取込み阻害作用は著しく低下しており、精神活性は主として未変化体および初期代謝物に依存する可能性が示唆される。さらに DXM および DXO は NMDA 受容体拮抗作用を有し、特に DXO はより強い拮抗活性を示す[7]。加えて σ 受容体への作用も報告されており、これらがモノアミン再取込み阻害作用と相互に影響することで、解離様作用や多幸感を生じ得る神経薬理学的基盤を形成していると考えられている[29]。SERT および NET

阻害はシナプス間隙モノアミン濃度を上昇させ、NMDA 拮抗作用との相互作用を介して中脳辺縁系ドーパミン神経活動を間接的に調節する可能性がある[30]。これらは強力な精神刺激薬とは異なる機序であるが、反復使用行動や心理的強化に寄与し得る。DXM は CYP2D6 により DXO へ代謝されるが、欧米では約 5–10％が CYP2D6 poor metabolizer（PM）に分類される[31]。PM では代謝遅延により未変化体の血中濃度が上昇しやすい[32]。日本人では CYP2D6 の poor metabolizer（PM）は 1％未満と少ない。しかし、CYP2D6＊10 などの活性低下型変異アレルは高頻度に認められ、intermediate metabolizer（IM）に相当する遺伝子型を有する集団が一定割合存在する[33, 34]。IM では PM ほど顕著ではないものの、代謝能の低下により DXM 血中濃度が増加し得る。併用薬（CYP2D6 阻害薬やセロトニン作動薬）により中枢神経症状やセロトニン症候群のリスクが増大する可能性もある。さらにストレスなどの環境要因を有する個人では、モノアミン調整作用や NMDA 拮抗作用による一時的な気分変容が使用動機となる可能性も理論的に考えられる。すなわち DXM は、遺伝的代謝多型および併用薬の影響を受けやすく、薬理作用の個人差が大きい物質と言える。疫学的観点からは、Monitoring the Future 2025 の結果において、DXM を含む OTC 咳止め製剤の「ハイになる目的」での過去 12 か月使用率が 12 年生 2.8％、10 年生 4.0％、8 年生 4.4％と報告され、学年が低いほど有病率が高いという逆転現象が認められた[8]。すなわち、違法性よりも入手容易性が使用開始年齢に強く影響している可能性が示唆される。一方、12 年生では 2006 年の 6.9%をピークとして長期的な低下傾向が継続しており、州レベルでの販売年齢制限導入や予防教育活動の影響が一定程度反映されている可能性がある。さらに NPDS のデータは、DXM 関連曝露が急性中毒の観点からも公衆衛生上重要な位置を占めていることを示している。年齢別にみると、小児（≤5 歳）では偶発的誤飲が中心であるのに対し、13–19 歳では曝露の約 60%が意図的であり、青年層では中毒事例の多くが意図的摂取に起因している。このような「偶発的誤飲」と「意図的摂取」の二極化構造は、DXM が医薬品であると同時に精神活性物質として機能し得るという二面性を反映していると考えられる。また、非医療目的の摂取（misuse/abuse）は全曝露の約 4–5%にとどまるものの、高用量摂取や多剤併用（アセトアミノフェンや抗ヒスタミン薬との併用）による毒性増強の影響も考慮すると急性中毒の重症化リスクが上昇している可能性も示唆される。米国における若年者の DXM 含有 OTC 鎮咳薬・感冒薬の非医療目的使用は全体としては低水準にとどまっているものの、8 年生を中心とした低年齢層で比較的高い割合が継続して報告されており、監視の継続が必要な状況にある。OTC 咳止め製剤は適正使用下では有効かつ安全性の高い医薬品であるが、非医療目的の大量摂取では、中枢神経症状（錯乱、解離、幻覚）、消化器症状（嘔気、嘔吐）、運動失調、自律神経症状（血圧上昇等）などの有害事象を生じ得る。一方、SNS やオンラインフォーラム上においては、DXM の非医療目的使用に関する投稿が確認されており、俗語・隠語を用いた体験談や情報交換が行われている実態が報告されている[35]。このように、OTC 医薬品として合法に流通する DXM 製剤は、その入手容易性を背景としてオンライン空間における一定の言語的サブカルチャーと結びついており、デジタル環境と薬物使用行動との関連を検討する上で重要な事例といえる。そのため米国では、若年層を対象とした予防教育およびリスクコミュニケーションが重視されており、業界団体（Consumer Healthcare Products Association）が主導する Stop Medicine Abuse イニシアチブなどの啓発活動が継続的に実施されている[36]。以上の疫学的知見は、DXM 乱用が違法薬物のように高頻度ではないものの、年齢構造と入手容易性に依存した特有のリスク構造を有していることを示している。日本においても、DXM を含む市販薬は薬機法で指定濫用防止医薬品として新たに指定されることで販売方法や陳列方法等の見直しによる販売制度の強化が予定されているが、

