

うつ病の効能削除の提案と流通管理について  
(ノバルティスファーマ (株) 提出資料)

## 目次

1	要約	1
1.1	うつの効能削除について	1
1.2	流通管理	1
1.3	厚生労働省への要望事項	2
2	リタリンの抗うつ薬として役割について	3
2.1	リタリンの位置付けについて	3
2.1.1	リタリンについて	3
2.1.2	うつ病の一般的治療法について	3
2.1.3	抗うつ薬の一覧表	7
2.1.4	治療アルゴリズムにおけるリタリンの位置付けについて	9
2.2	がん患者のうつへの使用について	11
2.2.1	WHO 及び関連学会における勧告	11
2.2.2	がん患者のうつ又は関連する症状に関する文献評価	12
2.2.3	がん患者のうつへの使用に関する考察	13
3	流通管理	14
3.1	これまでの対応について	14
3.2	うつの効能削除後の対応について	14
3.2.1	有識者からなる第三者委員会の設置	14
3.2.2	販売の限定	15
3.2.3	保険薬局における調剤時の確認と対応	15
3.2.4	今後のスケジュール	15
4	乱用問題	17
4.1	新聞報道（日経テレコン 21 で検索）	17
4.2	インターネットサイト	18
5	文献要約集	20

添付資料：リタリン錠「チバ」及び1%リタリン散「チバ」の添付文書（2007年9月改訂（第8版））

## 1 要約

### 1.1 うつの効能削除について

SSRI や SNRI 等の新薬の登場によって国内でのうつ病治療の選択肢が欧米並みに増加した現状では、本剤のうつ病治療における役割は終えたと考えられることから、うつの効能を削除することが現時点では適切と判断した。

うつの効能削除に当たって、一律に推奨される代替治療方法がある訳ではないが、患者個々の状態に基づく治療指針の再構築によって、複数の抗うつ薬の投与や修正型電気痙攣法など、患者の症状に合わせて適切な治療方法を選択することが可能と考える。国内においても、既に海外と同様に異なる作用機序の薬剤が上市され、新たな薬剤を用いた治療方法が定着してきている現状から、本剤の代替療法を設定できるものと考えている。

末期がん患者での本剤の使用に関しても、うつ症状、倦怠感、オピオイドの副作用である眠気への対処に関して医療ニーズがあることは理解しているが、大半の場合においては本剤の効能・効果（抗うつ薬で効果の不十分な難治性うつ病、遷延性うつ病に対する抗うつ薬との併用）の範囲外で使用されていると考えられる。また、有効性のエビデンスが不十分であるため、既存の成績のみでは、がん患者に対する新たな効能の取得は困難と考えている。

うつの効能削除によって、本剤の効能はナルコレプシーのみになる。一方、本剤の不適正使用及び乱用は社会問題化しており、悪意を持った者による悪用を完全に排除することは困難であるが、うつの効能削除による副次的な効果として、虚偽によって本剤を不正入手している者や、医師や医療機関、薬局を限定して流通を管理することにより不正な処方箋によって本剤を入手している者を制限できると考えられる。

### 1.2 流通管理

以下の基本方針で本剤の流通管理を強化する。今後、規制当局の指導及び関連学会の協力を得ながら、詳細について検討を進め、早急に具体化を図る。

- 関係学会等の有識者からなる第三者委員会を設置
- 上記第三者委員会で、医師、医療機関、薬局ごとに適正使用がなされるか否かを検討し、リスト化
- 納入は上記リストに掲載されている医療機関及び薬局に限定
- 保険薬局は、上記リストに掲載された医師の処方箋にのみ調剤を行い、リストに掲載されていない場合は調剤せずに弊社に連絡

### 1.3 厚生労働省への要望事項

- 向精神薬の不適正使用に関する取締り強化  
弊社は流通を管理するが、規制当局においても具体的な対応を要望する。
- ナルコレプシーの診断に必要な検査（MSLT）の保険収載について  
医療機関を限定する基準として、ナルコレプシーの診断に必要とされる MSLT を実施可能な医療機関について検討しているので、本検査法の保険収載を要望する。

## 2 リタリンの抗うつ薬として役割について

### 2.1 リタリンの位置付けについて

#### 2.1.1 リタリンについて

リタリンは、中枢神経興奮作用を有するメチルフェニデート（methylphenidate）塩酸塩の製剤で、1954年にドイツで初めて発売され、国内では1958年以来市販されている。

現行の効能又は効果は、ナルコレプシー、抗うつ薬で効果の不十分な難治性うつ病、遷延性うつ病に対する抗うつ薬との併用であるが、小児の注意欠陥多動性症候群（ADHD：海外では効能として認められている。国内でも他社よりメチルフェニデートの徐放錠が近く承認される予定である）や、後述するがん患者のうつ症状、倦怠感、オピオイドによる眠気に対しても適応外で使用されている実態がある。

