

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 6 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)
濫用等のおそれのある医薬品の成分指定に係る研究 (24KC2005)

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）
大谷 暢子（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】近年わが国では、市販薬の依存や過剰摂取（オーバードーズ）が大きな社会問題となっている。問題となる市販品の主成分は、すでに濫用等のおそれのある医薬品 6 成分（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、プソイドエフェドリン）に加え、新たにデキストロメトルフアン、アリルイソプロピルアセチル尿素、ジフェンヒドラミンそしてカフェインが懸念されており急性中毒患者も増加している。デキストロメトルフアン、アリルイソプロピルアセチル尿素、ジフェンヒドラミンおよびカフェインにおいては、薬理作用、中枢作用と依存性、国内外における成分の濫用実態やそれに伴う健康被害の実態など必ずしも明確ではない点も多い。そこで本研究では、デキストロメトルフアン、アリルイソプロピルアセチル尿素、ジフェンヒドラミンおよびカフェインについて、学術文献よりその主成分の薬理作用、中毒症状または薬物依存性等を調査し、それらの情報をまとめることで市販薬の逸脱した使用に対する適切な対策を検討するための基礎資料とすることを目的とした。

【方法】令和 6 年度は、PubMed など学術文献検索サイトより、濫用等のおそれのある医薬品に指定されている 6 成分および新たに濫用が懸念されるデキストロメトルフアン、アリルイソプロピルアセチル尿およびカフェインについて、薬理作用、諸外国における濫用の状況、依存のリスクや健康被害の発生状況を評価した学術文献を調査した。

【結果】デキストロメトルフアン、ジフェンヒドラミンおよびカフェインにおいては、中枢神経における薬理作用、薬物摂取行動や減量または使用を中止することで離脱症状が誘発されるなど、古典的な依存性薬物との類似性が明らかとなった。デキストロメトルフアン、ジフェンヒドラミンおよびカフェインは国内外で濫用実態が報告されていた。一方で、アリルイソプロピルアセチル尿素においては、わが国での濫用の報告はあるものの、世界的に見るとほぼ使用されていない状況であった。また、本研究では、わが国ですでに濫用等のおそれのある医薬品に指定されているコデイン、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、エフェドリンおよびプソイドエフェドリンの諸外国における濫用状況や健康被害についても調査した。諸外国において、コデイン、ジヒドロコデイン、エフェドリンならびにプソイドエフェドリンの濫用実態が報告されていた。一方で、メチルエフェドリンとブロモバレリル尿素についての報告は少なく、わが国において特有の問題となっている。

【考察】解析結果から、デキストロメトルフアン、ジフェンヒドラミンそしてカフェインにおい

ては、国内外において濫用の実態と依存性を疑う離脱症状および過剰摂取により死にいたるケースも多数報告されていた。アリルイソプロピルアセチル尿素においては、国外における明確な濫用の実態は確認できなかったが、わが国ではアリルイソプロピルアセチル尿素を主成分とする市販薬の濫用が臨床現場から報告されている。これらの医薬品成分を濫用することにより重篤な健康被害の発生が危惧される。デキストロメトルフアン、アリルイソプロピルアセチル尿素、ジフェンヒドラミンそしてカフェインについても濫用等のおそれのある医薬品 6 成分と同様に適切な法規制を施す必要があると考えられる。また、コデイン、ジヒドロコデイン、メチルエフェドリン、プロモバレリル尿素、エフェドリン、プソイドエフェドリンにおいても、世界的な濫用実態または健康被害が確認され、わが国でも臨床現場で問題視される医薬品成分であることから、引き続き、適正使用が行われるよう継続的な啓発や対策の策定が必要であると考えられる。

A. 研究目的

近年わが国では、処方箋がなくとも購入できる市販薬を、本来の効能・効果以外の目的で使用もしくは用法を守らずに服用し依存したり、過剰摂取（オーバードーズ）することで身体的な治療が必要になったりするなど、市販薬の濫用が大きな社会問題となっている^{1,2)}。問題となる市販品の主成分は、すでに濫用等のおそれのある医薬品として指定されているコデイン、ジヒドロコデイン、メチルエフェドリン、プロモバレリル尿素、エフェドリン、プソイドエフェドリンの 6 成分に加え、新たにデキストロメトルフアン、ジフェンヒドラミン、アリルイソプロピルアセチル尿素そしてカフェインが濫用されることで急性中毒患者が増加している^{3,4)}。デキストロメトルフアン、アリルイソプロピルアセチル尿素、ジフェンヒドラミンそしてカフェインは、いずれも古典的な医薬成分であるが、薬理作用、中枢作用と依存性、国内外における成分の濫用実態やそれに伴う健康被害の実態など必ずしも明確ではない点も多い。また、コデイン、ジヒドロコデイン、メチルエフェドリン、プロモバレリル尿素、エフェドリンおよびプソイドエフェドリンにおいては、平成 26 年 3 月 10 日に「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施行規則第十五条の二の規定に基づき濫用等のおそれのあるものとして厚生労働大臣が指定する医薬品」として指定されたが、その後の国内または海外における濫用実態やそれに伴う健康被害の実態などについても情報を精査する必要がある⁵⁾。

そこで本研究では、デキストロメトルフアン、ジフェンヒドラミン、アリルイソプロピルアセチル尿素そしてカフェインについて、学術文献よりその主成分の薬理作用、中毒症状または薬物依存性等を調査解析し、市販薬の逸脱した使用に対する適切な対策を検討するための基礎資料とすることを目的とした。

B. 研究方法

PubMed など学術文献検索サイトより、デキストロメトルフアン、ジフェンヒドラミン、アリルイソプロピルアセチル尿素およびカフェインについて、諸外国における濫用の状況、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 disorder」「overdose」「death」「recreational or recreation」「suicide」を組み合わせて検索した。コデイン、ジヒドロコデイン、メチルエフェドリン、プロモバレリル尿素、エフェドリンおよびプソイドエフェドリンについては平成 26 年（2014 年）以降の諸外国における濫用の状況および健康被害の発生状況について調査を行った。

（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. デキストロメトルファン

デキストロメトルファンはメジコン®せき止め錠 Pro、エスエスブロン®液 L、新コンタック®かぜ総合などの鎮咳去たん薬、かぜ薬に配合され、一般的な薬局で購入することができる。効果・効能としては、感冒、急性気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺炎、肺結核、上気道炎（咽喉頭炎、鼻カタル）に伴う咳嗽または気管支造影術および気管支鏡検査時の咳嗽の緩和となっている（参考資料 1）。

a) 薬理学的特性

デキストロメトルファンは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⁶⁾。この効果はシグマ 1 および N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体が関与すると報告されている^{7,8)}。精神作用については、セロトニン再取り込み阻害作用、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用、 $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体 (nACh) 拮抗作用または μ オピオイド受容体アゴニスト作用に関連付けられるものと推測される⁹⁾。

b) 健康影響

1.5-2.5 mg/kg では、軽度の酩酊感・興奮・幸福感の向上・解離性症状・音刺激の知覚向上、2.5~7.5 mg/kg では、多幸感・幻覚・協調運動障害・発汗・興奮・頻脈・高血圧・低体温・瞳孔散大・眼振・運動失調・発話障害、7.5~15 mg/kg では、身体からの軽度の分離感（解離）、15 mg/kg 以上では、身体からの強い分離感（解離）・幻覚・記憶障害・暴力的な行動・体温上昇・心停止や呼吸停止による死亡例が報告されている¹⁰⁻¹²⁾。解離作用は、NMDA 受容体拮抗作用により生じている可能性が示唆されている¹³⁾。デキストロメトルファンは CYP2D6 によってデキストロファンに代謝される。デキストロファンは NMDA 受容体に結合し、その作用はデキストロメトルファンよりも強いことが報告されており、デキストロファンも幻覚・解離に関与する可能性がある¹⁴⁾。抗うつ作用として、デキストロメトルファンと CYP2D6 阻害薬ブプロピオンとの合剤は、大うつ病性障害の治療薬として米国で承認されている¹⁵⁾。そのほか重要な注意事項として、

運転能力の低下^{16,17)}、認知機能障害¹⁴⁾、動物において空間学習障害が誘発される¹⁸⁾。過剰摂取においては、セロトニン症候群、高体温、代謝性アシドーシス、傾眠、運動失調、呼吸抑制、頻脈、高血圧、発汗が起こることが報告されている^{15,19)}。救急搬送され身体的加療が必要になるケースもある²⁰⁻²²⁾。さらに、市販されているデキストロメトルファン含有製品の多くはデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物であり、過剰摂取による慢性臭化物中毒も報告されている²³⁾。

c) 依存性

米国では、10 代の若者のうち 3.2% がハイになるために乱用していたことが報告されている²⁴⁾。日本を含めた様々な国で報告されている²⁰⁻²⁵⁻²⁹⁾。特に、乱用は若い世代での濫用が多いことも報告されている^{30,31)}。長期で大量に使用した場合には、依存が形成されることや離脱症状が起こることが報告されている^{10,12,32,33)}。また、デキストロメトルファン使用障害を有する者は、他の物質を乱用する可能性が報告されている³⁴⁾。

2. アリルイソプロピルアセチル尿素

アリルイソプロピルアセチル尿素はウット®、セデス・ハイ®、ロキソニン®S プレミアム、イブ®A 錠などの鎮静薬、解熱鎮痛剤、乗物酔い薬など解熱鎮痛剤に含まれている。効果・効能としては、痛みに伴う不安、不快感、恐怖心等の疼痛反応を除去することにより疼痛を緩和し、そのほか製品中に配合されている鎮痛薬の作用を増強する（参考資料 2）。

a) 薬理学的特性

薬理作用に着目した学術研究の報告は少ないが、バルビツール酸系薬剤と化学構造が類似することから同様の作用を示すと考えられる。筋弛緩作用、睡眠作用、鎮痛効果の増強作用が報告されている³⁵⁾。

b) 健康影響

眠気を引き起こすため、服用後は自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意が必要である³⁵⁾。血小板減少性紫斑

病、薬疹などの副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。薬疹³⁶⁻³⁸⁾、血小板減少性紫斑病では死亡例も報告されている³⁹⁾。

c) 依存性

日本では、若い世代における乱用が報告されている⁴⁰⁾。2022年全国精神科病院薬物関連疾患の実態調査において、OTC製品を使用している209名の患者のうち、13名(6.2%)がアリルイソプロピルアセチル尿素を含む医薬品のみの使用であったと報告されている⁴⁾。オーストラリアでは、バルビツール酸様構造を有することから乱用の危険性が懸念され、2023年からアリルイソプロピルアセチル尿素を含む医薬品の国内販売、供給、使用を禁止している⁴¹⁾。