DXM 乱用については、今回の制度改正による影響を確認するとともに、規制のみならず教育的・予防的介入を含む多層的対応が求められる。

アリルイソプロピルアセチル尿素に関する薬理学的知見は極めて限定的であるが、本研究における検討結果からは、少なくとも GABA 神経系に対する直接的作用は、ベンゾジアゼピン系薬物やバルビツール酸系薬物と比較して強いものではない可能性が示唆された。すなわち、本試験条件下では $GABA_A$ 受容体結合部位、GPCR である $GABA_B$ 受容体および GABA トランスポーターに対する明確な作用は確認されなかった。一方で、本成分の中枢神経作用機序は未解明な部分が多く、アロステリック調節作用や他の神経伝達系（例：グルタミン酸系、モノアミン系、電位依存性イオンチャネル等）への関与については否定できない。今後は、標的分子を限定しない網羅的な神経作用点の解析を進め、神経薬理学的特性と使用動機との関連性を明らかにする必要がある。また、諸外国において本成分に関する乱用問題は 2024 年度調査時と同様に確認されておらず、承認医薬品としての販売実績もほとんど認められない。このことから、現時点では本成分の乱用は主として国内に特徴的な現象である可能性が高い。これまで調査した情報では本成分の取扱いの見直しを行うほどの根拠は得られていないが、適正使用の確保および販売規制の在り方を検討するためには、薬理学的評価、疫学的動向、規制情報を統合した科学的根拠の蓄積が不可欠であり、今後も引き続き、継続的かつ多角的な解析が求められる。

ジフェンヒドラミンは、ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用に基づく鎮静作用、ならびにムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗作用に起因する抗コリン性中枢症状（せん妄、幻覚、興奮）を主要な薬理作用として有する。さらにドパミン D_2 受容体拮抗作用も報告されており、これら複合的な中枢作用が、高用量摂取時の精神症状発現に関与している可能性がある[7]。すなわち、本剤は典型的な報酬系刺激薬とは異なり、鎮静や意識変容を伴う中枢抑制・抗コリン作用型の精神活性を有する点に特徴がある。疫学的には、米国において 2014–2023 年の 19 歳以下の症例が有意に増加しており、その増加の主因が自殺意図であった点は重要である。特に女性思春期層に集中しているという分布は、規制薬物の乱用とは異なり、精神的危機や自傷行動の文脈で本剤が選択されている可能性を示唆する。COVID-19 流行期以降の増加、SNS 上の Benadryl Challenge の影響、そして OTC 医薬品として家庭内に存在するアクセス容易性は、従来の違法薬物とは異なるリスク構造を形成していると考えられる。英国 NPSAD データの解析では、第一世代抗ヒスタミン薬が死亡例で高頻度に検出され、とりわけジフェンヒドラミンは死因関与が示唆された割合も高かった。ここからは、①鎮静性第一世代薬が入手しやすいこと、②オピオイドなど他の中枢抑制薬との併用による作用増強、③第二世代抗ヒスタミン薬の安全性イメージが第一世代にも波及し危険性が過小評価されている可能性、という複数の要因が考えられる。さらに、症例報告では高用量・長期使用により渇望、コントロール喪失、離脱症状を呈する例が確認されており、ジフェンヒドラミンが一部症例において物質使用障害様の臨床像を形成し得ることが示唆される。抗コリン作用による意識変容や不安軽減効果が負の強化因子として働き、慢性使用に至る可能性も考えられる。特に精神疾患既往を有する症例が多い点は、精神医学的脆弱性との相互作用を示唆する。規制面では、米国およびカナダでは現時点で特段の販売制限は設けられていない一方、ジフェンヒドラミンを含む一部の第一世代抗ヒスタミン薬は Pharmacy medicine（P 区分）に分類され、薬局において薬剤師の管理下で販売される。ニュージーランドでは 2025 年に医薬品分類が見直され、ジフェンヒドラミン含有鎮静性抗ヒスタミン薬について、処方箋は不要としつつも薬局における薬剤師関与販売へ移行し、適応別に最大包装単位が規定された。欧州の一部諸国でも一般小売販売を制限する枠組みが採られている。すなわち、国際的には、薬剤師関与や包装単位制限によるアクセス管理