本剤の主な作用は、中枢神経系のドーパミン作動性ニューロンの神経終末でのドーパミン取り込み阻害による神経伝達促進である。中脳綿状体の黒質と中脳腹側被蓋野のドーパミン・ニューロンは、主に大脳基底核と前頭皮質に投射し、覚醒、特に行動覚醒の維持する役割を果たしている（高橋康郎：JJSHP 30(12)1397-1402/(1994.12)）。

#### 2.1.2 うつ病の一般的治療法について

最初に、うつ病の一般的治療法に関して「今日の治療薬 2007年版（南江堂）」での記載に基づいて説明する。

うつ病は、世界保健機関（WHO）によると、2020年にはすべての疾患の中で最も経済的打撃を与えると予想されている。

##### 2.1.2.1 抗うつ薬の種類と特徴

抗うつ薬の薬理作用は、以下の図に示すとおりである。主にモノアミンであるセロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンの神経伝達物質のシナプス前部のトランスポーターの再取り込み阻害によって効果が発現するとされている。最初に登場したイミプラミン（トフラニール）は、その構造から三環系抗うつ薬（TCA）と呼ばれ、類似の薬物が多数合成された。しかし、その抗コリン作用、抗 $\alpha_1$ 作用、また過量服薬での危険性により患者のQOLに影響を及ぼすために、四環系抗うつ薬を経て選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI：selective serotonin reuptake inhibitor）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI：serotonin noradrenaline reuptake inhibitor）が誕生した。

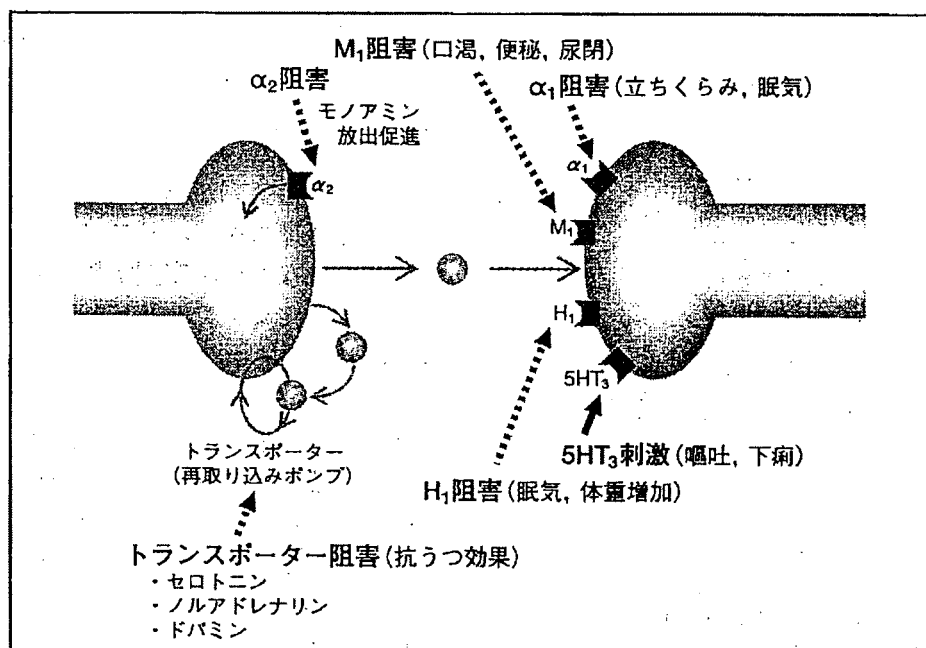


図 抗うつ薬の薬理作用

### 三環系・四環系抗うつ薬

シナプス前部のセロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを両方とも阻害するが、その他にもシナプス後部のヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体、ムスカリン性アセチルコリン M<sub>1</sub> 受容体、アドレナリン性 α<sub>1</sub> 受容体なども遮断することにより、薬理メカニズムに関連した副作用が多い。

### SSRI

過量服薬しても比較的安全で、かつ、治療領域が広いことから第一選択薬として用いられているが、その効果は三環系抗うつ薬を上回らず、重症例には適さない。

### SNRI

セロトニンとノルアドレナリンの双方に作用するため、SSRI の効果に意欲向上が加わり、より広い治療領域が期待できる。また慢性疼痛において脊髄の疼痛路でノルアドレナリンが低下していることから、ノルアドレナリンを活性化させて疼痛に作用することも知られ、注目されている。

## その他の抗うつ薬

トラゾドン（デジレル，レスリン）はセロトニン 2 受容体拮抗・再取り込み阻害薬（SARI:serotonin 2 antagonist and reuptake inhibitor）といわれ，三環系とも四環系抗うつ薬とも異なる薬である。三環系にみられる抗コリン作用がなく，不安，焦燥，睡眠障害の強いうつ病，ときにせん妄にも有効とされている。

