

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にもみ調剤を行い、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 α_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。

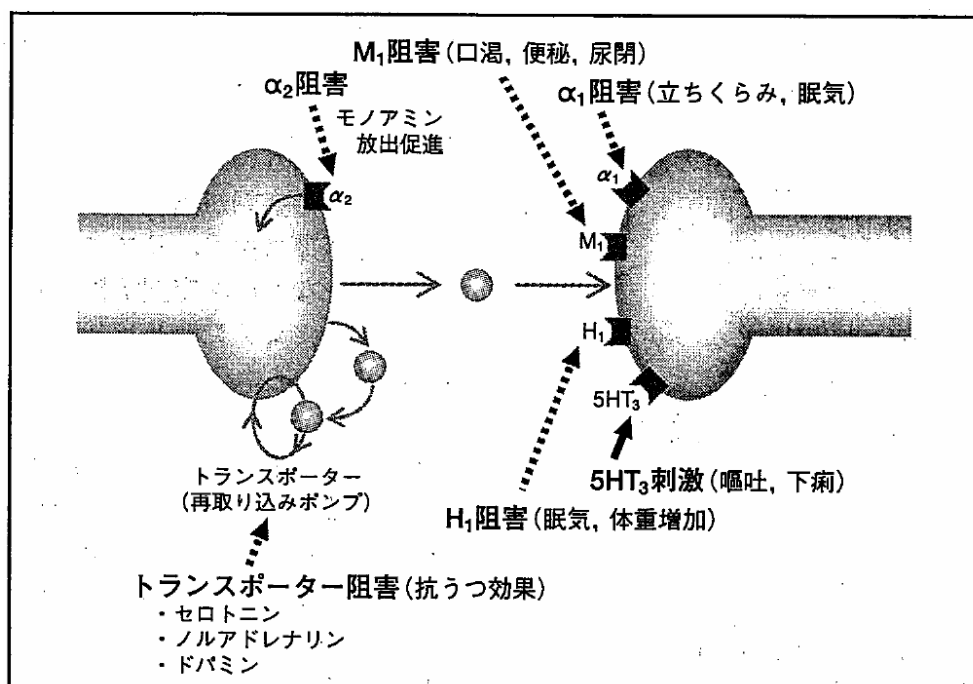


図 抗うつ薬の薬理作用

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 H₁ 受容体、ムスカリン性アセチルコリン M₁ 受容体、アドレナリン性 α₁ 受容体なども遮断することより、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 α_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 α_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 α_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 抗うつ薬の使用方法

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（チラーヂン 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、数ヵ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。

患者の苦悶感、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て用いる。

（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) アモキサシカプセル

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
	塩酸ロフェブラミン (アンプリット)	うつ病・うつ状態	1981年9月	第一三共
	アモキサピン (アモキサシ)	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 (テシプール)	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	(明治製菓/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 ろう状態, 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
	ペモリン (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^注）。」

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 8th 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 ヶ月) 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、快適感、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。

4 乱用問題

本剤の乱用問題について、メディア情報に基づき調査した。

4.1 新聞報道（日経テレコン 21 で検索）

「日経テレコン 21*」で、2007 年に掲載されたリタリンに関連する記事を検索すると（キーワード：リタリン or メチルフェニデート），薬物依存/乱用あるいは薬物売買に関する記事は 85 件掲載されていた。

たとえば、今年初めの記事では、医師が処方するリタリンの量では足りず、医療機関から入手した処方箋をカラーコピーし、複数の調剤薬局から 500 錠以上のリタリンを不正に入手したとして、都内の男（36 歳）が麻薬及び向精神薬取締法違反で書類送検されている（2007 年 1 月 6 日 産経新聞）。また、上越市の主婦（54 歳）が医療機関から処方箋の用紙を盗み、市内の薬局で 10 数回にわたりリタリンを含む向精神薬を不正に入手し、有印私文書偽造同行使、詐欺未遂罪で起訴されている（2007 年 3 月 7 日 朝日新聞）。