型規制が主流となりつつある。日本においても、ジフェンヒドラミンを含む鎮静性抗ヒスタミン薬が薬機法で指定濫用防止医薬品として新たに指定されることで販売方法や陳列方法等の見直しによる販売規制の強化が予定されている[37]。今後は、今回の制度改正による影響（若年層の過量摂取や自殺企図との関連性など）を確認するとともに、販売規制の強化のみならず、精神保健対策との連携、リスクコミュニケーションの充実、実態把握のための継続的モニタリングが不可欠である。ジフェンヒドラミンはアレルギー治療や急性用途において一定の臨床的有用性を有する一方、社会的脆弱層におけるリスク物質としての側面も併せ持つ。したがって、その適正使用を確保するためには、薬理学的特性、疫学的動向、精神医学的背景および販売制度の観点を統合した包括的なリスク管理戦略が求められる。

乱用リスクを有する物質については、諸外国の規制・対応状況を精査するとともに、わが国における対策・予防・啓発に資する情報収集と科学的検討を継続することが重要である。

E. 結論

本研究は、市販薬成分デキストロメトルファン（DXM）、アリルイソプロピルアセチル尿素、ジフェンヒドラミンについて、薬理特性、疫学動向および規制状況を検討した。DXM およびその代謝物はモノアミン再取り込み阻害作用を有し、使用動機に関連する機序が示唆された。代謝物も活性を持つため、CYP2D6 遺伝子多型や併用薬の影響により症状には個人差が生じ得る。米国では乱用率は高くないが、低年齢層や青年層での意図的摂取と急性中毒は看過できない。アリルイソプロピルアセチル尿素は GABA 系への明確な直接作用は確認されず、作用機序は未解明である。ジフェンヒドラミンは鎮静・意識変容作用を有し、諸外国では若年層、とくに思春期女性の自殺関連症例増加が課題となっている。

日本では DXM・ジフェンヒドラミンは薬機法で指定濫用防止医薬品に指定することで販売規制強化を予定しており、今後は制度改正による影響の確認等が必要である。また、アリルイソプロピルアセチル尿素はこれまで調査した情報では本成分の取扱いの見直しを行うほどの根拠は得られておらず、今後も引き続き、継続的かつ多角的な解析が求められる。

F. 参考文献

1) 松本俊彦, et al., 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, 令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「薬物乱用・依存状態等のモニタリング調査と薬物依存者・家族に対する回復支援に関する研究（研究代表者：嶋根卓也）」 総括 : 分担研究報告書. 2023. p. 77-140.
2) 廣瀬正幸, et al., 若年者の一般用医薬品による急性薬物中毒の現状. Yakugaku Zasshi, 141: 1389-1392, 2021.
3) Kyan, R., et al., Prospective multicenter study of the epidemiological features of emergency patients with overdose of over-the-counter drugs in Japan. PCN Rep, 2024. 3(3): p. e225.
4) Tanibuchi, Y., et al., Clinical characteristics of over-the-counter (OTC) drug abusers in psychiatric practice in Japan: Comparison of single and multiple OTC product abusers. Neuropsychopharmacol Rep, 44: 176-186, 2024.
5) Tomiyama KI, Funada M. The synthetic opioid isotonitazene induces locomotor activity and reward effects through modulation of the central dopaminergic system in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 2025 Jul;500:117361. doi: 10.1016/j.taap.2025.117361. Epub 2025 May 3. PMID: 40324537.
6) Loos WJ, de Graan AJ, de Bruijn P, van Schaik RH, van Fessem MA, Lam MH, Mathijssen RH, Wiemer EA. Simultaneous quantification of dextromethorphan and its metabolites dextrorphan, 3-methoxymorphinan and 3-

hydroxymorphinan in human plasma by ultra performance liquid chromatography/tandem triple-quadrupole mass spectrometry. J Pharm Biomed Anal. 54: 387-94, 2011.

7) 富山健一, et al., 濫用等のおそれのある医薬品の追加候補となる薬剤に関する文献的調査, 令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「濫用等のおそれのある医薬品の成分指定に係る研究（研究代表者：嶋根卓也）」

8) University of Michigan, Institute for Social Research. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975–2025: Overview, key findings on adolescent drug use. Ann Arbor (MI): University of Michigan; 2025.

9) Consumer Healthcare Products Association. (2026, January 7). *Prevalence remains low for self-reported misuse of OTC cough/cold medication by teens*. Available from: https://www.chpa.org/news/2026/01/prevalence-remains-low-self-reported-misuse-otc-coughcold-medication-teens?utm_source=chatgpt.com, (Accessed Feb 23, 2026).