表 各抗うつ薬の特徴

分類	特徴	効果	副作用	問題点
三環系	・効果は強いが，副作用が多い	・強力な抗うつ効果	・抗コリン，抗 $\alpha_1$ ，キニジン様作用等強い	・QOL に問題となりうる ・過量服薬にて致死的となりうる
四環系	・三環系をいくらかマイルドに	・マイルドな抗うつ効果 ・一部の薬は催眠効果にすぐれる	・三環系よりマイルド，眠気	・抗うつ効果に物足りなさがある
SSRI	・選択的にセロトニンに働く ・抗コリン，抗 $\alpha_1$ 作用弱い	・マイルドな抗うつ効果 ・強迫，衝動，過食などにも効果	・嘔気，下痢，性機能障害	・意欲にあまり効かず CYP を阻害するため相互作用に注意 ・若年層への投与は慎重に
SNRI	・セロトニンとノルアドレナリンに働く ・抗コリン，抗 $\alpha_1$ 作用弱い	・マイルドな抗うつ効果 ・SSRI よりも意欲に効果	・血圧上昇，頻脈，頭痛，尿閉	・循環器疾患には投与を慎重にする必要あり

## 精神刺激薬

主な作用機序はドパミンやアドレナリンの再取り込み阻害や放出促進である。メチルフェニデート（リタリン），ペモリン（ベタナミン）がナルコレプシーや周期性傾眠症，注意欠陥多動性障害（ADHD）に使用されている。メチルフェニデートは国内だけで難治性・遷延性うつ病の効能を有し，この使用については批判もある。米国では ADHD の小児に汎用されている。精神依存症や幻覚を起こすことがあるため注意を要し，夜の不眠にも注意する必要がある。

### 2.1.2.2 抗うつ薬の使用法

うつ病の治療では，病気の性質，治療の見通しなどをできるだけ分かりやすく説明する必要がある。抗うつ薬による治療は，基本的には単独で開始するが，効果発現に 2 週間程度かかるため不安や焦燥感があれば抗不安薬を，不眠があれば睡眠薬を併用した方が治療継続からの脱落が少ないといわれている。焦燥が強く，希死念慮が認められる場合は抗精神病薬を少量併用することもある。薬剤は少量から漸増し，効果に用量依存性がみられるため，副作用に気をつけながら最大量まで増量後，症状の改善をみるまで持続投与し，改善の程度によって漸減する。

第一選択薬が有効とされる割合は全体の 60～70%とされているので、6～8 週投与しても効果がない場合は、他薬への切り替えや作用機序の異なる薬剤との併用を考慮する。

他薬切り替えに際しては、急な投与中止により離脱症状が出る可能性があるため、前薬の中止にあたっては用量の漸減を考慮する。なお、増強療法として抗うつ薬にリチウムや甲状腺ホルモン剤（チラージン S 錠）、最近では非定型抗精神病薬などを併用することもあるが、相互作用に注意する必要がある。

### 2.1.2.3 難治性うつ病の治療（今日の治療指針 2007 年版 Vol.49 医学書院から）

うつ病の多くは、抗うつ薬を中心とした精神科治療に反応しやすく、数ヶ月でほぼ寛解に至る。ここでは、このような「典型的な治療に反応性を示さないうつ病」を指して難治性うつ病と定義し、その治療対策を示す。難治性うつ病は、次の 2 つに区別できる。①有害作用のために現在使用中の抗うつ薬が十分量かつ十分な期間服用できないために抗うつ薬本来の治療効果が現れない場合、②十分量の抗うつ薬を十分期間投与しているにもかかわらず、期待した反応が現れないか十分でない場合である。

#### A. 副作用のため抗うつ薬の増量が困難な場合

起立性低血圧、心臓の伝導障害などの心循環系の副作用、口渇・便秘・尿閉などの抗コリン作用、眠気・だるさ・ふらつき、などが問題となる。これらの有害作用は三環系抗うつ薬に多く、患者側の特徴としては高齢者、身体疾患の合併症をもつ患者、不安や心気傾向の強い患者に多い。今日では、SSRI や SNRI が使用できるようになり、これらの副作用はかなり軽減された。一方で、SSRI や SNRI の増量を妨げる副作用には、嘔吐や悪心などの消化器症状、眠気・だるさがある。副作用プロファイルの異なる抗うつ薬に変更しても有害事象が現れ、十分な治療が行えないならば、甲状腺ホルモン薬やリチウム製剤を併用して、抗うつ薬増強治療（オーグメンテーション療法）を試みる。ただし、併用による新たな有害作用の出現に注意する必要がある。

患者の苦悩感、自殺の危険性、うつ病自体や治療薬の有害作用による機能障害の程度が大きいと判断され、かつ、患者の同意が得られる場合には修正型電気痙攣療法を考慮する必要がある。