今年 6 月には、会員制交流サイト「ミクシィ」に不正アクセスし、リタリンを密売したとして横浜市の女（24 歳）が麻薬及び向精神薬取締法違反容疑で逮捕されている。女は他人の ID を使って同サイトを利用し、リタリンに興味を持つ人が集まるサイト内のページを通して、リタリン 1 瓶（100 錠）を 4 万円で販売したほか、他の会員にも 1 錠 400～600 円で販売していた（2007 年 6 月 29 日 毎日新聞）。

また、今年 8 月には拘留中の男の求めに応じてリタリンを大量に渡すなどして、都内の警察官複数名が処分されている。男は逮捕直後から、留置場内で要求が通らないと怒鳴り散らし、持病を訴えたため、リタリンが処方されていた（2007 年 8 月 3 日 読売新聞）。

今年 9 月の別の事件では、都内の女（30 代）が医療法違反の疑いで都などの立ち入り検査を受けた新宿区の「東京クリニック」など、複数の診療所で処方されたリタリンに関してネットを通じて販売していたとされる。女は数年前から、複数の医療機関を受診してリタリンを集めるようになった。本行為は患者の間で“ドクターショッピング”と言われている。「前の病院で処方されていた」と言うだけで、十分な診察もないまま簡単にリタリンが処方されたという。また、「トイレに落としてしまった」などどうそをつき、次回の診察日より前に来院して処方してもらう“フライング”という手口も利用していたとされる。インターネットの薬物売買の掲示板で購入を呼びかけると、10 分も立たないうちにアクセスがあり、1 錠を 500 円で販売していたとされる。医療関係者によると、医療機関で処方されたリタリンをインターネットで販売し、多額の利益を上げる人が増えてきているという（2007 年 9 月 19 日 毎日新聞）。

一方、処方する側である医師の自覚と良識も問われている報道もあり、今年 9 月に都と保健所の立ち入り検査を受けた新宿区歌舞伎町の精神科のクリニックは「簡単に処方してくれる」とネ

ットで名前が飛び交うような医療機関であった。同クリニックでは、十分な診療をしないまま患者にリタリンを処方していた疑いがあるとして立ち入り検査を受けている（2007年9月21日朝日新聞）。また、江戸川区内の診療所では、医師の不在中に資格を持たない職員がリタリンの処方せんを出していた疑いで、都と保健所が立ち入り検査を行っている（2007年9月22日読売新聞）。

うつ病の適応症については、「症状がはっきりせず、安易な処方が行われやすい」と以前から指摘されていたが、リタリンは他の薬剤に比し即効性があるとされることから、薬だけに頼って治療する人達が知らない間に依存症に陥る例も多いといわれている（2007年9月21日朝日新聞）。

以上のように、カラーコピー機を使った処方箋の偽造や複数の医療機関から大量のリタリンの処方を不正に受けるという、治療目的から外れた単なる乱用のための行為や、明らかに薬物売買目的の犯罪行為と思われる反社会的な事件が相変わらず紙面を賑わせている。

*：日経4紙をはじめとして一般紙、業界専門紙など60紙以上の新聞記事、日経BP社などが発行する60誌以上の雑誌記事を、過去にさかのぼって自由なキーワードで検索できる有料のサービス。

4.2 インターネットサイト

1990年代後半からのパソコンを利用したインターネットの爆発的な普及により、さまざまな情報が匿名で発信されるようになった結果、リタリンに関しても乱用を推奨したり、オークションサイトではリタリンを商品とした売買が行われるようになった。さらに、近年では携帯電話によるインターネット利用が一般化し、個人が簡単にサイトを立ち上げたり、それを通じた情報交換が簡単にできるようになったことが薬物の不正流通、薬物乱用に拍車をかけたことは容易に想像できる。ただ、最近では明らかに違法と思われるサイトは減少しつつあるように思われるが、会員制のサイトなどを通じて相変わらず情報交換が行われていると考えられる。