10) Beuhler MC, Feldman R, Gummin DD, Mowry JB, Rivers LJ, Brown K, Pham NPT, Johnson-O'Leary K, Spyker DA, Bronstein AC. 2024 Annual report of the National Poison Data System® (NPDS) from America's Poison Centers®: 42nd annual report. Clin Toxicol (Phila). 63: 1029-1280, 2025.

11) Drug Enforcement Administration. (2025, September). *Dextromethorphan (Street names: DXM, CCC, Triple C, Skittles, Robo, Poor Man's PCP).* Diversion Control Division, Drug & Chemical Evaluation Section.

12) Consumer Healthcare Products Association. (2019, November 14). *Michigan becomes 20th state to adopt age-18 sales law on cough medicine.* CHPA. Available from: https://www.chpa.org/news/2019/11/michigan-becomes-20th-state-adopt-age-18-sales-law-cough-medicine, (Accessed Feb 25, 2026).

13) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. (2014, December 11). *Over-the-counter cough and cold medicines for children*. GOV.UK. https://www.gov.uk/drug-safety-update/over-the-counter-cough-and-cold-medicines-for-children, (Accessed Feb 25, 2026).

14) Therapeutic Goods Administration. (2015, September). *OTC medicine monograph: Dextromethorphan hydrobromide (Version 1.0)*. Australian Government Department of Health. Available from: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/otc-medicine-monograph-dextromethorphan-hydrobromide.docx.pdf, (Accessed Feb 25, 2026).

15) Health Canada. (2015, July 9). *Guidance Document – Non-prescription Oral Adult Antitussive Cough and Cold Labelling Standard* (Date adopted: 2015/07/09; Effective date: 2015/07/31). Government of Canada. Available from: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/nonprescription-drugs-labelling-standards/non-prescription-oral-adult-antitussive-cough-cold-labelling-standard.html#, (Accessed Feb 25, 2026).

16) Medsafe. (2019, June 7). *Medicines classification update: November 2018*. Prescriber Update, 40(2), 35-36. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe), Ministry of Health. https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2019/Medicines-classification-update-November-2018.htm, (Accessed Feb 25, 2026).

17) McGovern JJ, Wright IS. Purpura haemorrhagica following use of sedormid: two attacks in one person. JAMA. 113: 2270-2272, 1939.

18) Aster RH. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. J Thromb Haemost. 7: 911-918, 2009.
19) Therapeutic Goods Administration. *Safety alert – EVE allylisopropylacetylurea tablets* [Internet]. Canberra (AUS): Australian Government Department of Health; 31 May 2023. Available from: https://www.tga.gov.au/safety/safety-monitoring-and-information/safety-alerts/eve-allylisopropylacetylurea-tablets, (Accessed Feb 23, 2026).
20) Air Premia Co., Ltd. (2025, April 28). *Prohibition on bringing in analgesics containing narcotic substances* (Notice No. 508). Air Premia. Available from: https://www.airpremia.com/a/en/customer/notice/508?utm_source=chatgpt.com, (Accessed Feb 25, 2026).
21) Dikranian, Lea, et al. "Trends in pediatric diphenhydramine cases reported to US poison centers (2014–2023)." Pediatrics Open Science. 1: 1-9, 2025.
22) Oyekan PJ, Gorton HC, Copeland CS. Antihistamine-related deaths in England: Are the high safety profiles of antihistamines leading to their unsafe use? Br J Clin Pharmacol. 87: 3978-3987, 2021.
23) Nolen A, Dai T. Diphenhydramine Use Disorder and Complicated Withdrawal in a Palliative Care Patient. J Palliat Med. 23: 1279-1282, 2020.
24) Thomas A, Nallur DG, Jones N, Deslandes PN. Diphenhydramine abuse and detoxification: a brief review and case report. J Psychopharmacol. 23: 101-105, 2009.
25) U.S. FOOD & DURG ADOMINISTRATION. *FDA warns about serious problems with high doses of the allergy medicine diphenhydramine (Benadryl)*; 24 September 2020. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-problems-high-doses-allergy-medicine-diphenhydramine-benadryl?utm_source=chatgpt.com, (Accessed Feb 23, 2026).
26) Cohen, J. (2023, September 13). *The OTC antihistamine Benadryl is not being removed from U.S. pharmacies*. Forbes. Available from: https://www.forbes.com/sites/joshuacohen/2023/09/13/the-otc-antihistamine-benadryl-is-not-being-removed-from-us-pharmacies/, (Accessed Feb 23, 2026).
27) Health Canada. *Summary Safety Review – Oral, Over-the-Counter Diphenhydramine-Containing Products: Assessing the Potential Risk of Serious Side Effects in Children (SSR00282).* Government of Canada; 2022 Mar 1. Available from: https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR00282, (Accessed Feb 23, 2026).
28) Classification of Medicines − 2025-go2162. (2025, April 17). New Zealand Gazette. New Zealand Government.
29) Knowles LG, Armanious AJ, Peng Y, Welsh WJ, James MH. Recent advances in drug discovery efforts targeting the sigma 1 receptor system: Implications for novel medications designed to reduce excessive drug and food seeking. Addict Neurosci. 2023 Dec;8:100126. doi: 10.1016/j.addicn.2023.100126. Epub 2023 Aug 27. PMID: 37753198; PMCID: PMC10519676.
30) Nguyen L, Robson MJ, Healy JR, Scandinaro AL, Matsumoto RR. Involvement of sigma-1 receptors in the antidepressant-like effects of dextromethorphan. PLoS One. 2014 Feb 28;9(2):e89985. doi: 10.1371/journal.pone.0089985. PMID: 24587167; PMCID: PMC3938562.
31) Wang D, Poi MJ, Sun X, Gaedigk A, Leeder JS, Sadee W. Common CYP2D6 polymorphisms affecting alternative splicing and transcription:

long-range haplotypes with two regulatory variants modulate CYP2D6 activity. Hum Mol Genet. 23: 268-278, 2014.
32) Schadel M, Wu D, Otton SV, Kalow W, Sellers EM. Pharmacokinetics of dextromethorphan and metabolites in humans: influence of the CYP2D6 phenotype and quinidine inhibition. J Clin Psychopharmacol. 15: 263-269, 1995.
33) Chida M, Yokoi T, Kosaka Y, Chiba K, Nakamura H, Ishizaki T, Yokota J, Kinoshita M, Sato K, Inaba M, Aoki Y, Gonzalez FJ, Kamataki T. Genetic polymorphism of CYP2D6 in the Japanese population. Pharmacogenetics. 9: 601-605, 1999.
34) Koopmans AB, Braakman MH, Vinkers DJ, Hoek HW, van Harten PN. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. Transl Psychiatry. 2021 Feb 24;11(1):141. doi: 10.1038/s41398-020-01129-1. PMID: 33627619; PMCID: PMC7904867.
35) Embark Behavioral Health. (2022, April 12). *Robotripping (dextromethorphan abuse)*. Embark Behavioral Health. Available from: https://www.embarkbh.com/treatment/substance-use/robotripping/, (Accessed Feb 26, 2026).
36) Consumer Healthcare Products Association. *Preventing Dextromethorphan Abuse*. CHPA. Available from: https://www.chpa.org/about-consumer-healthcare/activities-initiatives/preventing-dextromethorphan-abuse, (Accessed Feb 25, 2026).
37) 厚生労働省医薬局医薬安全対策課. 指定濫用防止医薬品の指定について. 資料 1-2「濫用等のおそれのある医薬品について」, 令和 7 年度第 8 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会, 厚生労働省, 2025 年 11 月 11 日 . [PDF]. ≈ https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001592529.pdf, (Accessed Feb 23, 2026).

G. 研究発表

1. 論文発表（原著・総説・書籍）

なし

2. 学会発表

1) 富山健一，石井香織，大谷暢子：シンポジウム 9 濫用との恐れのある医薬品の追加候補となる薬剤に関する文献的調査，2025 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会，一橋講堂，2025 年 10 月 24 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