3. ジフェンヒドラミン

ジフェンヒドラミンはレスタミン[®]コーワ糖衣錠、ドリエル[®]、ウット[®]などの鎮静薬、かぜ薬、抗アレルギー薬、鼻炎薬、制吐薬、抗ヒスタミン薬主薬製剤および睡眠改善薬に含まれている。効果・効能としては、蕁麻疹、皮膚炎、枯草熱、アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、急性鼻炎、春季カタルに伴うそう痒の緩和となっている(参考資料3)。

a) 薬理学的特性

ジフェンヒドラミンは、ヒスタミンH₁受容体の働きを抑制することで、中枢神経の活動を抑制し、眠気・倦怠感を引き起こし、筋肉や末梢では鼻詰まりや痒みなどアレルギー症状を抑制する⁴²⁻⁴⁴⁾。成人の経口推奨用量は25～50 mgと考えられている⁴⁵⁾。ジフェンヒドラミンはムスカリン受容体を拮抗することで、頭痛、めまい、口渇、便秘、吐き気などの抗コリン作用を誘発する^{43, 46)}。ドパミンD₂受容体を拮抗することで、鎮静作用を誘発する^{44, 47)}。

b) 健康影響

ジフェンヒドラミンを7.5～7.7 mg/kg摂取することで、高血圧・頻脈が誘発され、8.3～19.8 mg/kgでは、興奮・苛立ち・混乱・幻覚・妄想・呼吸抑制・昏睡を発症し、35.6～61.1 mg/kgで

は、眼球振盪・失神に至る⁴⁸⁾。一方で、救急搬送された患者の臨床的な特徴は、傾眠、鎮静、頻脈、抗コリン症候群、激越、幻覚、錯乱、振戦、痙攣、せん妄、昏睡、横紋筋融解症が認められ、血中濃度は0.5～8.9 µg/mLであった。死者の血中濃度は0.3～119 µg/mLの範囲であり、5 µg/mLが致死量だと推測される⁴⁹⁾。そのほかにも発疹・発赤、かゆみ、胃痛、吐き気・嘔吐、食欲不振、めまい、頭痛、起床時の頭重感、昼間の眠気、気分不快、神経過敏、一時的な意識障害、動悸、排尿障害、倦怠感、呼吸不全、腎機能障害または急性腎不全が報告されている⁴²⁾。

c) 依存性

ジフェンヒドラミンは、ベンゾジアゼピン系薬剤ロラゼパムと同程度の乱用危険性が示唆されている⁵⁰⁾。2005～2016年における米国中毒管理センターに報告された10歳以上の意図的なジフェンヒドラミン使用による中毒患者158,774人のうち、27,408人(17.3%)が乱用目的での使用であったと報告されている⁵¹⁾。青年期(13～19歳、47,644人)のジフェンヒドラミン摂取の特徴と傾向を調査した報告では、2007年から2020年の間で8.1%が乱用目的での使用だった⁵²⁾。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、頻脈、発汗、唾液分泌過多、散瞳等の離脱症状が報告されている^{53, 54)}。また、薬物乱用歴のある成人男性12名に400 mgのジフェンヒドラミンを摂取させたところ、再び使用したいという願望、金銭的な価値に対する主観的尺度を高める結果が得られている⁵⁰⁾。

4. カフェイン

カフェインはエスタロンモカ[®]、エスエスブロン[®]錠、パブロンゴールド[®]A錠、ナロンエース[®]T、イブ[®]A錠、トニン[®]咳どめ液Dなどの鎮咳去たん薬、かぜ薬、鼻炎用内服薬、解熱鎮痛薬、乗物酔い薬、ドリンク剤に含まれている。効果・効能としては、眠気防止、倦怠感の除去、血管拡張性、脳圧亢進性頭痛、中枢興奮作用や利尿作用などとなっている(参考資料4)。

a) 薬理学的特性

非選択的ホスホジエステラーゼ阻害薬であり、cAMP 及び cGMP の分解を抑制し、cAMP 及び cGMP をセカンドメッセンジャーとする受容体機能を亢進させる。アデノシン受容体拮抗薬であり、主に A₁ 及び A_{2A} 受容体に拮抗して作用を発現する⁵⁵⁻⁵⁷⁾。中枢興奮作用、利尿作用、心機能亢進、抗頭痛作用は A₁ 受容体阻害、覚醒および血管収縮作用は A_{2A} 受容体阻害に基づくと考えられている^{55,57)}。カフェインは小胞体に存在するリアノジン受容体を活性化して Ca²⁺ の遊離を促進するため、細胞内 Ca²⁺ 濃度が上昇し、骨格筋の収縮が起こる^{58,59)}。

b) 健康影響

大量に摂取または連用中の急激な減量ないしは中止により、不快感、イライラ、落ち着きのなさ、渴望感、軽い体の痛み、偏頭痛、眠気、不眠、疲労感、無気力、自傷行為感等の禁断症状があらわれる⁶⁰⁻⁶⁴⁾。韓国の大学生(平均 22 歳)を対象とした調査では、0.15 mg/mL のカフェインを含む飲料を週 1 回以上摂取することで、うつ病、注意欠陥・多動性障害、燃え尽き症候群、衝動性の増加と正の相関が報告されている⁶⁵⁾。米国ウェストバージニア州の 20 校の中学生を対象に、毎日のカフェイン摂取と担任教師が観察した自己抑制および問題行動と関連性を検証した結果、100 mg を超えるカフェインを毎日摂取している場合、自制心と負の相関関係が強く見られ、問題行動と正の相関関係が見られた⁶⁶⁾。インドの医学生 560 人を対象とした調査では、平均摂取量 151.3 mg/日のカフェイン摂取に対して、試験期間などストレスを感じているときにカフェイン摂取量は、300 mg/日と増加していることが報告されている⁶⁷⁾。そのほか重大な副作用として、悪心、嘔吐、腹痛、吐血、頭痛、耳鳴、頻呼吸、不眠、イライラ、幻覚・妄想、せん妄、痙攣発作、動悸、洞性頻脈、心房性期外収縮、血圧低下、急性循環不全、心停止、高体温、肺水腫、急性呼吸不全、低リン血症、低カリウム血症などが報告されている⁴⁴⁾。単剤または複数の薬物過剰摂取に起因する死亡症例報告では、カフェインの血中濃度が 187 ± 96

mg/L (33-567 mg/L の範囲) で検出され、被害者は錠剤または粉末状のカフェインを摂取していた⁶⁸⁾。また、死亡者の年齢とカフェイン濃度には相関は認められていない⁶⁸⁾。死因が自殺の場合は、カフェインの血中濃度の中央値が 185 mg/mL となっている。血中で 15 mg/L 以上のカフェイン濃度で発作や不整脈、80 mg/L 以上は致死量と考えられる⁶⁹⁾。自殺の手段としてカフェイン錠剤を摂取する乱用例も報告されている⁷⁰⁾。

c) 依存性

ラットを用いた研究では、0.3 mg/mL (ヒト換算で 4.15 mg/kg) の摂取によって、カフェインへの嗜好性が高まること、または脅迫的なカフェイン摂取行動が認められた⁷¹⁾。平均で 244 mg/日のカフェインを摂取している 10 代の 36 人を対象とした研究では、その基準に基づいてサンプルの 22.2% がカフェイン依存症と分類された⁷²⁾。成人および青少年を対象とした研究では、カフェイン常用者にカフェイン依存の兆候が見られることが示されている⁷³⁻⁷⁸⁾。カフェインは、本項 b) 健康影響でも述べた通り、多くの研究で離脱症状が報告されている。米国の調査では、1 日のカフェイン平均摂取量 548 mg の平均年齢 41 歳 (女性 55%) 94 名において、カフェイン摂取欲求、カフェイン摂取の減量または制限の困難などカフェイン使用障害症状が報告されている⁷⁹⁾。カフェインは、報酬系を直接制御する科学的証拠が少なく、古典的な依存性薬物とは様相が異なる。一方で、禁断症状など臨床的かつ症状による基準 (DSM-V) を考慮すると、カフェインは濫用薬物として分類することができると考えられる⁸⁰⁾。

5. 濫用等のおそれのある医薬品

濫用等のおそれのある医薬品として、コデイン、ジヒドロコデイン (ジヒドロコデインセキサノール)、メチルエフェドリン、プロモバレリル尿素、エフェドリンおよびプソイドエフェドリンが平成 26 年 6 月 12 日から改正薬事法 (現行薬機法) により指定されている⁵⁾。その後の国内外におけるこれらの医薬成分の動向につ

いて調査を行なった。

5-1. コデイン

a) 濫用状況

コデインはオピオイドの1つであり、コデインも依存性があることが報告されている⁸¹⁾。米国では、コデイン含有の薬は処方箋が必要なスケジュールⅢに分類されているため市販では販売されていないが、2014年のコデインよりも作用の強いヒドロコドンの流通規制によりコデイン消費量が増加した州があった^{82,83)}。オーストラリアの2021年の調査では、オピオイドの中でコデインが最も処方されており、コデインの乱用が問題となっている⁸⁴⁾。2018年よりオーストラリアは、これまで市販されていたコデインを含む市販薬のうち1回用量あたり30 mgを超える市販薬の販売を制限し、コデインの流通に規制を設けている⁸⁵⁾。ヨーロッパ全域でもコデイン使用障害患者は増加しており、コデインの流通量は増加している⁸⁶⁾。イギリスでは、2024年よりコデイン含有の医薬品を市販薬から処方薬へとバックスイッチした⁸⁷⁾。市販のコデイン製剤の乱用は若年者に多いことが報告されている⁸⁸⁾。また、コデインを成分とする市販薬からオピオイドの作用が強いデソモルヒネ等に変換し、レクリエーションドラッグとして使用例が増加していることが報告されている^{86, 89, 90)}。

b) 健康影響

米国ではオピオイド過剰摂取による死亡者は増加しており⁹¹⁾、コデインによる死亡も報告されている⁹²⁾。ベルギーでオピオイドが関与する22の法医学的症例のうち12症例でコデインが検出された⁹³⁾。オピオイドが認知機能障害を引き起こすことが報告されており⁹⁴⁾、コデイン含有の咳止めシロップ使用障害患者でも認知機能の低下が報告されている⁹⁵⁾。コデインの単回投与でも認知機能に影響を与えることが報告されている⁹⁶⁾。