薬物乱用の実態に関する正確な数字を把握することは困難であるが、いまでもインターネットを検索すると多数の情報がやり取りされているのがわかる。

<Google：「」内の用語で検索>

①「リタリン OR メチルフェニデート 乱用」；144,000件ヒット

②「リタリン OR メチルフェニデート 売ります」；593件ヒット

リタリンの販売を掲載しているサイトでは、1錠当たり400～500円で取引されている。

③「リタリン OR メチルフェニデート スニッフイング」；334件ヒット

スニッフィングの方法や体験が掲載されたサイトがある。

④「ビタミン R OR Vitamin R」；32,300 件ヒット

<ヤフーオークション：10/1 現在>

「リタリン」，「メチルフェニデート」又は「ビタミン R」で検索
リタリンに関連する商品の出品はなかった。

<楽天オークション：10/1 現在>

ヤフーオークションと同様の検索結果であった。

5 文献要約集

文献 1

表題：がん疼痛に関連した精神症状（抑うつ・不安・せん妄）の評価と対応

著者：平賀 一陽 他

出典：Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン。真興交易（株）医書出版部 144-145, 2000

要約：著者らは、がん疼痛に関連した抑うつに対して、以下のように述べている。

即効性、蓄積が少ないなどの利点から、メチルフェニデートの単独ないし併用投与ががん悪液質、眠気のある患者、高齢者に推奨される。

文献 2

表題：The Prevalence of Psychiatric Disorders Among Cancer Patients

著者：Leonard R. Derogatis, PhD; Gary R Morrow, PhD; Jphn Fetting, MD; Doris Penman, PhD; Sheryl Piasetsky, MA; ArthurM. Schmale, MD; Michael Henrichs, Phd; Charles L. M. Carnicke, Jr MA

出典：JAMA, Vol,249 No6:751-756, 1983

要約：がん患者における精神疾患の有病率

3 つのがん治療施設において 250 例のがん患者に対し、精神疾患の有病率の研究を行った。問診と心理テストを行い、DSM-III 分類に従って診断した。44%の患者は DSM-III に基づく精神疾患を有し、47%はその臨床的兆候を示した。13%の患者においてうつと診断された。

文献 3

表題：Psycho-Oncology: Depression, anxiety, Delirium

著者：Breitbart W

出典：Journal : Seminars in Oncology 21(6): 754-769, 1994

要約：本総説ではがん患者のうつに対する薬物療法として、以下の薬物あるいは薬物群が紹介されている。

三環系抗うつ薬（TCA）、第 2 世代の抗うつ薬、SSRI、四環系抗うつ薬、精神刺激薬（psychostimulants）、MAO 阻害薬、炭酸リチウム、ベンゾジアゼピン系薬物

以下に psychostimulants に関する記載（p.756-757）を要約する。

Psychostimulants (デキストロアンフェタミン, メチルフェニデート, ペモリン) は TCA に比べ効果発現が早い。Psychostimulants はがんが進行した患者の「うつ」, 「重度の精神運動緩慢を伴う不安な気分状態」, 「軽度の認知障害」に対して最も有用である。メチルフェニデートは漸増により投与を開始し, 通常 1 から 2 ヶ月間投与を継続する。維持用量 (1 日量) が 30 mg を超えることは通常ないが, ときに 60 mg まで必要な場合もある。約 2/3 の患者では投与を終えてもうつ症状が再発することはない。再発例では乱用をみることなく 1 年まで投与可能である。耐性が生じるので投与量の調整が必要である。またオピオイド鎮痛剤の眠気を抑制する作用がある。よくみられる副作用は, 神経過敏, 過剰刺激, 血圧と脈拍数の軽度上昇と増加, そして振戦である。Pemoline は特異的な psychostimulant であり濫用の可能性が低い。咀嚼剤形があり通過障害を有する患者に適している。著者の経験によれば, 末期がん患者のうつにデキストロアンフェタミン, メチルフェニデートと同程度の有効性がある。