#### 抗うつ薬治療

処方例：下記の薬剤を症状に応じて適宜組み合わせる。

（SSRI, SNRI）

- 1) パキシル錠
- 2) ルボックス錠又はデプロメール錠
- 3) トレンドミン錠
- 4) ジェイゾロフト錠

（非三環系抗うつ薬）



- 5) アモキシサンカプセル
- 6) ルジオミール錠

抗うつ薬増強療法に用いて効果が期待できる薬物

処方例：以下の薬剤を症状に応じて適宜組み合わせる。

- 1) リーマス錠（保外）
- 2) チラージン S 錠（保外）

## B. 最大推奨用量まで増量し、4-6 週投与しても抗うつ効果が現れない場合

うつ病の診断、投与量、服薬遵守について再検討する。副作用の問題がないならば、さらに増量を考える。精神病性うつ病、非定型性うつ病、高齢者の脳器質性疾患を合併するうつ病や血管性うつ病では、効果発現までに時間がかかり、その改善度も劣る。

これらは難治性うつ病の中核をなしている。

時に、最大推奨量を超えて使用して初めて効果が現れる場合もある。この場合、本人からインフォームド・コンセントを必要とする。それにもかかわらず改善がみられない場合には、薬理作用の特徴の異なる抗うつ薬へ変更する。SSRI から三環系抗うつ薬への変更がよい場合も少なくない。外来治療を行っている場合には、入院治療に切り替えることを考慮する。環境を変えることで、うつ病が改善することも決して少なくはない。これらの標準的な治療で反応が得られない場合、抗うつ薬増強療法を試す。幻覚・妄想や緊張病症状など、そもそも抗うつ薬単剤での治療反応性が悪いことが知られている場合、抗精神病薬を併用するか、修正型電気痙攣療法を試す。また常に、うつ病の原因（身体疾患、薬剤、アルコール依存など）を見逃していないか、パーソナリティ障害が併存していないかなど、診断を再考しながら治療を進める必要がある。

### 2.1.3 抗うつ薬の一覧表

「今日の治療薬 2007 年版 南江堂」に掲載されている薬剤の一覧表を以下に示す。なお、効能・効果及び販売開始年月は日本医薬情報センター提供の添付文書データベース（NewPINS）で検索（2007 年 9 月 30 日付）し、販売開始年月が含量ごとに異なる場合はより古い年月を記載した。

	薬剤名	効能・効果	販売開始 年月	会社名
三環系	塩酸イミプラミン (トフラニール)	精神科領域におけるうつ病・うつ状態 遺尿症(昼,夜)	1959年7月	ノバルティス
	塩酸クロミプラミン (アナフラニール)	精神科領域におけるうつ病・うつ状態 遺尿症	1973年8月	アルフレッサ
	マレイン酸トリミプラミン (スルモンチール)	精神科領域におけるうつ病,うつ状態	1965年6月	塩野義
	塩酸アミトリプチリン (トリプタノール)	精神科領域におけるうつ病・うつ状態,夜 尿症	1961年6月	万有
	塩酸ノルトリプチリン (ノリトレン)	精神科領域におけるうつ病及びうつ状態 (内因性うつ病,反応性うつ病,退行期う つ病,神経症性うつ状態,脳器質性精神障 害のうつ状態)	1971年11月	大日本住友
	塩酸ロフェプラミン (アンブリット)	うつ病・うつ状態	1981年9月	第一三共
	アモキサピン (アモキサン)	うつ病・うつ状態	1981年6月	ワイス-武田
	塩酸ドスレピン (プロチアデン)	うつ病及びうつ状態	1991年6月	科研-日医工
四環系	塩酸マプロチリン (ルジオミール)	うつ病・うつ状態	1981年9月	ノバルティス
	塩酸ミアンセリン (テトラミド)	うつ病・うつ状態	1983年4月	オルガノン- 第一三共
	マレイン酸セチプチリン (テシパール)	うつ病・うつ状態	1989年9月	持田
SSRI	マレイン酸フルボキサミン (デプロメール/ルボックス)	うつ病・うつ状態,強迫性障害,社会不安 障害	1999年5月	(明治製薬/ソル ベイ-アステラ ス)
	塩酸パロキセチン水和物 (パキシル)	うつ病・うつ状態,パニック障害,強迫性 障害	2000年11月	グラクソ・スミ スクライン
	塩酸セルトラリン (ジェイゾロフト)	うつ病・うつ状態,パニック障害	2006年7月	ファイザー
SNRI	塩酸ミルナシبران (トレドミン)	うつ病・うつ状態	2000年10月	旭化成ファーマ/ 旭化成ファーマ- ヤンセン
その他	塩酸トラゾドン (レスリン/デジレル)	うつ病・うつ状態	1991年11月	(オルガノン/ ファイザー)
精神刺 激薬	塩酸メタンフェタミン(ヒ ロポン)	下記疾病・症状の改善 ナルコレプシー,各種の昏睡,嗜眠,もう ろろ状態,インシュリンショック うつ病・うつ状態,統合失調症の遅鈍症 手術中・手術後の虚脱状態からの回復促進 及び麻酔からの覚せい促進 麻酔剤,睡眠剤の急性中毒の改善	1941年	大日本住友