5-2. ジヒドロコデイン

a) 濫用状況

動物において、ジヒドロコデインは精神依存を示し、クロルフェニラミンとの併用投与により更なる精神依存を示した⁹⁷⁾。米国では、コデイン含有の薬は処方箋が必要であるスケジュールⅢに分類されているため市販では販売されていない。イギリスでは、投与単位あたり100 mg以下のジヒドロコデインはスケジュールⅤに分類されるが、包装単位あたり32錠までの製品に限定されている^{82,98)}。オーストラリアでは1回用量あたり10 mgを超えるジヒドロコデインは、市販薬として販売されていない。

b) 健康影響

2014年以降で、諸外国におけるジヒドロコデイン濫用と健康影響に該当する論文は報告されていなかった。薬理的には、ジヒドロコデインはCYP2D6によりジヒドロモルヒネへ代謝される⁹⁹⁾。ジヒドロモルヒネはジヒドロコデインと比べて μ オピオイド受容体に対する親和性が70倍高い⁹⁹⁾。ジヒドロコデインの過剰摂取による死亡例では、血中から0.16-0.21 mg/Lのジヒドロモルヒネが検出されている¹⁰⁰⁾。ブロン™を乱用した40代の死亡例では、カフェイン、クロルフェニラミン、ジヒドロコデイン、メチルエフェドリンの濃度はそれぞれ183.3 $\mu\text{g/mL}$ 、0.533 $\mu\text{g/mL}$ 、2.469 $\mu\text{g/mL}$ 、8.336 $\mu\text{g/mL}$ であった¹⁰¹⁾。

5-3. メチルエフェドリン

a) 濫用状況

メチルエフェドリン（ラセミ体としてdl-メチルエフェドリン）による諸外国での乱用報告は、過去10年においてPubMed検索では見当たらない。

b) 健康影響

薬理的には、少なくとも尿中10 $\mu\text{g/mL}$ ではdopamine transporter (DAT) 阻害作用に基づく中枢興奮作用は誘導しない¹⁰²⁾。ブロン™を乱用した40代の死亡例では、カフェイン、クロルフェニラミン、ジヒドロコデイン、メチルエフェドリンの濃度はそれぞれ183.3 $\mu\text{g/mL}$ 、0.533 $\mu\text{g/mL}$ 、2.469 $\mu\text{g/mL}$ 、8.336 $\mu\text{g/mL}$ であった¹⁰¹⁾。およそ20年の長期間にわたりメチルエフェド

リンを含有する小児用咳止めシロップ (90-120 mL) を毎日 3~4 本摂取したことにより 52 歳の男性が心不全を引き起こした症例が報告されている¹⁰³⁾。およそ 20 年の長期メチルエフェドリン濫用者の男性 (39 歳) が虚血性脳卒中を誘発した症例が報告されている¹⁰⁴⁾。

5-4. ブロモバレリル尿素

a) 濫用状況

大量摂取による急性ブロム中毒が報告されている^{105, 106)}。また常用量であっても慢性ブロム中毒による精神・神経系の副作用が報告されている¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾。1950-1960 年代にはブロモバレリル尿素による自殺が多数報告されていた¹¹⁰⁾。

b) 健康影響

2014 年以降で、諸外国におけるジヒドロコデイン濫用と健康影響の報告は少ない。慢性ブロム中毒による精神・神経系の副作用が報告されている¹⁰⁹⁾。

5-5. エフェドリン

a) 濫用状況

エフェドリンやプソイドエフェドリンはメタンフェタミンなど覚醒剤原料として流通し国際的な問題となっている¹¹¹⁾。台湾では、エフェドリン類を含有する製品からアンフェタミンやその類似物質の製造に使われた事例がある¹¹²⁾。韓国ではエフェドリンの輸入量が多く、違法薬物製造の前駆体に利用されている可能性が示唆されている¹¹³⁾。

b) 健康影響

ラットを用いた実験では、20 mg/kg または 40 mg/kg のエフェドリンを 7 日間毎日経口投与した場合、肝臓で酸化ストレスおよび炎症反応が増加し、肝機能の低下と肝細胞の細胞死を確認している¹¹⁴⁾。アカゲザルを用いた慢性エフェドリン (0.4-1.6 mg/kg/日) モデルでは、大脳皮質における神経細胞の損傷と特定の神経行動異常につながる可能性を示し、前頭前皮質および海馬における神経変性が依存の発現に関与する副腎皮質刺激ホルモン放出因子の増加を認めた¹¹⁵⁾。サルを用いた別の研究では、fMRI 解

析の結果、動機付け、衝動、報酬、学習および記憶の機能を行う脳領域の機能的連合が強化され、認知機能の制御を行う領域間の機能的連合が弱まることも示されている¹¹⁶⁾。低血圧の治療には、エフェドリンの 0.7~1.0 mg/kg の範囲の静脈内投与が利用されている¹¹⁷⁾。米国では、20 mg のエフェドリンの経口投与により頻脈と動悸が生じることから、エフェドリンを含む栄養補助食品の使用は米国で禁止されている^{118, 119)}。エフェドリンは、ノルエピネフリンとエピネフリンの放出を伴う間接作用により、ノルエピネフリンとエピネフリンは $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ アドレナリン受容体に作用して心血管への影響を引き起こし、 $\beta 3$ アドレナリン受容体と相互的に作用して熱発生を促進する¹²⁰⁾。エフェドリン自身も直接アドレナリン受容体に結合し、心血管に作用する¹²¹⁾。エフェドリンの乱用により心室性不整脈を発症した 2 人の競技選手の症例も報告されている¹²²⁾。こうした薬理作用が、エフェドリンによって誘発されるさまざまな副作用に関与すると考えられる。

5-6. プソイドエフェドリン

a) 濫用状況

プソイドエフェドリンを毎日 3,000-4,500 mg を 5 年間にわたって用量を増やして乱用していた 37 歳の女性の症例が報告されている¹²³⁾。45 歳女性は、D-ノル-プソイドエフェドリン (35 mg/ml) を含む Antiadiposum X-112 S[®] を服薬 4 ヶ月後 (52.5 mg/日) 食欲不振、不眠症、疲労感の減少、頭の回転の速さ、多幸感を感じ、一年で 1 日約 80 mg に達した。また、離脱症状により薬の使用が中断できなかった報告がある¹²⁴⁾。プソイドエフェドリンはエフェドリンと同様に覚醒剤原料として使われており、容易にプソイドエフェドリンの抽出やメタンフェタミン合成ができないよう、新しいプソイドエフェドリン 30 mg 錠剤 (Nexafed[®]) やポリエチレンオキシド (Polyox[™]) とヒドロキシプロピルメチルセルロースを併用した薬剤の開発が行われている^{112, 125, 126)}。オーストラリアでは、2005 年からプソイドエフェドリン含有医薬品のリア

ルタイム監視プログラムである Project Stop が運用されている¹²⁷⁾。また、オーストラリアでは、医療関係者によるプソイドエフェドリンなどの供給により、医薬品の非医療目的での使用増加が懸念されている¹²⁸⁾。カナダにおいても、2006 年より前駆体としての利用を制限するためにエフェドリンやプソイドエフェドリンを含む製品を薬局のカウンターの後ろに移動させる規制を導入した¹²⁹⁾。

b) 健康影響

プソイドエフェドリンの1日の最大許容量は、成人で 240 mg、6～12 歳の子供で 120 mg、2～5 歳の子供で 60 mg と報告されている^{130, 131)}。過剰摂取では、長期間かつ短い間隔での使用により耐性発現、中枢神経系に抑うつ効果（鎮静効果、無呼吸、集中能力の低下、チアノーシス、昏睡、循環器崩壊）、刺激効果（不眠症、幻覚、振戦、痙攣）、頭痛、めまい、不安、幸福感、耳鳴り、ぼやけた視力、運動失調、胸痛、頻脈、動悸、血圧の上昇または低下、喉の渇きの増加、発汗、排尿困難、吐き気、嘔吐や小児では、口渇、広くて硬い瞳孔、ほてり、発熱、消化管機能障害が報告されている^{130, 131)}。スキューバダイバーにおいて、プソイドエフェドリン誘発性非色素性水疱性固定薬疹（pseudoephedrine-induced non-pigmented bullous fixed drug eruption, NBFDE）が再発性掌蹠剥離症として発現した症例報告がある¹³²⁾。プソイドエフェドリンは、既往の神経障害を持つ素因のある個人に非痙攣性てんかん状態を誘発する可能性がある¹³³⁾。3 日間または最大 2 年間、60～900 mg/日の用量範囲で使用すると、虚血性大腸炎を誘発する可能性がある¹³⁴⁾。痛みやめまい、心拍数の増加、過度の興奮、不眠症、幻覚の発現などが、プソイドエフェドリンとトリプロリジンを含む OTC（市販）薬を服用した小児で報告されている¹³⁵⁾。プソイドエフェドリンはエフェドリンと同様に植物から抽出されるエフェドリン型アルカロイドであり、天然では (+) -プソイドエフェドリンとして存在する¹³⁶⁾。エフェドリン類と類似の作用を有すると考えられ、PET を用いた解析において DAT に対する結合力は dl-メチルエ

フェドリンよりも強いことが示されている¹³⁷⁾。

D. 考察

現在わが国では、特に若年層や女性の間で市販薬の不適切な使用が社会問題となっている^{1, 2, 31)}。代表的な市販薬主成分として、デキストロメトルフアン、アリルイソプロピルアセチル尿素、ジフェンヒドラミンおよびカフェインについて薬理学的特性、健康影響または薬物依存性等の調査を行なった。

デキストロメトルフアンは、薬理作用の面では NMDA 受容体を拮抗することで、規制薬物であるケタミンやフェンシクリジンと類似の作用を示すと考えられている¹³⁸⁾。米国の OTC メーカーにより結成された業界団体によってデキストロメトルフアンの若年層の使用について啓発が行われていたり、カリフォルニア州やテキサス州など 21 の州では 18 歳以上の個人への販売を制限したりしているが、連邦政府による禁止や制限は現在のところ存在しない^{138, 139)}。デキストロメトルフアンは、米国においても入手が容易で、安価であり、標準的な尿薬物スクリーニングでは検出されないことから、娯楽目的の使用による薬物誘発性精神症状の原因物質として見落とされている可能性が指摘されている¹³⁸⁾。実際に、薬物使用者の尿検査ではフェンシクリジンの陽性反応に対して、デキストロメトルフアンやジフェンヒドラミンが偽陽性として反応するケースも報告されている¹⁴⁰⁾。デキストロメトルフアンは活性代謝産物も多数生成することから、生体における薬理作用の発現は予測が困難である^{11, 141)}。国内では、死亡した 30 代女性からは血中濃度 1.61 µg/ml、米国では死亡した 10 代男性 5 人から血中濃度 950-3,230 µg/L の範囲で検出されている^{29, 142)}。国内外において、濫用目的での使用、過剰摂取による死亡例を含め健康被害は多数報告されていることから、非常に注意を要する医薬成分であると考えられる。