文献 4

表題 : Treatment of depression in cancer patients is associated with better life adaptation: A pilot study

著者 : Dwight LE, Cheryl FM 他

出典 : Psychosomatic Medicine 50: 72-76, 1988

要約 : 本論文では使用された抗うつ薬は明らかにされておらず, また, メチルフェニデートにも言及していない。

Major depression (大うつ) はがん患者の多くに発現するが, これらの患者に対して適切な抗うつ治療がなされていないことが知られている。著者らは 22 例のうつを伴うがん患者を対象に抗うつ薬療法の QOL (Psychosocial Adjustment to Illness Scale^注で評価) とうつの程度 (Hamilton Depression Scale で評価) に及ぼす影響を検討した。22 例中 12 例は抗うつ薬による「適切な治療 (定義: イミプラミン換算で 1 日 150 mg を 4 週間以上投与)」を受けた。残る 10 例は服薬不遵守等の理由で「適切な治療」の定義に合致しなかった。「適切な治療」を受けた群は受けなかった群に比べ, うつの程度は軽減し, QOL も向上した。

注 : がん患者の生活順応性を評価するために広く用いられている尺度。

文献 5

表題 : Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Methylphenidate in Order, Depressed, Medically Ill Patients

著者 : Amy E. Wallace, M.D., Lial L. Kofoed, M.D., M.S., and Alan N. West, Ph.D.

出典 : Am J Psychiatry Vol,152 No6:929-931, 1995.

要約 : 目的 : 著者らは、身体疾患を有する高齢患者のうつ病治療における methylphenidate の有効性を control study により検討した。

方法 : 16 例が、8 日間の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー試験に登録され、うち 13 例が治験を完了した。評価は Hamilton's Rating Scale for Depression (HRS-D) を行った。

結果 : 症例数は少なかったが治療後の HRS において統計学的及び臨床的有意な治療反応が認められた。

結論 : これらの結果は、うつ症状の早急な加療が必要とされる、身体疾患を有する高齢患者に対する methylphenidate の使用を支持するものである。

文献 6

表題 : Psychostimulants for Depression in Hospitalized Cancer Patients

著者 : Honathan Olin.MD, Prakash Masand.MD,

出典 : Psychosomatics Vol,37 No1:57-62, 1996.

要約 : マサチューセッツ総合病院で、うつ病治療に dextroamphetamine, 若しくは methylphenidate を投与された入院がん患者 59 例の病歴を 5 年間調査した。これらの精神刺激薬 (psychostimulant) 投与後、83%の患者において何らかの症状の改善がみられた。全患者のうち 73%は、うつ症状において著明若しくは中等度の改善を示した。いずれの精神刺激薬においても、またいずれのうつ病の精神科診断分類においても、有効性に有意差は認められなかった。短期間でうつ症状が改善し、通常投薬開始から 2 日以内に改善がみられた。10%の患者で有害事象が出現し、精神刺激薬の投与が中止された。全患者のうち 54%で、食欲の増進がみられた。治療の副作用としての食欲減退はみられなかった。著者らは、がん患者のうつ病治療において、精神刺激薬は有効かつ安全な方法であると結論付けている。

文献 7

表題 : Depression in patients with pancreatic carcinoma. Diagnostic and treatment issue

著者 : Steven D. Passik.PhD, William S. Abreitbart.MD

出典 : American Cancer Society Vol,78 No3:615-626, 1996.