なし

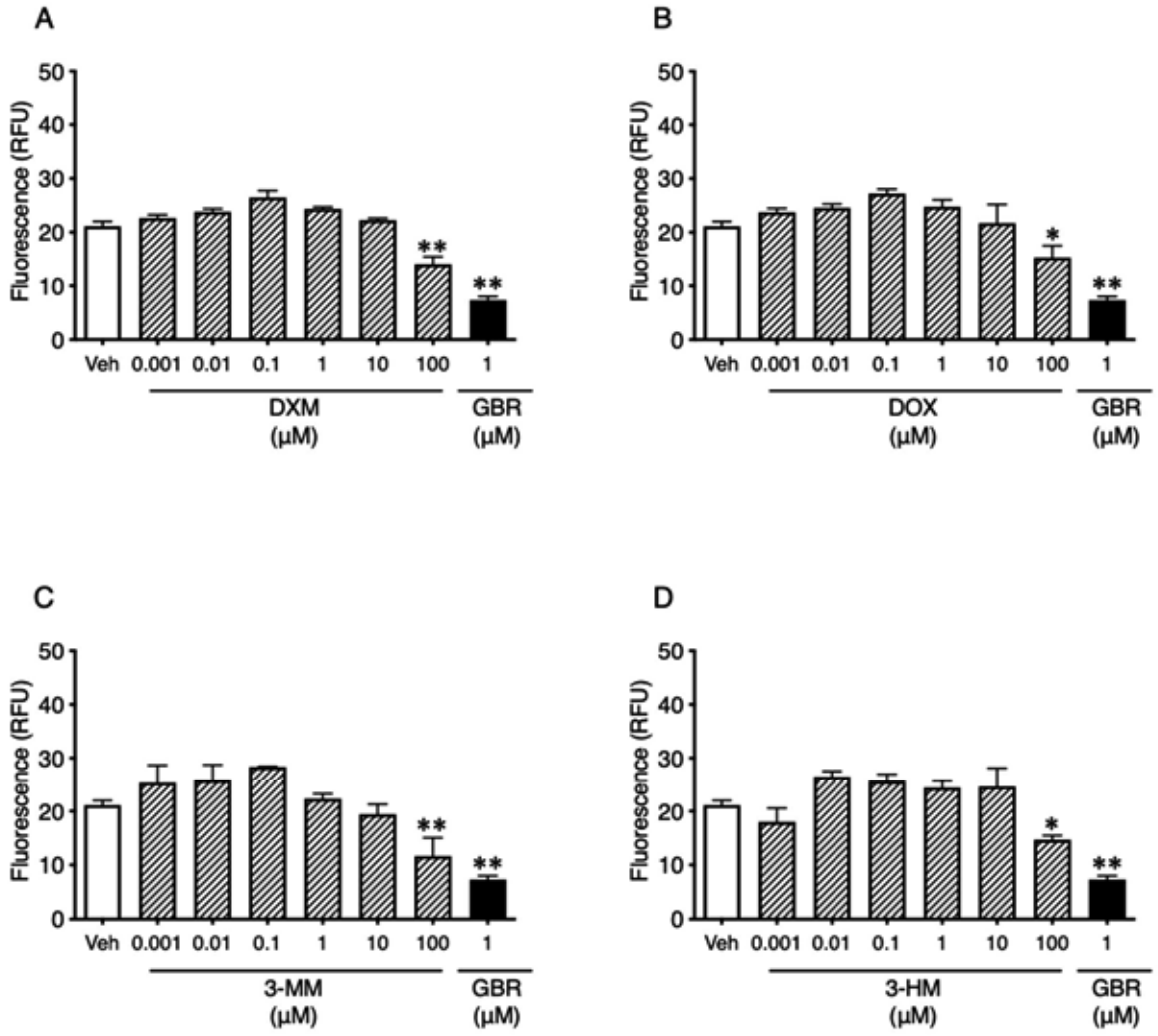


Figure 1. Effects of Dextromethorphan and Its Metabolites on Dopamine Transporter Uptake
The inhibitory effects of dextromethorphan and its metabolites on dopamine transporter (DAT)-mediated uptake were evaluated using a dopamine (DA) uptake assay. Various concentrations of dextromethorphan hydrobromide monohydrate (DXM), dextrorphan tartrate (DXO), 3-methoxymorphinan (3-MM), and 3-hydroxymorphinan (3-HH) were tested. Each data point represents the mean of three independent experiments, each performed in triplicate. Dunnet's posttest was also applied on each graph. *p<0.05, **p<0.01 vs. Vehicle (Veh)-treated group.