アリルイソプロピルアセチル尿素は、世界的に見るとほぼ使用の報告が確認できない成分であった。少なくともオーストラリアでは、バ

ルビツール酸様構造を有することから乱用の危険性が懸念され、販売等の流通や使用は禁止されている⁴¹⁾。わが国でもアリルイソプロピルアセチル尿素を含む医薬品のみを使用し、精神科を受診する患者が一定数認められる⁴⁾。アリルイソプロピルアセチル尿素が直接的に死亡の原因となった報告は少なく、米国（1939 年）とカナダ（1953 年）で製品名 Sedormid の使用に関連した死亡例が報告されている^{143, 144)}。また、薬理的な解析を行なった報告も少なく、作用機序においても必ずしも明確ではないことから、非常に注意を要する医薬成分であると考えられる。

ジフェンヒドラミンは、抗ヒスタミン作用や抗コリン作用を有し、さまざまな市販薬に含まれている。特に高用量になると抗コリン作用により、せん妄を引き起こすと考えられている。米国では濫用目的での使用が報告されており、また重大な公衆衛生上の問題として自殺の手段に用いられる症例が多く報告され公衆衛生上の問題として認識されている^{49, 51, 52, 145)}。特に、COVID19 パンデミック期間（2020-2022 年）の 10～19 歳における薬物摂取による自殺未遂の事案では、ジフェンヒドラミンの関与が増加しており、精神衛生に問題を抱えている未成年の標的となり得る可能性が高い¹⁴⁶⁾。わが国でも市販薬の濫用によって、精神科で治療を受けた患者の 8.8%がジフェンヒドラミンを主成分とする市販薬を摂取していたという調査報告もある⁴⁰⁾。したがって、ジフェンヒドラミンは世界的に共通した濫用目的での医薬成分であると考えられる。米国では、ジフェンヒドラミンの濫用背景を調査するために、YouTube にアップロードされた 32 本の体験動画を解析した¹⁴⁷⁾。主な使用動機は、入手しやすさ、手頃な価格または合法性などであった。急性作用として恐怖や不安を惹起するようなサイケデリックな経験が報告されている。体験自体は否定的な感想を述べている一方で、「ハイになりたい」あるいは「怖い経験をしたい」ことが視聴者にとって動機付け要因となっている可能性がある。ソーシャルメディアの利用は、青少年のメンタルヘ

ルスと関連しており、濫用目的で青少年に薬物等の摂取を促す「Challenges」の検索がピークに達した時期は、各物質の摂取量が増加した時期と一致している¹⁴⁸⁾。ジフェンヒドラミンによる死亡例の血中濃度は 0.3-119 $\mu\text{g/mL}$ の範囲と考えられており、カナダでは小児 7 例について、ジフェンヒドラミンの死後血中濃度 0.051-2.6 mg/L 、TikTok™でのチャレンジ動画に参加して死亡した 14 歳の女性では血中濃度で 49,658 ng/ml と報告されている^{46, 149, 150)}。以上のように、国内外においてジフェンヒドラミンの過剰摂取による死亡例を含め健康被害は多数報告され、またソーシャルメディアにおいても情報が氾濫していることから、非常に注意を要する医薬成分であると考えられる。

カフェインは、お茶やコーヒーなどに含まれ、日常的に摂取する機会の多い成分である。カフェイン摂取の一般的な動機としては、集中力や記憶力を高めたり、身体能力を向上させたりすることなどが考えられる。その薬理作用は複雑であるが、古典的なドパミン報酬系への直接的な影響は少ないと考えられている⁷⁹⁾。しかしながら、摂取を中断することで離脱が発生することから、薬物依存に関連する物質であると考えられ注意を要する。また、カフェインの摂取は、服用量や摂取頻度によってさまざまな精神症状や問題行動に関連する。また、精神的な障害を抱えている場合、カフェインの摂取は、より精神・身体的状態を悪化させる恐れがある。米国ケンタッキー州の児童精神科クリニックで行われた調査では、カフェイン飲料の大量摂取は、破壊的行動障害と診断されている青少年（平均年齢 14.01 ± 2.06 歳、132 名）における日常的なタバコの使用、攻撃的行動、注意欠陥・多動性、社会的問題、身体的不調の増加と関連していた¹⁵¹⁾。また、健常の成人または未成年であっても大量に摂取することで、不安障害や気分障害などの精神症状を誘発する。カフェインの急性毒性に至る摂取量は確立されていないが、成人では約 10 g/日と考えられ、これはコーヒー約 100 杯分の消費量に匹敵する¹⁵²⁾。カフェインによる死亡例では、血中濃度が 187 ± 96

mg/L で 80 mg/L 以上では致死量にいたる^{68,69)}。イタリアでは、自殺のためにカフェイン錠剤を意図的に大量摂取して死亡した 31 歳男性の血中濃度は 170 mg/L、スロバキアではカフェインパウダーを摂取して死亡した 26 歳男性の血中濃度は 362 ug/mL と報告されている^{70,153)}。日本では、18 歳男性が自殺企図で、眠気防止薬 60 錠（合計約 6.0 g のカフェインを含有）を摂取し、また別の 22 歳男性は高カフェイン含有錠剤 200 mg/錠（合計 40 g のカフェイン）を摂取し、いずれも急性カフェイン中毒を引き起こしたが、その後回復している^{154,155)}。韓国では、基礎疾患のない 20 歳の女性が、自殺企図で 90 mg、200 mg のカフェイン錠（総量 18g）を摂取し、4 時間後に心停止を起こしたが、12 時間の治療により回復した例がある¹⁵⁶⁾。カフェイン摂取と自殺企図・死亡との関連性を既存文献よりレビューした報告では、24 の研究で意図的摂取による高用量のカフェインと自殺との関連性を見出している¹⁵⁷⁾。以上のように、カフェインは他の精神作用物質と同様、乱用や依存を引き起こす可能性がある。しかしながら、高濃度カフェインを含む飲料や錠剤の形での販売は規制されていない。近年では、自殺の手段としても用いられており、カフェインによる中毒症例の実態も踏まえ、特に錠剤のように簡便に摂取することが可能な形状においては、特に注意を要する医薬成分であると考えられる。

コデイン、ジヒドロコデイン、メチルエフェドリン、プロモバレリル尿素、エフェドリンならびにプソイドエフェドリンにおいては平成 26 年 3 月 10 日に濫用等のおそれのある医薬品として指定されたが、わが国の精神科医療施設における調査では、これらの成分を含有する市販薬の濫用が問題となっている¹⁾。コデインやジヒドロコデインは、医療用麻薬であるモルヒネに代表されるオピオイド系化合物であり、わが国でもコデインリン酸塩水和物やジヒドロコデインリン酸塩として様々な市販薬に配合されている。コデインリン酸塩とジヒドロコデインリン酸塩は、1%までの成分含量では家庭麻薬として麻薬規制を受けず購入や使用が可能

となっている（10%以上配合されたものは医療用麻薬として規制される）。海外では、コデインを成分とする市販薬からデソモルヒネ等に変換し、レクリエーションドラッグとして使用例が増加している^{86,89,90)}。濫用の形態として注意が必要である。コデインやジヒドロコデインは、主に肝臓の CYP2D6 によってモルヒネやジヒドロモルヒネに代謝される。遺伝的に CYP2D6 の活性が過剰な患者（Ultra-rapid Metabolizer）においては、副作用発現の恐れが指摘されている¹⁵⁸⁻¹⁶⁰⁾。メチルエフェドリン、エフェドリンそしてプソイドエフェドリンは覚醒剤原料として、規制を受けている。成分量として 10%以下の製品は、覚醒剤原料としての規制から除外される。これらの成分は、メタンフェタミンやアンフェタミンと類似の作用を示し、ドパミンの遊離、DAT や小胞モノアミントランスポーター（Vesicular monoamine transporter 2, VMAT-2）の阻害作用が報告されている^{102,137,161,162)}。薬理作用として、濫用の恐れは高く、頻脈、不安、吐き気、頭痛、めまい、心筋梗塞のリスク増加、脳卒中または突然死などの潜在的に深刻な副作用を引き起こす。諸外国では、メチルエフェドリン濫用の報告はほとんどない。しかし、エフェドリンやプソイドエフェドリンについては、覚醒剤原料として流通し国際的な問題となっている¹¹¹⁾。プソイドエフェドリンでは、濫用の事例も報告されている¹²³⁾。わが国では平成 23 年に市販薬からプソイドエフェドリンを抽出するなどして、覚醒剤を密造した疑いのある事案が発生している¹⁶³⁾。市販薬は濫用のみならず、規制薬物の密造に関与する恐れがあり、流通を適切にコントロールする必要がある。プロモバレリル尿素においては、慢性ブロム中毒による精神・神経系の副作用が報告されているが、2014 年以降諸外国において濫用の報告は少ない¹⁰⁸⁾。しかし、わが国では、ウット®錠（プロモバレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素、ジフェンヒドラミン配合）など過剰摂取による健康被害は報告されている¹⁰⁵⁾。

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を含む市販薬の濫用は、現在にお

いても公衆衛生上の大きな問題となっていることが確認された。加えて、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、ジフェンヒドラミンそしてカフェインは国内外において、過剰摂取や自殺目的など逸脱した使用が報告されている。また、いずれの成分も定められた用量以上の使用は、薬物依存を生じる恐れがある。引き続き、濫用の実態を注視するとともに、当該成分を含む市販薬の販売方法の検討、若年層においては、薬物乱用防止教育に違法薬物だけではなく、市販薬成分についても加えるなど予防啓発の見直しも必要であると考えられる。

E. 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コデイン、ジヒドロコデイン、メチルエフェドリン、プロモバレリル尿素、エフェドリン、プソイドエフェドリンに加え、デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、アリルイソプロピルアセチル尿素ならびにカフェインは連用により薬物依存を生じる恐れがあり、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、離脱症状があらわれることも確認された。また、海外ではソーシャルメディアを通じて逸脱した使用の情報が広まり注意を要する状況となっている。特に、デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、アリルイソプロピルアセチル尿素ならびにカフェインにおいては、特殊な法規制等はなされておらず、不適切な使用が行われないよう、濫用等のおそれのある医薬品 6 成分と同様に適切な法規制を施す必要があると考えられる。

F. 参考文献

- 1) 松本俊彦, et al., 全国 of 精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査, in 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) 濫用等のおそれのある医薬品の改正について、医薬品・医療機器等安全性情報 No.400, 2023 年 4 月, Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/11125000/001222768.pdf>, (Accessed Feb 10, 2025).
- 6) 谷山紘太郎. NEW 薬理学（田中千賀子ほか編）2002.
- 7) Canning BJ. Central regulation of the cough reflex: therapeutic implications. *Pulm Pharmacol Ther*. 22: 75-81, 2009.
- 8) 亀井淳三：中枢性鎮咳薬の作用機序、日薬理誌, 111, 345-355, 1998.
- 9) Stahl SM. Dextromethorphan/Bupropion: A Novel Oral NMDA (N-methyl-d-aspartate) Receptor Antagonist with Multimodal Activity. *CNS Spectr*. 24:461-466, 2019.
- 10) Antoniou T, Juurlink DN. Dextromethorphan abuse. *CMAJ*. 2014;186(16):E631. doi: 10.1503/cmaj.131676.
- 11) Armstrong C, Kapolowicz MR. Interventional Study of Dextromethorphan Abuse Within the U.S. Military Community in Okinawa, Japan. *Mil Med*. 185:926-929, 2020.
- 12) Burns JM, Boyer EW. Antitussives and substance abuse. *Subst Abuse Rehabil*. 4: 75-82, 2013.