	薬剤名	効能・効果	販売開始 年月	会社名
	塩酸メチルフェニデート (リタリン)	ナルコレプシー 抗うつ薬で効果の不十分な下記疾患に対する抗うつ薬との併用  難治性うつ病, 遷延性うつ病	1958年11月	ノバルティス
	ベモリン (ベタナミン)	ベタナミン錠 10 mg 1. 軽症うつ病, 抑うつ神経症 2. 次の疾患に伴う睡眠発作, 傾眠傾向, 精神的弛緩の改善 ナルコレプシー, ナルコレプシーの近縁傾眠疾患  ベタナミン錠 25 mg 次の疾患に伴う睡眠発作, 傾眠傾向, 精神的弛緩の改善 ナルコレプシー, ナルコレプシーの近縁傾眠疾患  ベタナミン錠 50 mg 次の疾患に伴う睡眠発作, 傾眠傾向, 精神的弛緩の改善 ナルコレプシー, ナルコレプシーの近縁傾眠疾患	1981年9月	三和化学

#### 2.1.4 治療アルゴリズムにおけるリタリンの位置付けについて

大うつ病の治療アルゴリズム（塩江邦彦ほか：大うつ病性障害の治療アルゴリズム、気分障害の薬物治療アルゴリズム、精神科薬物療法研究会（編）、本橋伸高（責任編集）、じほう、東京、2003）では、軽・中等症うつ病の薬物治療は SSRI あるいは SNRI より開始し、効果不十分の場合には他の抗うつ薬（三環系抗うつ薬、非三環系抗うつ薬、SSRI, SNRI）への変更や抗うつ効果増強療法（リチウム）が推奨されており、メチルフェニデートは次のように極めて限定された治療薬として位置付けられている。

「メチルフェニデートはナルコレプシーや海外では ADHD の児童にも効能を有するものの、長期投与での安全性についての研究はない。現在では、中枢神経系の興奮作用と薬物乱用のために社会問題にもなっている。この薬剤を用いる場合には、過去の物質依存の既往を十分に確認する必要がある。そして、効能にあるとおり他の抗うつ薬に抵抗性か、悪性腫瘍や脳血管障害などの身体疾患に伴った大うつ病患者など通常の抗うつ薬が適切に投与できない場合において、それも短期間少量の使用に限るべきである。（実証レベル C<sup>注</sup>）。」

注：実証レベル C「オープン試験、症例報告、コメントのレベル」

また、抗うつ効果増強療法（augmentation）の中で、リチウムが「エビデンスは際だって優位である」と評価されているのに対し、本薬の有効性は実証レベル C、安全性と忍容性に関しては

「乱用に注意」とされ、さらに『効能は抗うつ薬で効果不十分な「難治性うつ病」「遷延性うつ病」への抗うつ薬との併用』と注記されている。

なお、重症例に対するアルゴリズムでは、メチルフェニデートは言及されていない。

うつ病に対する薬物治療は、1980年代までは三環系あるいは四環系抗うつ薬が主役であった。1999年にマレイン酸フルボキサミン(SSRI)が承認され、その後、新規抗うつ薬が相次いで承認された。現在では、前述の三環系あるいは四環系抗うつ薬、さらには塩酸トラゾドン(セロトニン2受容体拮抗・再取り込み阻害薬、1991年承認)、そしてSSRI 3剤とSNRI 1剤が上市されている。このように1999年以降うつ病の薬物治療は大きく進歩しており、最新のうつ病治療アルゴリズムでは、大うつ病へのメチルフェニデートの使用に関しては極めて限定的なものとなっている。

米国の大うつ病性障害治療ガイドライン(American Psychiatric Association (APA): Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). Am J psychiatry 157 (1) 2000)では急性期治療への反応性不良例に対する抗うつ効果増強療法の一つとして中枢神経刺激薬が紹介されている。しかし、ここでも「症例報告から補助療法として有効である可能性がある(may be effective)。」という表現に留まり、また、「使用期間についての明確なガイドラインは存在しない。」と述べられている。

メチルフェニデートは、このガイドラインの本文中では述べられておらず、文献の引用に含まれている程度であり、米国でも本剤の大うつ病への使用は極めて限定的であると考えられる。

英国の精神疾患薬物治療ガイドライン(The South London and Maudsley NHS Trust Ee Oxleas NHS Trust 2005-2006 Prescribing Guidelines 8<sup>th</sup> ed. Ed by D. Taylor et al, Taylor & Francis, London and New York, 2005, 2006)でのうつ病治療関連の項では、メチルフェニデートは推奨、紹介されていない。