要約 : 膵臓がんのような予後不良な疾患に罹患した患者は、疾患に伴う恐怖等により 71%の患者は抑うつ関連状態になり、また 48%の患者において不安状態に陥る。

さらに病態の進行に伴い、希死念慮、自殺の頻度も高くなると報告されている。

methylphenidate などの (psychostimulant) は、三環系抗うつ薬よりも早期に薬理効果が出現し、うつ状態に対し有効性を示し、食欲亢進、疲労感の改善なども促した。

また methylphenidate 投薬後、休薬しても約 2/3 の患者はうつ状態の再発を認めなかった。

またオピオイドによる疼痛緩和療法に対してもその減量効果を認めた。

主な副作用は易刺激性、軽度の高血圧、脈拍増加、振戦などであった。

Pemoline は特異的な psychostimulant であり濫用の可能性が低い。咀嚼剤形があり通過障害を有する患者に適している。著者の経験によれば、末期がん患者のうつに デキストロアンフェタミン、methylphenidate と同程度の有効性がある。

文献 8

表題 : Psychiatric Care of the Medical Patients : Oncology

著者 : Lesko LM et. al.

出典 : Oxford University Press, New York, 565-590,1993,

要約 : がん患者のうつには各種の抗うつ剤が使われるが精神刺激薬 (psychostimulant) である デキストロアンフェタミン、methylphenidate も用いられる。デキストロアンフェタミンは終末期患者においてしばしば、食欲の増進、日常生活全般改善、オピオイドの作用を増強する。初期投与量は 2.5 mg, 1 日 2 回から開始され症状が改善されるまで、若しくは頻脈、不眠などが認められるまで増量する。pemoline は他の精神刺激薬 (psychostimulant) よりやや効果は弱い、一般的に依存症にはなりにくい。さらに pemoline は、methylphenidate と同様に抑うつ状態に陥ったがん患者に有効ではあるが、腎機能低下のある患者に長期投与する際には肝機能とともにモニターする必要がある。

文献 9

表題 : Methylphenidate for depressive disorders in cancer patients

著者 : Fernandez F, Adams F, Holms VF, et al.

出典 : Psychosomatics. 28(9):455-461 Sep 1987

要約 : (1) 早期の薬理効果が望まれる重度のうつ症状を呈する患者 (希死念慮, 食欲減退に伴う重度の体重減少など), (2) 三環系抗うつ薬によくみられる副作用を最小にすることが望まれる患者 (高齢者, 多臓器疾患, 器質性精神障害など), (3) 三環系抗うつ薬が禁忌の患者 (高度房室ブロック, 頻脈性不整脈, アドリアマイシン心筋症からくる心拍出量の低下) など, 30 例のがん患者のうつ病治療に精神刺激薬 (psychostimulant) の methylphenidate が投与された。うち 10 例では著明改善, 13 例では中等度改善がみられた。これらの改善は数日間のうちに認められ, 副作用もわずかであった。年齢, 診断, 投与量の違いにおける, 有効性に有意差はみられなかった。また, 11 例は投与量減量後にうつ症状の再発がみられたが, 減量前の投与量に戻すことにより速やかに症状が改善した。11 例は, 1 年間投与が継続されたが, 耐性は生じなかった。早期の薬理効果が望まれ, 副作用により三環系抗うつ薬が禁忌のがん患者のうつ病治療に, 精神刺激薬は有効である。

文献 10

表題 : Treatment of depression in the medically ill elderly with methylphenidate

著者 : Katon W, Raskind M

出典 : American Journal of Psychiatry 137:963-965

要約 : 3 例の高齢がん患者のうつ病治療に精神刺激薬 (psychostimulant) の methylphenidate を投与したところ, 顕著な治療反応が認められた。これらの患者は, 三環系抗うつ薬に忍容性がない, あるいは他の疾患のため三環系抗うつ薬が禁忌であった。高齢者では有害事象がみられず, うつ症状の改善に有効性を示したのは, これまでに報告された知見と一致している。

これらの結果は, 高齢者のうつ病治療薬として, 精神刺激薬を検討するに値することを示唆している。

文献 11

表題 : Use of psychostimulants in medically ill depresses patients

著者 : Kaufmann MW, Murray GB and Cassem NH

出典 : Psychosomatics 23(8): 817-819, 1982

要約 : 本論文はメチルフェニデートあるいはデキストロアンフェタミンが奏功したうつ患者 5 症例の症例報告である。5 症例のうち, がん患者は 1 例 (骨肉腫) のみであり, かつ,