- 13) Siu A, Drachtman R. Dextromethorphan: a review of N-methyl-d-aspartate receptor antagonist in the management of pain. *CNS Drug Rev.* 13: 96-106, 2007.
- 14) Carter LP, Reissig CJ, Johnson MW, Klinedinst MA, Griffiths RR, Mintzer MZ. Acute cognitive effects of high doses of dextromethorphan relative to triazolam in humans. *Drug Alcohol Depend.* 128: 206-213, 2013.
- 15) McCarthy B, Bunn H, Santalucia M, Wilmouth C, Muzyk A, Smith CM. Dextromethorphan-bupropion (Auvelity) for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 21: 609-616, 2023.
- 16) Amaratunga P, Clothier M, Lorenz Lemberg B, Lemberg D. Determination of Dextromethorphan in Oral Fluid by LC-MS-MS. *J Anal Toxicol.* 40: 360-366, 2016.
- 17) Launiainen T, Ojanperä I. Drug concentrations in post-mortem femoral blood compared with therapeutic concentrations in plasma. *Drug Test Anal.* 6: 308-316, 2014.
- 18) Zhang TY, Cho HJ, Lee S, Lee JH, Choi SH, Ryu V, et al. Impairments in water maze learning of aged rats that received dextromethorphan repeatedly during adolescent period. *Psychopharmacology.* 191: 171-179, 2007.
- 19) Boyer EW. Dextromethorphan abuse. *Pediatr Emerg Care.* 20: 858-863, 2004.
- 20) Shimozawa S, Usuda D, Sasaki T, Tsuge S, Sakurai R, Kawai K, et al. High doses of dextromethorphan induced shock and convulsions in a 19-year-old female: A case report. *World J Clin Cases.* 11: 3870-3876, 2023.
- 21) Kumar D, Shinde V, Khurajam S, Puthoor A. Two Cases of Dextromethorphan Overdose Reversed by Naloxone. *Cureus.* 2023;15(2):e34501.
- 22) Seltzer JA, Sheth SK, Friedland S, Foreman E, Toney C, Raviendran R, et al. Life-threatening pediatric dextromethorphan polistirex overdose. *Am J Emerg Med.* 2022;61:233.e1-e2.
- 23) Monks, S., M. Yen, and J. Myers, Bromism: An overlooked and elusive toxidrome from chronic dextromethorphan abuse. *Am J Emerg Med.* 2020. 38(8): p. 1696.e1.
- 24) Zaremba M, Serafin P, Kleczkowska P. Antipsychotic Drugs Efficacy in Dextromethorphan-Induced Psychosis. *Biomedicines.* 2023;11(1).
- 25) Cooper RJ. Over-the-counter medicine abuse - a review of the literature. *J Subst Use.* 18: 82-107, 2013.
- 26) Omoto N, Kanzawa Y, Ishimaru N, Kinami S. Serotonin syndrome after an overdose of over-the-counter medicine containing dextromethorphan. *J Gen Fam Med.* 23: 38-40, 2022.
- 27) Hasuwa K, Inoue N, Tamura S, Terazawa I, Yuui K, Kudo R, et al. An autopsy case of a young man with a single overdose of dextromethorphan. *Leg Med (Tokyo).* 2024; 70: 102470.
- 28) Kuwana T, Kinoshita K, Mizuochi M, Sato J, Chiba N, Saito T, Imai T. Administration of Intravenous Lipid Emulsion for Dextromethorphan Poisoning with Serotonin Syndrome: A Case Report. *J Pers Med.* 2024 Feb 24;14(3):242. doi: 10.3390/jpm14030242.
- 29) Tanaka T, Sato H, Kimura S, Kasai K, Umehara T. An Autopsy Case of Dextromethorphan Poisoning. *J uoeh.* 46: 221-226, 2024.
- 30) Logan BK. Combined dextromethorphan and chlorpheniramine intoxication in impaired drivers. *J Forensic Sci.* 54: 1176-1180, 2009.
- 31) Usami T, Okita K, Shimane T, Matsumoto T. Comparison of patients with benzodiazepine

- receptor agonist-related psychiatric disorders and over-the-counter drug-related psychiatric disorders before and after the COVID-19 pandemic: Changes in psychosocial characteristics and types of abused drugs. *Neuropsychopharmacol Rep*. 44: 437-446, 2024.
- 32) Amaratunga P, Clothier M, Lorenz Lemberg B, Lemberg D. Determination of Dextromethorphan in Oral Fluid by LC-MS-MS. *J Anal Toxicol*. 40: 360-366, 2016.
 - 33) Olives TD, Boley SP, LeRoy JM, Stellpflug SJ. Ten Years of Robotripping: Evidence of Tolerance to Dextromethorphan Hydrobromide in a Long-Term User. *J Med Toxicol*. 15: 192-197, 2019.
 - 34) Benotsch EG, Koester S, Martin AM, Cejka A, Luckman D, Jeffers AJ. Intentional misuse of over-the-counter medications, mental health, and polysubstance use in young adults. *J Community Health*. 39: 688-695, 2014.
 - 35) 矢島孝, うり谷克子, 青木理恵, 鈴木勉, 中原多美雄, 前田まさ樹, 中村和雄, 井上節子, 中村けい二. 中枢神経系抑制剤アリルイソプロピルアセチルウレア(アプロナリド)の薬理作用. *応用薬理*. 11: 693-717, 1976.
 - 36) Deno R, Nakagawa Y, Itoi-Ochi S, Kotobuki Y, Kiyohara E, Wataya-Kaneda M, et al. Fixed drug eruption caused by allylisopropylacetylurea mimicking contact dermatitis of the face. *Contact Dermatitis*. 82: 56-57, 2020.
 - 37) Ishikawa Y, Akashi K, Ueda S, Washio K. A case of fixed drug eruption caused by allylisopropylacetylurea and bromovalerylurea in the same lesion. *Contact Dermatitis*. 2024.
 - 38) Numata Y, Terui T, Sasai S, Sugawara M, Kikuchi K, Tagami H, et al. Non-pigmenting fixed drug eruption caused by allylisopropylacetylurea. *Contact Dermatitis*. 49: 175-179, 2003.
 - 39) JORON GE, DOWNING JB, BENSLEY EH. Fatal poisoning by sedormid (allyl-isopropyl-acetyl urea). *Can Med Assoc J*. 68: 62-63, 1953.
 - 40) 松本俊彦, 宇佐美貴士, 船田大輔, 沖田恭治, 槇野絵里子, 山本泰輔. 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.
 - 41) Department of Health and Aged Care, Australian Government. Apronal (allylisopropylacetylurea), Consultation: Proposed amendments to the Poisons Standard - ACCS, ACMS and joint ACCS/ACMS meetings, June 2022, p26-29, 2022.
 - 42) 堺敏明: 抗ヒスタミン剤塩酸ジフェンヒドラミンの睡眠効果、臨床医薬、1989年、巻:5、号:5、頁:1047-1074
 - 43) 柳沼道郎: 塩酸ジフェンヒドラミン製剤(SD-2)の不眠症に対する臨床効果、医学と薬学、1990年、巻:24、号:3、頁:819-829
 - 44) 上條吉人: 臨床中毒学、医学書院、東京、pp139-144、2023
 - 45) LiverTox: Clinical and Research Information on Drug Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Diphenhydramine. [Updated 2017 Jan 16].
 - 46) Radovanovic D, Meier PJ, Guirguis M, Lorent JP, Kupferschmidt H. Dose-dependent toxicity of diphenhydramine overdose. *Hum Exp Toxicol*. 9: 489-495, 2000.
 - 47) Pellón R, Flores P, Alling K, Witkin JM, Katz JL. Pharmacological analysis of the scratching produced by dopamine D2 agonists in squirrel monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 273: 138-45, 1995

- 48) Benson BE, Farooqi MF, Klein-Schwartz W, Litovitz T, Webb AN, Borys DJ, Lung D, Rutherford Rose S, Aleguas A, Sollee DR, Seifert SA. Diphenhydramine dose-response: a novel approach to determine triage thresholds. *Clin Toxicol (Phila)*.48: 820-831, 2010.
- 49) Pragst F, Herre S, Bakdash A. Poisonings with diphenhydramine--a survey of 68 clinical and 55 death cases. *Forensic Sci Int*. 161:189-97, 2016.
- 50) Mumford GK, Silverman K, & Griffiths RR. Reinforcing, subjective, and performance effects of lorazepam and diphenhydramine in humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*,4: 421–430, 1996.
- 51) Nemanich A, Liebelt E, Sabbatini AK. Increased rates of diphenhydramine overdose, abuse, and misuse in the United States, 2005-2016. *Clin Toxicol (Phila)*. 59: 1002-1008, 2021.
- 52) Darracq MA, Thornton SL. A different challenge with Benadryl: adolescent diphenhydramine ingestions reported to National Poison Database System, 2007-2020. *Clin Toxicol (Phila)*. 60: 851-859, 2022.
- 53) Saran JS, Barbano RL, Schult R, Wiegand TJ, Selioutski O. Chronic diphenhydramine abuse and withdrawal: A diagnostic challenge. *Neurol Clin Pract*. 5: 439-441, 2017.
- 54) Nolen A, Dai T. Diphenhydramine Use Disorder and Complicated Withdrawal in a Palliative Care Patient. *J Palliat Med*. 9: 1279-1282, 2020.
- 55) Cappelletti S, Piacentino D, Sani G, Aromatario M. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Curr Neuropharmacol*. 13: 71-88, 2015.
- 56) Quarta D, Ferré S, Solinas M, You ZB, Hockemeyer J, Popoli P, Goldberg SR. Opposite modulatory roles for adenosine A1 and A2A receptors on glutamate and dopamine release in the shell of the nucleus accumbens. Effects of chronic caffeine exposure. *J Neurochem*. 88: 1151-1158, 2004.
- 57) Tavares C, Sakata RK. Caffeine in the treatment of pain. *Rev Bras Anesthesiol*. 62: 387-401, 2012.
- 58) Konishi M, Kurihara S. Effects of caffeine on intracellular calcium concentrations in frog skeletal muscle fibres. *J Physiol*. 383: 269-283, 1987.
- 59) Chirasani VR, Pasek DA, Meissner G. Structural and functional interactions between the Ca²⁺-, ATP-, and caffeine-binding sites of skeletal muscle ryanodine receptor (RyR1). *J Biol Chem*. 2021 Sep;297(3):101040. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101040.
- 60) Dews PB, Curtis GL, Hanford KJ, O'Brien CP. The frequency of caffeine withdrawal in a population-based survey and in a controlled, blinded experiment. *J Clin Pharmacol*. 39: 1221–1232, 1999.
- 61) Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W. The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. *Nutrients*. 2020 Jul 28;12(8):2259. doi: 10.3390/nu12082259.
- 62) Abdoli F, Davoudi M, Momeni F, Djafari F, Dolatshahi B, Hosseinzadeh S, Aliyaki H, Khalili Z. Estimate the prevalence of daily caffeine consumption, caffeine use disorder, caffeine withdrawal and perceived harm in Iran: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2024 Apr 1;14(1):7644. doi: 10.1038/s41598-024-58496-8.
- 63) Jain S, Srivastava AS, Verma RP, Maggu G. Caffeine addiction: Need for awareness and research and regulatory measures. *Asian J Psychiatr*. 41: 73-75, 2019.
- 64) Budney AJ, Emond JA. Caffeine addiction? Caffeine for youth? Time to act! *Addiction*. 109: 1771-1772, 2014.