国内では、うつ病に対するメチルフェニデートの使用に疑問が呈されており(佐藤裕史ほか: 抗うつ薬の増強法(augmentation)として methylphenidate は妥当か, 精神医学 45(2): 191-199, 2003, 安部川智浩ほか: うつ病に対する methylphenidate の是非, 臨床精神薬理 10(6): 931-936, 2007), さらには新規抗うつ薬や修正型 ECT の導入により、本薬の臨床的有用性はないと考える(風祭元. Methylphenidate についての精神医学的問題点-佐藤らの試論を読んで- 精神医学 45(5): 554-555, 2003)という意見も出されている。国内外ガイドライン、アルゴリズムでのメチルフェニデートの位置づけに加え、これらの意見も勘案すると、メチルフェニデートのうつ病治療における役割は終末を迎えていると考えられる。

ナルコレプシーについては、睡眠障害の対応と治療ガイドライン（内山真ほか：各論 III，2 睡眠障害 ①ナルコレプシー，睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会（編），じほう，東京，2002）において，昼間の眠気と睡眠発作に対する薬物療法としてメチルフェニデートとペモリンが推奨されている。両薬剤の使い分けに関する記述はないが，平成 17 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会議事録によるとメチルフェニデートが第一選択薬という意見が述べられている。このため，有効性のエビデンスとともに本剤に対する医療ニーズがあると考えられる。なお，本年 1 月承認されたにモダフィニルの上市によって，リタリンは第二選択薬として使用されることになるとの意見もある。

## 2.2 がん患者のうつへの使用について

がん患者における本剤の使用実態としては，うつに対してのみならず，倦怠感やオピオイドによる眠気に対しても使用されている。

がん患者におけるうつ病の発症率は，日本では約 10%，海外では 13%と，一般人口での発症率に比して高い（2，25）。鈴木らは，がん患者は抑うつ状態に陥りやすいが，その訴えを現すことが少ないため，患者の抑うつは見過ごされることが多いと思われ，今後は適切な診断が行われ適切な治療に結びつくことが重要と述べている（26）。現在，がん患者のうつに対する治療はどの程度積極的に治療がおこなわれているかは明らかではないが，薬剤による治療介入が必要とされていることが多い（25）。

現在の薬物治療では，一般的な抗うつ薬が使用されていると思われるが，内富らの国立がんセンターにおける調査（55 例）では，改訂版アルゴリズムに従った治療の軽症例に対する内訳は alprazolam 20 例，methylphenidate 2 例，amitriptyline 4 例，clomipramine 1 例であった。中等，重症例では，amitriptyline 7 例，milnacipram 9 例，amoxapine 3 例，mianserin，nortriptyline，clomipramine 各 1 例となっている（25）。また，Matsuo らのアンケート調査では methylphenidate は 112 の緩和ケアユニットのうち 91 施設（81%）にて使用されているが，うつ以外にもがん疼痛治療ガイドラインに推奨されているオピオイドによる眠気に対して使用されている状況がうかがわれた（12）。

以上を踏まえ，がん患者のうつに対する methylphenidate の評価及び有用性を調べるため 1) 公的機関，学会の各種ガイドラインにおける methylphenidate の取り扱い，2) methylphenidate のエビデンスに関する論文調査を実施した。なお，各種ガイドライン及び文献の要約は，別項（4.1 項）にまとめたとおりである。

### 2.2.1 WHO 及び関連学会における勧告

WHO 方式がん疼痛治療法では，オピオイド使用における過度の鎮静に対して methylphenidate を推奨している（27）。うつに関しては，日本緩和医療学会より「2000 年がん疼痛治療ガイドラ

イン」が発表され、そのなかで即効性、蓄積性が少ないことから、がん悪液質、眠気のある患者、高齢者に推奨されている(1)。また、実際に使用するため、「進行がん患者の大うつ病に対する薬物療法アルゴリズム第3版」が2003年に発表された(25)。ここでは、薬剤選択のステップを重症度、随伴する諸症状、経口摂取の可否、投与された薬剤の有効性、安全性、せん妄のリスク、経口投与の可否などについて評価されている。実際の薬物は、まず経口投与不能例には、clomipramine の静脈内投与をせん妄リスクを管理して使用する。以下、経口投与可能な症例の場合、せん妄のリスクが高い症例では、SSRI, SNRI, non-TCA のいずれか単剤投与とする。せん妄のリスクが低い軽症の大うつ病に対しては、第1選択薬として alprazolam と psychostimulant を含め、他の抗うつ剤の使用を検討することを推奨している。さらに、米国NCIではがん患者のうつの薬物介入について述べており、methylphenidate も紹介されている(28)。臨床経験によって、興奮性薬(例;メチルフェニデート及びデキストロアンフェタミン)は、低用量で、憂うつな気分、感情鈍麻、エネルギー低下、集中力の低下、脱力感などの症状がある患者に有用と示唆されている。これらの薬物は、予後の極めて悪い(余命数週間から2~3ヵ月)進行がんの患者において、特に有用である。従来のTCAやSSRIといった、作用発現に3~4週間かかる抗うつ薬と比較して、精神刺激薬はしばしば治療開始後数日以内に抗うつ作用を現す。これらの薬物は、快感感、疲労の軽減、食欲増進などの感覚を促進する。興奮性薬はオピオイドの鎮静作用を相殺するのに有用なことがあり、抗うつ薬に比べて効果が迅速である。興奮薬に関連する有害作用には、不眠、多幸感、気分の変動がある。高用量かつ長期の使用は、食欲不振、悪夢、不眠、多幸感、あるいは妄想症を招く。これらの勧告は逸話的経験または限られた臨床成績に基づいている点で十分なエビデンスに基づいているとは言えないが、これら関連する学会、指導的な治療施設では使用可能な薬剤の一つとして推奨しており、methylphenidate はこの限られた患者に対してはその有用性が認識されていると考えられる。