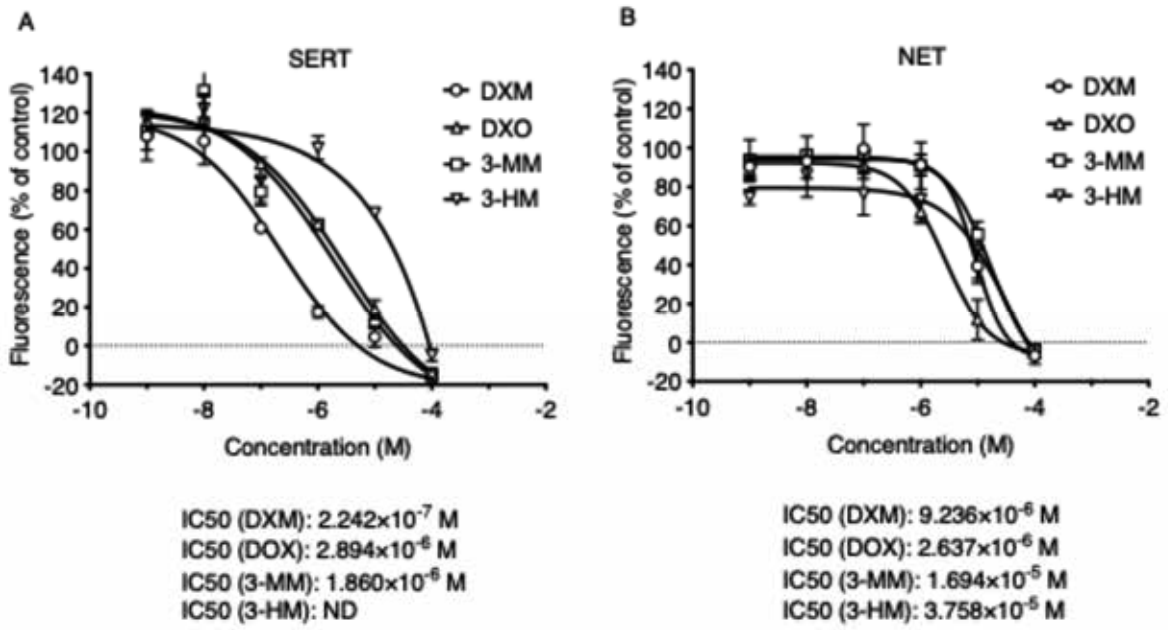


Figure 2. Effects of Dextromethorphan and Its Metabolites on Serotonin and Norepinephrine Transporter Uptake

The inhibitory effects of dextromethorphan and its metabolites on neurotransmitter transporter uptake were evaluated using (A) SERT and (B) NET uptake assays. Various concentrations of dextromethorphan hydrobromide monohydrate (DXM), dextrorphan tartrate (DXO), 3-methoxymorphinan (3-MM), and 3-hydroxymorphinan (3-HH) were tested. Each data point represents the mean of three independent experiments, each performed in triplicate. The half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) values were calculated using GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).

Table 1. Inhibitory Effects and IC_{50} Values of Test Substance on Radioligand Binding to Various Receptors

[Assay System : $GABA_A$ (Agonist site)]

Substance	Substance concentration (mol/L)							IC_{50} (mol/L)
	1×10^{-10}	1×10^{-9}	1×10^{-8}	1×10^{-7}	1×10^{-6}	1×10^{-5}	1×10^{-4}	
	Inhibition ratio (%)							
Allylisopropylacetylurea	0.00	0.00	2.08	3.34	0.00	0.00	1.64	$>1\times10^{-4}$
Muscimol	4.49	1.47	2.51	14.60	62.69	92.45	100.00	6.17×10^{-7}

[Assay System : $GABA_A$ (BZ central)]

Substance	Substance concentration (mol/L)							IC_{50} (mol/L)
	1×10^{-10}	1×10^{-9}	1×10^{-8}	1×10^{-7}	1×10^{-6}	1×10^{-5}	1×10^{-4}	
	Inhibition ratio (%)							
Allylisopropylacetylurea	0.89	0.96	0.36	0.05	0.93	0.00	1.41	$>1\times10^{-4}$
Diazepam	0.14	0.52	24.02	75.20	96.45	99.56	100.00	3.28×10^{-8}

Table 1. Inhibitory Effects and IC_{50} Values of Test Substance on Radioligand Binding to Various Receptors (Continued)

[Assay System : $GABA_B$]

Substance	Substance concentration (mol/L)							IC_{50} (mol/L)
	1×10^{-10}	1×10^{-9}	1×10^{-8}	1×10^{-7}	1×10^{-6}	1×10^{-5}	1×10^{-4}	
	Inhibition ratio (%)							
Allylisopropylacetylurea	0.62	0.00	0.00	0.42	0.00	4.92	5.08	$>1\times10^{-4}$
GABA	1.57	0.58	0.32	0.00	12.88	50.99	91.36	9.23×10^{-6}

[Assay System : GABA transporter]

Substance	Substance concentration (mol/L)							IC_{50} (mol/L)
	1×10^{-10}	1×10^{-9}	1×10^{-8}	1×10^{-7}	1×10^{-6}	1×10^{-5}	1×10^{-4}	
	Inhibition ratio (%)							
Allylisopropylacetylurea	0.15	0.81	0.44	1.19	0.00	0.88	3.44	$>1\times10^{-4}$
GABA	3.42	0.53	0.00	0.00	8.99	45.20	84.08	1.32×10^{-5}

Table 2. Past 12-Month Prevalence of Nonmedical Use of Over-the-Counter Cough/Cold Medications by Grade, Monitoring the Future Study, 2006–2024