- 65) Bae EJ, Kim EB, Choi BR, Won SH, Kim JH, Kim SM, Yoo HJ, Bae SM, Lim MH. The Relationships between Addiction to Highly Caffeinated Drinks, Burnout, and Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Soa Chongsonyon Chongsin Uihak*. 30: 153-160, 2019.
- 66) Kristjansson AL, Lilly CL, Mann MJ, Smith ML, Kogan SM, Layman HM, James JE. Adolescent caffeine use and problematic school behavior: A longitudinal analysis of student survey data and teacher observations. *J Adolesc*. 2024 Jul 25. doi: 10.1002/jad.12383. Epub ahead of print. PMID: 39051139.
- 67) Pulla A, Syed A, Bolisetti V. Patterns of caffeine consumption among medical undergraduates in Secunderabad, Telangana, India. *J Educ Health Promot*. 2024 Jul 29;13:280. doi: 10.4103/jehp.jehp_50_24. PMID: 39310000; PMCID: PMC11414877.
- 68) Jones AW. Review of Caffeine-Related Fatalities along with Postmortem Blood Concentrations in 51 Poisoning Deaths. *J Anal Toxicol*. 41:167-172, 2017.
- 69) Cappelletti S, Piacentino D, Fineschi V, Frati P, Cipolloni L, Aromatario M. Caffeine-Related Deaths: Manner of Deaths and Categories at Risk. *Nutrients*. 2018 May 14;10(5):611. doi: 10.3390/nu10050611.
- 70) Bonsignore A, Sblano S, Pozzi F, Ventura F, Dell'Erba A, Palmiere C. A case of suicide by ingestion of caffeine. *Forensic Sci Med Pathol*. 10: 448-51, 2014.
- 71) Lee CH, George O, Kimbrough A. Chronic voluntary caffeine intake in male Wistar rats reveals individual differences in addiction-like behavior. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020 Apr;191:172880. doi: 10.1016/j.pbb.2020.172880.
- 72) Bernstein GA, Carroll ME, Thuras PD, Cosgrove KP, Roth ME. Caffeine dependence in teenagers. *Drug Alcohol Depend*. 66: 1–6, 2002.
- 73) Griffiths RR, Bigelow GE, Liebson IA. Human coffee drinking: reinforcing and physical dependence producing effects of caffeine. *J Pharmacol Exp Ther*. 239: 416–25, 1986.
- 74) Hughes JR, Oliveto AH, Liguori A, Carpenter J, Howard T. Endorsement of DSM-IV dependence criteria among caffeine users. *Drug Alcohol Depend*. 52: 99–107, 1998.
- 75) Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med*. 327: 1109–1114, 1992.
- 76) Strain EC, Mumford GK, Silverman K, Griffiths RR. Caffeine dependence syndrome. Evidence from case histories and experimental evaluations. *JAMA*. 272: 1043–1048, 1994.
- 77) Jebrini T, Manz K, Koller G, Krause D, Soyka M, Franke AG. Psychiatric Comorbidity and Stress in Medical Students Using Neuroenhancers. *Front Psychiatry*. 2021 Dec 16;12:771126. doi: 10.3389/fpsy.2021.771126.
- 78) Bernstein GA, Carroll ME, Thuras PD, Cosgrove KP, Roth ME. Caffeine dependence in teenagers. *Drug Alcohol Depend*. 66: 1-6, 2002.
- 79) Juliano LM, Evatt DP, Richards BD. Characterization of individuals seeking treatment for caffeine dependence. *Psychology of Addictive Behaviors*. 26, 948-954, 2012.
- 80) Dos Santos MKF, Gavioli EC, Rosa LS, de Paula Soares-Rachetti V, Lobão-Soares B. Craving espresso: the dialectics in classifying caffeine as an abuse drug. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 391: 1301-1318, 2018.
- 81) Derry, S., S.M. Karlin, and R.A. Moore, Single dose oral ibuprofen plus codeine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database*

- Syst Rev, 2015. 2015(2): p. Cd010107.
- 82) Drug Scheduling. Available at: <https://www.dea.gov/drug-information/drug-scheduling>, (Accessed Feb 5, 2025).
 - 83) Ighodaro, E.O., et al., Dynamic changes in prescription opioids from 2006 to 2017 in Texas. *PeerJ*, 2019. 7: p. e8108.
 - 84) Cangadis-Douglass, H., et al., Impact of codeine rescheduling on prescribing of codeine and other opioids: Interrupted time series analyses using Australian general practice data. *Br J Clin Pharmacol*, 2024.
 - 85) The Poisons Standard (the SUSMP). Available at: <https://www.tga.gov.au/how-we-regulate/ingredients-and-scheduling-medicines-and-chemicals/poisons-standard-and-scheduling-medicines-and-chemicals/poisons-standard-susmp>, (Accessed Feb 5, 2025).
 - 86) Kimergård, A., et al., How Resistant to Tampering are Codeine Containing Analgesics on the Market? Assessing the Potential for Opioid Extraction. *Pain Ther*, 5: 187-201, 2016.
 - 87) Codeine linctus to be reclassified to a prescription-only medicine because of risk of abuse and addiction. Available at: <https://www.gov.uk/government/news/codeine-linctus-to-be-reclassified-to-a-prescription-only-medicine-because-of-risk-of-abuse-and-addiction>, (Accessed Feb 5, 2025).
 - 88) Dobbin, M., S. Nielsen, and J.L. Schumann, Commentary on McCoy et al.: More pieces of the mosaic describing outcomes of the Australian up-scheduling of over-the-counter codeine to prescription only. *Addiction*, 117: 687-689, 2022.
 - 89) Roussin, A., et al., Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *PLoS One*, 2013. 8(10): p. e76499.
 - 90) Šutovská, M., et al., Chemical characteristics and significant antitussive effect of the *Erigeron canadensis* polyphenolic polysaccharide-protein complex. *J Ethnopharmacol*, 2022. 284: p. 114754.
 - 91) Seth, P., et al., Quantifying the Epidemic of Prescription Opioid Overdose Deaths. *Am J Public Health*, 108: 500-502, 2018.
 - 92) Donnelly, K.J., et al., Glomus tumour of the elbow: an unusual cause of intestinal perforation. *Ulster Med J*, 83: 178-179, 2014.
 - 93) Vandenbosch, M., et al., Postmortem Analysis of Opioids and Metabolites in Skeletal Tissue. *J Anal Toxicol*, 46: 783-790, 2022.
 - 94) Blackwood, C.A., et al., Molecular Adaptations in the Rat Dorsal Striatum and Hippocampus Following Abstinence-Induced Incubation of Drug Seeking After Escalated Oxycodone Self-Administration. *Mol Neurobiol*, 56: 3603-3615, 2019.
 - 95) Qiu, Y.W., et al., Intrinsic brain network abnormalities in codeine-containing cough syrup-dependent male individuals revealed in resting-state fMRI. *J Magn Reson Imaging*, 45: 177-186, 2017.
 - 96) Cao, Z., et al., Alterations in brain metabolism and function following administration of low-dose codeine phosphate: (1)H-magnetic resonance spectroscopy and resting-state functional magnetic resonance imaging studies. *Exp Ther Med*, 12: 619-626, 2016.
 - 97) Suzuki, T., Y. Masukawa, and M. Misawa, Drug interactions in the reinforcing effects of over-the-counter cough syrups. *Psychopharmacology (Berl)*, 102: 438-442, 1990.
 - 98) Over-the-counter painkillers containing codeine or dihydrocodeine. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/over-the-counter-painkillers-containing-codeine-or-dihydrocodeine>, (Accessed Feb 5, 2025).