## 2.2.2 がん患者のうつ又は関連する症状に関する文献評価

海外論文については、key word を cancer, methylphenidate, clinical trial とし、NCBI の Pub Med で検索を行った。また、新しい知見を得るために過去10年を調査範囲とし、1997年以降の論文に限定した。Depression を key word に含めなかったのは、易疲労感などDSM-IVにて大うつ病の症状と規定されている関連症状を広く抽出するためである。ただし、小児科領域の論文と総論解説(review)は除外した。邦文も同じ条件により、医中誌によって検索した。

その結果、海外論文10報、国内論文1報 計11報が該当した(4.1項の29-39)。各論文の評価概要を以下に示す。

論文 No	著者	患者数	Study Design	基礎疾患	エンドポイント	成績	報告年
29	Butler	68	二重盲検	脳腫瘍	倦怠感	有意差なし	2007
30	Bruera	112	二重盲検	がん 倦怠感	倦怠感	有意差なし	2006
31	Hanna	37	オープン	がん	倦怠感	有効	2006
32	Gagnon	14	オープン	がん せん妄	認知	有効	2005
33	Bruera	30	オープン	がん 倦怠感	倦怠感	有効	2003
34	Homsí	41	オープン	がん うつ	うつ	有効	2001
35	Sharhill	11	オープン	がん うつ	うつ	有効	2001
36	Breitbart	114	二重盲検	HIV	倦怠感	有効 (P=0.04)	2001
37	Macleod	26	オープン	大うつ	うつ	有効	1998
38	Mayers	30	オープン	脳腫瘍	認知	有効	1998
39	菅原	20	オープン	がん 倦怠感	倦怠感	有効 (P=0.009)	2000

11 報中 3 報は二重盲検比較試験，残りの 8 報はオープンラベル試験であった。二重盲検比較試験の 3 報はいずれもプラセボを対照としたものである。そのうち近年発表された 2 報の成績で，基礎疾患は腫瘍であるが，両試験ともに methylphenidate の有効性は無効の判断であった。他の 1 報は基礎疾患が HIV 患者の成績で，プラセボに比較して有意な効果が認められた。オープンラベル試験の 8 報の成績では，概して methylphenidate は有効と報告されている。腫瘍患者を対象とした適正な試験規模で行われた二重盲検比較試験で methylphenidate の有効性が示されなかったことは，従来のオープン試験成績とは異なる。オープン試験は，いずれも被験者数が少なく，preliminary study の位置付けのもの，投与前後の解析（比較）ができないもの，症状評価が簡便で正しく評価し得ない（評価指標が妥当ではない）などの問題があり，これらの成績の解釈は慎重であるべきである。

以上より，methylphenidate のがん患者の倦怠感，うつ，眠気に対する有効性に関するエビデンスは十分ではないと考えられた。

### 2.2.3 がん患者のうつへの使用に関する考察

現時点においては，腫瘍の患者の倦怠感に対する methylphenidate の有効性を示すエビデンスは不十分と考えられた。したがって，薬事法上の効能又は効果に求められる要件を満たすようなものではないと考えられる。多くのガイドラインで methylphenidate の使用が推奨されているが，その根拠となるエビデンスの確認が必要である。また，この治療に関する国際学会レベルでの議論，コンセンサスがぜひ必要であり，それにより methylphenidate が患者のために適正に使用されることが望まれる。

### 3 流通管理

#### 3.1 これまでの対応について

弊社では、本剤の流通量を監視することで不適正使用に対処したいと考え、本剤納入先の毎月の納入量を確認し、大量納入先（5,000錠以上／月：約50症例以上分に相当）や納入量に大幅な増加がみられた医療機関に関しては、弊社内に設置した向精神薬適正化協議会（流通、マーケティング、営業、法務、安全性情報、学術情報、薬務統括、広報、渉外の各部門の代表者が参加。以下「協議会」という。）において評価し、各医療機関への事実確認を含め、必要に応じて医療機関への適正使用の依頼・確認を関連部署に指示してきた。この指示に基づき、弊社の関連部署では、1998年よりほぼ毎年、本剤を納入している全ての医療機関に対して本剤の適正使用に関する注意喚起を行ってきた。