当該症例にはデキストロアンフェタミンが使用されていたことから、本論文の要旨は割愛する。

文献 12

表題：Physician-Reported Practices of the Use of Methyphenidate in Japanese Palliative care Units

著者：Naoki MATSUO, M.D., Tatsuya MORITA, M.D.,

出典：Journal of pain and Symptom Management Vol,33 No.6:655-656 2007

要約：日本の緩和医療現場でのメチルフェニデートの使用実態調査

メチルフェニデートの使用実態調査を全国 163 人の緩和医療に携わる医師に質問用紙を送付し、69%にあたる 112 人より回答を得た。この中の 81%にあたる 91 施設でメチルフェニデートが使用されていた。余命数週間以上の約半数以上の患者に対してうつ及びオピオイド使用の為に起きた鎮静催眠に対してメチルフェニデートが使用されている状況が示された。

文献 13

表題：Pemolin An Alternative Psychostimulant for the Management of Depressive Disorders in Cancer Patients

著者：William BREITBART, M.D., Hindi MERMELSTEIN, M.D.

出典：PSYCOSOMATICS Vol,33 No3:352-356 1992

要約：症例報告

メチルフェニデートやデキストロアンフェタミン、ペモリンなどの精神賦活剤はがん患者において効果の発現が早く、三環系抗うつ薬で問題となる抗コリン作用が少なく、効果的なうつ治療薬である。著者はそのうちペルモンで治療した 42 歳から 64 歳の 4 症例を示し有用であったことを述べている。全がん患者の約 25%は深刻なうつ状態にある点、また進行がん患者の 60 ないし 90%は酷い痛みを伴っている点を挙げている。また Psychostimulant の中でもペモリンは交感神経刺激作用が少なく、投与経路も咀嚼剤形 (chewable) があることからがん患者のための有用な選択であるとしている。

文献 14

表題：Oxford Textbook of Palliative Medicine Third Edition (緩和医療に関するオックスフォードテキスト)

著者：Derek Doyle OBE, Geoffrey Hanks, Nathan I Cherny

出典：Oxford University Press 333-334

要約：「副作用を有するオピオイド服用患者の初期管理」の項に以下の記載がある。

オピオイド系鎮痛薬による治療を受けている患者では、副作用の初期管理に 2 つの重要なステップがある。まず初めに、モルヒネの副作用と合併症／薬物相互作用を識別しなくてはならない。次に、後者を正しく治療しなくてはならない。

オピオイドの鎮静作用は、数多くの他の精神刺激薬（抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬）によって発現する鎮静効果に付加される。もし、オピオイドの副作用が本当に発現しているのであれば、オピオイドを減量すべきである。もし、良好な疼痛コントロールが得られているのであれば、モルヒネの用量は 25%減量されるべきである。

鎮静：

オピオイド治療の導入あるいは投与量の急激な増量により鎮静が発現し、耐用性が得られるまで継続する。デキストロアンフェタミン及びメチルフェニデートの両薬はオピオイド誘発性の鎮静に対して使用されている。デキストロアンフェタミン及びメチルフェニデートによる治療は、通常、朝 2.5-5 mg で開始し、夕方まで効果を持続させるために、お昼に同量を投与する。必要に応じ、徐々に投与量を増量する。1 日 40 mg 以上を必要とする患者はほとんどいない。ただし、不整脈、激越性せん妄、偏執性人格、過去にアンフェタミン乱用のある患者には禁忌である。

文献 15

表題：緩和ケアにおけるうつ病の診断とマネジメント

著者：Keith G, Wilson,PhD.,Harvey Max Chochinov,M.D.,PhD.,FRCPC

Barbara J,de Faye,M.A., William Breitbart,M.D.