- 99) Schmidt H, Vormfelde Sv, Klinder K, Gundert-Remy U, Gleiter CH, Skopp G, Aderjan R, Fuhr U., Affinities of dihydrocodeine and its metabolites to opioid receptors. *Pharmacol Toxicol*, 91: 57-63, 2002.
- 100) Klinder K, Skopp G, Mattern R, Aderjan R. The detection of dihydrocodeine and its main metabolites in cases of fatal overdose. *Int J Legal Med*, 112: 155-158, 1999.
- 101) Takei S, Kinoshita H, Jamal M, Kumihashi M, Yamashita T, Tanaka E, Kawahara S, Abe H, Miyatake N, Kimura S. An autopsy case of BRONTM overdose with multiple drug ingestion. *Leg Med (Tokyo)*. 2023 Sep;64:102294. doi: 10.1016/j.legalmed.2023.102294.
- 102) Nogami T, Arakawa R, Sakayori T, Ikeda Y, Okubo Y, Tateno A. Effect of DL-Methylephedrine on Dopamine Transporter Using Positron Emission Tomography With [¹⁸F]FE-PE2I. *Front Psychiatry*. 2022 May 31;13:799319. doi: 10.3389/fpsyt.2022.799319.
- 103) Suzuki M, Higashi H, Ikeda S, Yamaguchi O. Methylephedrine-induced heart failure in a habitual user of paediatric cough syrup: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 4: 1-4, 2020.
- 104) Kunieda T, Imai K, Mori T, Izumoto H, Takabatake N, Yamamoto S. [Ischemic stroke in a young patient with methylephedrine addiction: a case report]. *Rinsho Shinkeigaku*. 46: 274-277, 2006.
- 105) 井原勇太郎, 檜沢一興, 江崎幹宏: 内視鏡的除去により救命できたブロムワレリル尿素による急性薬物中毒の 1 例. *日本消化器内視鏡学会雑誌*, 58, 2294-2295, 2016.
- 106) 渡辺 圭, 近藤 匡慶, 安 武夫, 久野 将宗, 矢島 領, 長野 慎彦, 菅谷 量俊, 高瀬 久光: 市販薬ウット®錠の大量服用により長期血中残存を認めた急性ブロモバレリル尿素中毒の 1 例. *日本臨床救急医学会雑誌*, 27, 552-555, 2024.
- 107) Biyajima M, Satoh S, Morikawa T, Morita Y, Watanabe R, Matsui D, Konno M, Morimoto N, Yatsu Y, Hirasaki A, Yahikozawa H. Bromisoval-induced bromism with status epilepticus mimicking Wernicke's encephalopathy: report of two cases. *BMC Neurol*. 2022 May 16;22(1):181. doi: 10.1186/s12883-022-02712-3.
- 108) Makio Y, Harada T, Yamasato K, Nakanishi T, Nakai M. Chronic Bromine Intoxication Complicated with Fanconi Syndrome. *Intern Med*. 2024 Dec 15;63(24):3395-3399. doi: 10.2169/internalmedicine.3128-23. Epub 2024 May 2. PMID: 38692916.
- 109) 橋田英俊, et al., 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*, 38, 700-703, 2001.
- 110) 反町吉秀: 日本における 1950-60 年代の催眠剤による自殺とアクセス制限の関連 (第 2 報) 自殺手段として用いられたブロムワレリル尿素系催眠剤について. *日本セーフティプロモーション学会誌*, 12, 35-40, 2019.
- 111) United States Department of State Bureau for International Narcotics and Law Enforcement Affairs International Narcotics Control Strategy Report, Volume 1: Drug and Chemical Control, March 2023. U.S. DEPARTMENT of STATE.
- 112) Yu WN, Wang LH, Cheng HW. Regulatory analysis on the medical use of ephedrine-related products in Taiwan. *J Food Drug Anal*. 26: 481-486, 2018.
- 113) Kim KY, Oh JE. Evaluation of pharmaceutical abuse and illicit drug use in South Korea by wastewater-based epidemiology. *J Hazard Mater*. 2020 Sep 5;396:122622. doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.122622. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32388180.
- 114) Wen S, Liao T. Ephedrine causes liver toxicity in SD rats via oxidative stress and inflammatory responses. *Hum Exp Toxicol*.: 16-24, 2021.

- 115) Duan S, Xie L, Zheng L, Huang J, Guo R, Sun Z, Xie Y, Lv J, Lin Z, Ma S. Long-term exposure to ephedrine leads to neurotoxicity and neurobehavioral disorders accompanied by up-regulation of CRF in prefrontal cortex and hippocampus in rhesus macaques. *Behav Brain Res.* 2020 Sep 1;393:112796. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112796. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32634541.
- 116) Duan S, Ma Y, Xie L, Zheng L, Huang J, Guo R, Sun Z, Xie Y, Lv J, Lin Z, Ma S. Effects of Chronic Ephedrine Toxicity on Functional Connections, Cell Apoptosis, and CREB-Related Proteins in the Prefrontal Cortex of Rhesus Monkeys. *Neurotox Res.* 37: 602-615, 2020.
- 117) Dusitkasem S, Herndon BH, Somjit M, Stahl DL, Bitticker E, Coffman JC. Comparison of Phenylephrine and Ephedrine in Treatment of Spinal-Induced Hypotension in High-Risk Pregnancies: A Narrative Review. *Front Med (Lausanne).* 2017 Jan 20;4:2. doi: 10.3389/fmed.2017.00002. PMID: 28164084.
- 118) Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 343: 1833-1838, 2000.
- 119) Hackman RM, Havel PJ, Schwartz HJ, Rutledge JC, Watnik MR, Noceti EM, Stohs SJ, Stern JS, Keen CL. Multinutrient supplement containing ephedra and caffeine causes weight loss and improves metabolic risk factors in obese women: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 30: 1545-56, 2006.
- 120) Mund RA, Frishman WH. Brown adipose tissue thermogenesis: β 3-adrenoreceptors as a potential target for the treatment of obesity in humans. *Cardiol Rev.* 21: 265-269, 2013.
- 121) Andrews R, Chawla P, Brown DL. Cardiovascular effects of ephedra alkaloids: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis.* 47: 217-25, 2005.
- 122) Casella M, Dello Russo A, Izzo G, Pieroni M, Andreini D, Russo E, Colombo D, Bologna F, Bolognese L, Zeppilli P, Tondo C. Ventricular arrhythmias induced by long-term use of ephedrine in two competitive athletes. *Heart Vessels.* 30: 280-283, 2015.
- 123) Głowacka K, Wiela-Hojeńska A. Pseudoephedrine-Benefits and Risks. *Int J Mol Sci.* 2021 May 13;22(10):5146. doi: 10.3390/ijms22105146. PMID: 34067981.
- 124) Alevizos B. Dependence and chronic psychosis with D-nor-pseudoephedrine. *Eur Psychiatry.* 18:423-425, 2003.
- 125) Brzezczko AW, Leech R, Stark JG. The advent of a new pseudoephedrine product to combat methamphetamine abuse. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 39: 284-90, 2013.
- 126) Dharani S, Barakh Ali SF, Afroz H, Mohamed EM, Cook P, Khan MA, Rahman Z. Development of Methamphetamine Abuse-Deterrent Formulations Using Sucrose Acetate Isobutyrate. *J Pharm Sci.* 109: 1338-1346, 2020.
- 127) Brookfield S, Gartner C. The impact of pseudoephedrine regulation at Australian pharmacies through Project Stop: A narrative review. *Drug Alcohol Rev.* 43: 325-342, 2024.
- 128) Hulme S, Hughes CE, Nielsen S. What factors contributed to the misconduct of health practitioners? An analysis of Australian cases involving the diversion and supply of pharmaceutical drugs for non-medical use between 2010 and 2016. *Drug Alcohol Rev.* 38: 366-376, 2019.
- 129) Li KX, Loshak H. Treatment for Methamphetamine Addiction: A Review of Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jul 2. PMID: 31536180.

- 130) Pseudoephedrine (Monograph): available at: <https://www.drugs.com/monograph/pseudoephedrine.html>, (Accessed Feb 5, 2025).
- 131) Summary of Product Characteristics Sudafed. Available at: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, (Accessed Feb 5, 2025).
- 132) Kajornchaikul P, Thantiworasit P, Klaewsongkram J. Pseudoephedrine-induced Fixed Drug Eruption in a Scuba Diver With Recurrent Palmoplantar Exfoliation. *J Prev Med Public Health*. 57: 595-599, 2024.
- 133) İsmailoğlu S, Yetkin MF, Erdogan F, Delibas E, Aksu M, Ersoy AÖ. Pseudoephedrine-induced nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 20: 739-40, 2011.
- 134) Aziz M, Pervez A, Fatima R, Bansal A. Pseudoephedrine Induced Ischemic Colitis: A Case Report and Review of Literature. *Case Rep Gastrointest Med*. 2018 Jun 28;2018:8761314. doi: 10.1155/2018/8761314. PMID: 30050703.
- 135) Piątek A., Koziarska-Rościszewska M., Zawilska J.B. Recreational use of over-the-counter drugs: The doping of the brain. *Alcohol. Drug Addict*. 28: 65–77, 2015.
- 136) Krizevski R, Bar E, Shalit O, Sitrit Y, Ben-Shabat S, Lewinsohn E. Composition and stereochemistry of ephedrine alkaloids accumulation in *Ephedra sinica* Stapf. *Phytochemistry*. 71(8-9): 895-903, 2010.
- 137) Sakayori T, Ikeda Y, Arakawa R, Nogami T, Tateno A. A randomized placebo controlled trial demonstrates the effect of dl-methylephedrine on brain functions is weaker than that of pseudoephedrine. *Sci Rep*. 2024 Sep 5;14(1):20793. doi: 10.1038/s41598-024-71851-z. PMID: 39242643.
- 138) Martinak B, Bolis RA, Black JR, Fargason RE, Birur B. Dextromethorphan in Cough Syrup: The Poor Man's Psychosis. *Psychopharmacol Bull*. 47: 59-63, 2017.
- 139) Consumer Healthcare Products Association – CHPA: Preventing Dextromethorphan Abuse. Available at: <https://www.chpa.org/about-consumer-healthcare/activities-initiatives/preventing-dextromethorphan-abuse>, (Accessed Feb 5, 2025).
- 140) Rengarajan A, Mullins ME. How often do false-positive phencyclidine urine screens occur with use of common medications? *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Jul;51(6):493-6. doi: 10.3109/15563650.2013.801982.
- 141) Silva AR, Dinis-Oliveira RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dextromethorphan: clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev*. 52: 258-282, 2020.
- 142) Logan BK, Goldfogel G, Hamilton R, Kuhlman J. Five deaths resulting from abuse of dextromethorphan sold over the internet. *J Anal Toxicol*. 33: 99-10, 2009.
- 143) McGovern T, Wright I. PURPURA HAEMORRHAGICA FOLLOWING USE OF SEDORMID: TWO ATTACKS IN ONE PERSON. *JAMA*. 112: 1687–1688, 1939.
- 144) JORON GE, DOWNING JB, BENSLEY EH. Fatal poisoning by sedormid (allyl-isopropyl-acetyl urea). *Can Med Assoc J*. 68: 62-63, 1953.
- 145) Zimmerman JT, Schreiber SJ, Huddle LN. Case Report of Lethal Concentrations of the Over-the-Counter Sleep Aids Diphenhydramine and Melatonin. *Am J Forensic Med Pathol*. 44: 227–30, 2023.
- 146) Farah R, Rege SV, Cole RJ, Holstege CP. Suspected Suicide Attempts by Self-Poisoning Among Persons Aged 10-19 Years During the COVID-19 Pandemic - United States, 2020-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 72: 426-430, 2023.
- 147) Dourron HM, Copes H, Vedre-Kyanam A, Reyes DD, Gossage M, Sweat NW, Hendricks PS. A Qualitative Analysis of First-Hand Accounts of Diphenhydramine Misuse