今般、一部医療機関に対し、本剤の不適正使用の疑いで医療法に基づく当局による立ち入り検査が行われたことから、弊社としても大量納入先（5,000錠以上／月：51医療機関）に対して適正使用の依頼・確認を取り急ぎ再度実施した。その際、何らかの問題があった場合には是正するよう依頼した。さらに、大量納入先のみならず、本剤を納入しているすべての医療機関に対して、今後、適正使用の依頼・確認を実施する。

#### 3.2 うつの効能削除後の対応について

今回、複数の医療機関に対し、当局による医療法に基づく立ち入り検査が行われるなど、本剤の不適正使用の実態が依然として存在することが明らかになった。

このため、弊社としても不適正使用の防止に向けてさらなる対応が必要と考え、上記の調査の実施に加えて、以下の基本方針で本剤の流通管理を強化することとした。今後、当局の指導及び関連学会の協力を得ながら、詳細について検討を進め、早急に具体化を図る。

- 関係学会等の有識者からなる第三者委員会を設置
- 上記第三者委員会で、医師、医療機関、薬局ごとに適正使用がなされるか否かを検討し、リスト化
- 納入は上記リストに掲載されている医療機関及び薬局に限定
- 保険薬局は、上記リストに掲載された医師の処方にものみ調剤を行い、リストに掲載されていない場合は調剤せずに弊社に連絡

##### 3.2.1 有識者からなる第三者委員会の設置

- (1) 外部の有識者に委嘱して「リタリン流通管理委員会（仮称）」（以下「委員会」という）を設置する。
- (2) 委員会は、日本睡眠学会、日本精神神経学会、日本臨床精神神経薬理学会、日本神経学会等の関連学会からの有識者、生命倫理に関する有識者、弁護士、日本薬剤師会等からの有識者を委員とする。



- (3) 委員会は、本剤の適正使用が確実に行われると認められる医師、医療機関及び薬局の基準を設定して、公表する。また、必要に応じ基準を見直す。

(基準案)

医 師：関連学会における認定医又は専門医で、ナルコレプシーの診断・治療に精通している医師、かつ、依存症に関する内容を含む適切な研修を受け、本剤の適正使用について十分な理解を得たことを証する文書に署名して委員会に提出した医師

医療機関：上記基準を満足する医師が勤務し、かつ、ナルコレプシーの確定診断を実施できる医療機関

薬 局：管理薬剤師が本剤の適正使用及び以下に示す流通管理を確実に実施することについて誓約した文書を委員会に提出した薬局

- (4) 委員会は、本剤の使用を希望する医師、医療機関及び薬局からの要請を受け、必要に応じて調査した結果を参照し、基準に照らして医師、医療機関及び薬局を認定して、それぞれの登録リスト（仮称）を作成する。また、必要に応じリストを見直す。

### 3.2.2 販売の限定

- (1) 弊社は、卸売販売業者から医療機関又は薬局への納入ごとに事前連絡を受け、登録医療機関又は薬局リストに基づいて、当該医療機関又は薬局への納入の可否について卸売販売業者に示す。
- (2) 弊社と卸売販売業者は、委員会が認定した医療機関又は薬局のみに本剤を納入することを契約する。
- (3) 弊社は、医療機関又は薬局ごとの納入量を把握して、異常な変動があった場合（納入量の極端な変化等）には訪問して確認し、委員会に報告して対応の検討を依頼する。委員会は、報告された内容に基づいて、当該医療機関又は薬局の登録リストからの削除を検討する。弊社は、登録リストから削除された当該医療機関又は薬局に対して納入を停止する。

### 3.2.3 保険薬局における調剤時の確認と対応

- (1) 薬局は、処方箋を受けた場合、処方箋を発行した医師及び医療機関がリストに掲載されていることを確認して、登録されていた場合のみ調剤を行う。
- (2) 薬局は、処方箋を発行した医師が登録医師リストに掲載されていない場合には、調剤を拒否するとともに、弊社に連絡する。
- (3) 弊社は、調剤拒否の連絡内容を記録し、定期的に委員会に報告して、異常発生の状況とその対応について公表する。

なお、医療機関における院内処方によって本剤が調剤される場合においても、上記の保険薬局での対応と同様に行う。

### 3.2.4 今後のスケジュール

- 関係学会、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会等との協同により、可及的速やかに委員会を設置して委員会の会則、医師、医療機関及び薬局の限定に関する基準の設定等を作成して頂くとともに、流通管理の実行における具体的な対応についても検討を行う。その後、医師、医

療機関及び薬局からの要請を受け、基準に照らして認定した上で、それぞれの登録リストを作成して頂く。

- 委員会で設定された基準及び作成された医師、医療機関及び薬局の各リストに基づいて、遅くとも来年1月1日までに弊社による流通管理を実施する予定である。