Year	8th Grade	10th Grade	12th Grade
2006	4.2	5.4	6.9
2007	4	5.3	6.7
2008	4.1	5	6.6
2009	4.6	6	6.9
2010	4.1	5.1	6.6
2011	3.7	4.6	5.6
2012	3.2	4.2	4.9
2013	2.8	3.6	4.6
2014	2.5	3.1	4.2
2015	2	2.8	3.8
2016	2.4	3	3.7
2017	2.7	3.1	3.5
2018	2.5	2.9	3.2
2019	3	3.3	3.7
2020	4.6	4	3.4
2021	3.1	3.4	2.8
2022	4.2	3.7	2.9
2023	4.3	3.9	2.6
2024	4.4	4	2.8

Data represent weighted national estimates of past 12-month prevalence (%) of nonmedical use of over-the-counter cough and cold medications among 8th-, 10th-, and 12th-grade students in the United States, based on Monitoring the Future survey data from 2006 to 2024.

Table 3. Classification of Slang Terms Associated With Dextromethorphan (DXM)

スラング（製品・薬物そのものを指す語）	意味・由来
Dex / Drex	DXM 含有の風邪薬・咳止め薬
Orange crush	オレンジ色の DXM シロップ製品（例：Delsym）
Poor man's PCP / Poor man's X	安価だが高用量で PCP や MDMA 様作用を示すことから
Red devils	Coricidin 錠剤など赤色の製品
Red hots	キャンディ「Red Hots」に似た DXM カプセル・錠剤
Robo	DXM 咳止めシロップ（Robitussin 由来）
Rojo	スペイン語で「赤」；赤色シロップ製品
Skittles	Coricidin 錠剤（キャンディ Skittles に類似）
Triple Cs / CCCs	Coricidin Cold and Cough（錠剤に"CCC"刻印）
Tussin	DXM 咳止めシロップ（商品名由来）
Velvet / Velvet syrup	DXM 含有シロップ
Vitamin D	DXM 製品の隠語（Robitussin など）
スラング（乱用行為を指す語）	意味・由来
Dexing	DXM 製品でハイになること
Robo-dosing	DXM 製品の大量摂取
Robo-fizzing	咳止めを炭酸飲料やアルコールと混合
Robo-tripping	DXM 高用量での幻覚体験
Skittling	Coricidin 錠剤の乱用
Tussing	DXM 咳止め製品を使用すること
スラング（使用者を指す語）	意味・由来
Robotard	DXM 乱用者を指す侮蔑的表現
Syrup head	咳止めシロップでハイになる人

This table summarizes slang terms related to dextromethorphan (DXM) as reported by WebMD and classifies them into three categories: (1) terms referring to products or the drug itself, (2) terms describing abuse behaviors, and (3) terms referring to users. The prevalence of expressions derived from brand names and color characteristics reflects cultural features specific to over-the-counter (OTC) drug distribution. WebMD: https://www.webmd.com/parenting/teens-cough-medicine-abuse, (Accessed Feb 23, 2026).

Table 4. Annual Number of Intentional Pediatric Diphenhydramine Ingestions Reported to U.S. Poison Centers, 2014–2023

年	年間症例数（件）
2014	3,183
2015	3,653
2016	3,824
2017	4,200
2018	4,117
2019	4,262
2020	4,618
2021	5,083
2022	6,185
2023	5,960

Annual number of intentional diphenhydramine ingestions among pediatric patients reported to U.S. poison centers from 2014 through 2023. Cases include exposures classified as intentional (e.g., suspected self-harm, misuse, or abuse) in individuals under 18 years of age. Data demonstrate a gradual increase beginning in the mid-2010s, with a marked rise during 2020–2022 and a slight decline in 2023, though remaining above pre-2020 levels.

Table 5. Trends in Pediatric Diphenhydramine Cases Reported to US Poison Centers (2014–2023), Suspected suicide / Abuse / Misuse

年度	自殺企図件数	意図的乱用	意図的誤用
2014	2,248	323	373
2015	2,338	333	366
2016	2,419	305	412
2017	2,501	318	404
2018	2,679	332	402
2019	2,830	338	412
2020	3,019	375	367
2021	3,211	301	340
2022	3,446	582	423
2023	4,688	568	388

Data represent annual numbers of diphenhydramine exposure cases reported to U.S. Poison Centers from 2014 to 2023. Cases are categorized as suspected suicide (intentional self-harm), intentional abuse (use for psychotropic or euphoric effects), and intentional misuse (therapeutic error or inappropriate use without intent of self-harm). Counts reflect cases recorded in the National Poison Data System (NPDS).