- Available on YouTube. *J Psychoactive Drugs*. 56: 648-656, 2024.
- 148) Marshall RD, Bailey J, Lin A, Sheridan DC, Hendrickson RG, Hughes A, Horowitz BZ. Impact of social media "challenges" on poison center case volume for intentional ingestions among school-aged children: an observational study. *Clin Toxicol (Phila)*. 62: 183-189, 2024.
 - 149) Wallage HR, Elliot M. Postmortem diphenhydramine blood concentrations in children. *J Anal Toxicol*. 49: 129-133, 2025.
 - 150) Elkhazeen A, Poulos C, Zhang X, Cavanaugh J, Cain M. A TikTok™ "Benadryl Challenge" death-A case report and review of the literature. *J Forensic Sci*. 68: 339-342, 2023.
 - 151) Martin CA, Cook C, Woodring JH, Burkhardt G, Guenther G, Omar HA, Kelly TH. Caffeine use: association with nicotine use, aggression, and other psychopathology in psychiatric and pediatric outpatient adolescents. *ScientificWorldJournal*. 8: 512-516, 2008.
 - 152) Greden JF. Anxiety or caffeinism: a diagnostic dilemma. *Am J Psychiatry*. 131: 1089-1092, 1974.
 - 153) Sidlo J, Sikuta J, Sidlova H, Niznansky L. Suicides by ingestion of pure caffeine powder. New challenge for public health? *Neuro Endocrinol Lett*. 2019 Oct 8;40(Suppl1):11-16. Epub ahead of print. PMID: 31785221.
 - 154) Kitano T, Okajima M, Sato K, Noda T, Taniguchi T. Suicidal attempt with caffeine overdose treated with dexmedetomidine: a case report. *J Med Case Rep*. 2021 Jan 16;15(1):11. doi: 10.1186/s13256-020-02611-6. PMID: 33451341.-663
 - 155) Mitsui D, Kamijo Y, Yoshino T, Hanazawa T, Yoshizawa T, Iwase F. Severe caffeine poisoning treated with intermittent hemodialysis under circulatory support. *Am J Emerg Med*. 2024 Feb;76:270.e5-270.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2023.12.014. Epub 2023 Dec 12. PMID: 38129271.
 - 156) Han K, You KM, Jung JH. A case of refractory ventricular fibrillation after caffeine poisoning successfully treated by supportive care. *Toxicol Rep*. 2022 Aug 28;9:1710-1712. doi: 10.1016/j.toxrep.2022.07.014. PMID: 36561958.
 - 157) Silva AC, de Oliveira Ribeiro NP, de Mello Schier AR, Pereira VM, Vilarim MM, Pessoa TM, Arias-Carrión O, Machado S, Nardi AE. Caffeine and suicide: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 13: 937-44, 2014.
 - 158) Schmidt H, Vormfelde Sv, Klinder K, Gundert-Remy U, Gleiter CH, Skopp G, Aderjan R, Fuhr U. Affinities of dihydrocodeine and its metabolites to opioid receptors. *Pharmacol Toxicol*. 91: 57-63, 2002.
 - 159) Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med*. 361: 827-828, 2009.
 - 160) Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, Carleton B, Hayden MR, Madadi P, Koren G. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1343-7. doi: 10.1542/peds.2011-2538. Epub 2012 Apr 9. PMID: 22492761.
 - 161) Bowyer JF, Newport GD, Slikker W Jr, Gough B, Ferguson SA, Tor-Agbidye J. An evaluation of l-ephedrine neurotoxicity with respect to hyperthermia and caudate/putamen microdialysate levels of ephedrine, dopamine, serotonin, and glutamate. *Toxicol Sci*. 133-42, 2000.
 - 162) Ellis JD, German CL, Birdsall E, Hanson JE, Crosby MA, Rowley SD, Sawada NA, West JN, Hanson GR, Fleckenstein AE. Ephedrine decreases vesicular monoamine transporter-2 function. *Synapse*. 65: 449-51, 2011.

163) プソイドエフェドリン塩酸塩等を含有する一般用医薬品の販売時における購入理由の確認等について, Available at: https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb7218&dataType=1&pageNo=1, 薬食監麻発0513 第1号, 平成23年5月13日, (Accessed Feb 5, 2025).

G. 研究発表

1. 論文発表 (原著・総説・書籍)

- 1) Ishii K, Okita K. Potential effect of ketamine in treatment for dextromethorphan use disorder exploding in Japanese young population. Asian J Psychiatr. 99:104164, 2024.

2. 学会発表

- 1) 石井香織, 沖田恭治, 齊藤友美, 吉澤一巳, 松本俊彦、処方薬及び市販薬使用障害患者背景の縦断的調査研究(第1報)、2024年度アルコール・薬物依存関連学会 合同学術総会、東京、2024年9月、ポスター発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

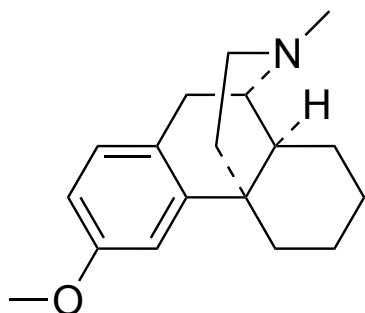
なし

3. その他

なし

参考資料1

デキストロメトルファン dextromethorphan



構造式

効果・効能

下記疾患に伴う咳嗽

- ① 感冒、急性気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺炎、肺結核、上気道炎（咽喉頭炎、鼻カタル）
- ② 気管支造影術および気管支鏡検査時の咳嗽

主な含有製品

メジコン®せき止め錠Pro、15 mg/1錠（シオノギヘルスケア株式会社）

エスエスブロン®液L、2 mg/1mL（エスエス製薬株式会社）

新コンタック®かぜ総合、12 mg/1カプセル（Haleonジャパン株式会社）

薬理学的特徴

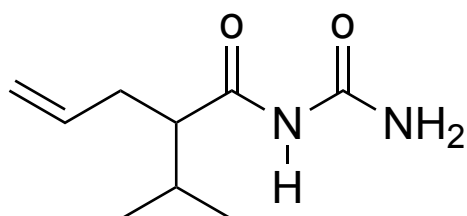
1. 非競合性N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体アンタゴニスト作用
2. シグマ-1受容体アゴニスト作用
3. セロトニン再取り込み阻害作用
4. ノルアドレナリン再取り込み阻害作用
5. $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体（nACh）拮抗作用
6. μ オピオイド受容体アゴニスト作用
7. レボメトルファンのエナンチオマー
8. 活性代謝物デキストロファンがCYP2D6より生成される

過剰摂取による致死量^{11, 142)}

死亡時の血中濃度は、1.61 μ g/mL（30代女性）、950～3,230 μ g/mL（17～19歳男性）と報告されている

参考資料2

アリルイソプロピルアセチル尿素 allylisopropylacetylurea



効果・効能

- ① 痛みに伴う不安、不快感、恐怖心等の疼痛反応を除去
- ② 鎮痛薬の作用を増強

構造式

主な含有製品

ウット®、50 mg/1錠（伊丹製薬株式会社）

セデス・ハイ®、75 mg/1錠（シオノギヘルスケア株式会社）

ロキソニン®Sプレミアム、30 mg/1錠（第一三共ヘルスケア株式会社）

イブ®A錠、30 mg/1錠（エスエス製薬株式会社）

薬理学的特徴

1. バルビツール酸様構造を有することから類似の作用が誘発される可能性が指摘

過剰摂取による致死量

ヒトにおいて明確な濃度は不明

ラットでは、経口投与のLD₅₀が1,050 mg/kgと報告

マウスでは、経口投与のLD₅₀が1,220 mg/kgと報告

犬では、経口投与のLDLoが300 mg/kgと報告

うさぎでは、経口投与のLDLoが1,250 mg/kgと報告

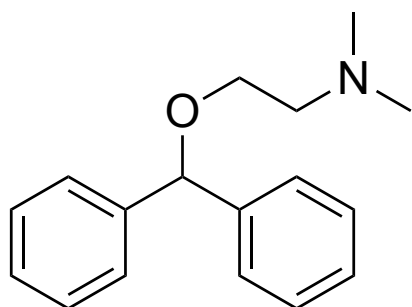
モルモットでは、経口投与のLDLoが600 mg/kgと報告

参考

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10715#section=Toxicity>

参考資料3

ジフェンヒドラミン diphenhydramine



構造式

効果・効能

- ① 蕁麻疹、皮膚炎、枯草熱、アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、急性鼻炎、春季カタルに伴うそう痒

主な含有製品

レスタミン®コーワ糖衣錠、10 mg/1錠（興和株式会社）

ドリエル®、25 mg/1錠（エスエス製薬株式会社）

ウット®、8.3 mg/1錠（伊丹製薬株式会社）

薬理学的特徴

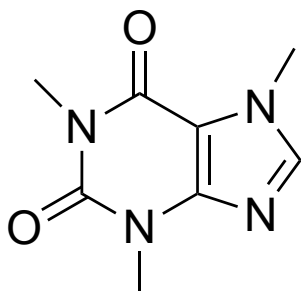
1. ヒスタミンH₁受容体アンタゴニスト作用
2. ムスカリン受容体アンタゴニスト作用
3. 抗コリン作用
4. ドパミンD₂受容体アンタゴニスト作用

過剰摂取による致死量^{46, 149, 150)}

死亡時の血中濃度は0.3-119 $\mu\text{g/mL}$ （55症例）、血中濃度0.051-2.6 mg/L（7症例）および49,658 ng/mL（14歳女性）と報告されている

参考資料4

カフェイン caffeine



構造式

効果・効能

- ① 眠気防止、倦怠感の除去
- ② 血管拡張性、脳圧亢進性頭痛
- ③ 中枢興奮作用
- ④ 利尿作用

主な含有製品(カフェイン含有量)

エスエスブロン®錠、7.5 mg/1錠 (エスエス製薬株式会社)

パブロンゴールド®A錠、8.3 mg/1錠 (大正製薬株式会社)

ナロンエース®T、25 mg/1錠 (大正製薬株式会社)

イブ®A錠、40 mg/1錠 (エスエス製薬株式会社)

トニン®咳どめ液D、1.1 mg/mL (佐藤製薬株式会社)

エスタロンモカ®、100 mg/1錠 (エスエス製薬株式会社)

薬理学的特徴

1. 非選択的ホスホジエステラーゼ阻害作用
2. アデノシンA₁及びA_{2A}受容体アンタゴニスト作用
3. リアノジン受容体アゴニスト作用

過剰摂取による致死量^{69, 70, 153)}

80 mg/L以上は致死量と考えられている

死亡時の血中濃度は170 mg/mL (31歳男性)、血中濃度362 μg/L (26歳男性) と報告されている