出典：緩和医療における精神医学ハンドブック-3 29-52,2001

要約：うつ病は、緩和的ケアにおいて一般的に認められる問題のひとつであるが、「抑うつ的」というより連続的な抑うつ状態のうちどの重症度で治療を開始するかを決定しなければならず、またうつ状態が見過ごされている場合も多い。終末期がん患者のうつ病性障害の有病率は多いにもかかわらずその 3%の患者しか抗うつ薬による治療が行われていない。

進行がん患者のうつ病が見過ごされ、治療が躊躇される理由としては、うつ病の治療自体が患者さんの死に対する精神的準備を障害してしまうのではないかという不安、また死に対する恐怖の表現として「抑うつ的」であるものだと評価してしまい、うつ病の治療を過小評価してしまうという背景があると思われる。臨床家は、死にゆく患者に対する心理的問題に対応する不安と必要性について葛藤している一面もある。いずれにしてもうつ病的な終末期患者、大うつ病において、支持的療法並びに薬物療法が有効であり、行われてきている。

心理的社会的治療

大うつ病、適応障害、気分変調症を抱える進行がん患者には、さまざまな社会的介入（個人、集団）が有効とされており、個人精神療法、集団療法、集団精神療法、催眠療法、心理教育、リラクゼーション、バイオフィードバック、自助グループなどが行われている。これらは軽症から中等度のうつ病患者の抑うつ状態を軽減させている。

終末期患者におけるうつ病の薬物療法

大うつ病の診断基準を満たすような終末期がん患者には、薬物療法が中心となっており、その有効性は十分に証明されている。使用される薬剤には以下のようなものがある。

三環系抗うつ剤：Amitriptyline, Doxepin 等、非精神病性うつ病患者の 70%に有効であるが効果と安全性（抗コリン作用によるせん妄、不整脈、起立性低血圧等）とのバランスを考慮して使用することが必要である。

第二世代抗うつ剤：Epropion, Fluoxetine 等、選択的セロトニン、ノルエピネフリン取り込み阻害薬（SSRI,SNRI）等は三環系抗うつ薬に比べて抗コリン作用による副作用が少なく有利な特徴を持っている。不安、振戦、焦燥感、アカシジア等の副作用が現れることがある。

精神刺激薬：Methylphenidate, Dextroamphetamine, pemoline, 終末期がん患者のうつ病や重度の精神運動抑制や軽度の認知障害をもつ患者に対し有効であり、三環系抗うつ剤に比べ作用発現が早く、賦活作用を持つことが多い。

モノアミンオキシダーゼ阻害薬：Isocarboxazid 等 終末期がん患者のうつ病治療には、他の薬剤との相互作用が多いため好ましくない。

ベンゾジアゼピン：Alprazolam, Lithium carbonate, 軽度の抗不安効果と抗うつ効果が認められている。

文献 16

表題：⑤進行がん患者のうつ病

著者：本橋伸高 他

出典：気分障害の薬物治療アルゴリズム各論 I 気分障害とアルゴリズム 83-99, 2003

要約：がん患者の大うつ病の有病率は 5～15%であり、一般人口より高いことが知られ、がんを含む身体疾患を有する患者の大うつ病についても、抗うつ薬が有効であることがメタアナリシスにより示されている。進行がん患者は、身体的に健康な大うつ病患者とは異なる特徴（①内因性うつ病より外因性うつ病が多い②薬物を経口摂取不能な症例が多い③高齢者が多く、がん治療によるさまざまな副作用を有している④終末期には早急な効果を求められる場合が多いが、抗うつ薬の効果発現まで待てない）があり、国際的にも治療のアルゴリズムがない。

ここでは上記特徴に留意し、大うつ病の薬物治療方法について過去に報告された文献（2001年6月までに発行されたがん患者の抑うつ状態に関する報告）をレビューして「がん患者の抑うつ」を対象とした薬物療法アルゴリズムを作成したものである。

治療アルゴリズムの要約

Line 1:がん患者のうつ病の診断は DSM-IV の大うつ病性障害の診断基準に基づき行う。

Line 2: DSM-IV に準拠し重症度の判定を行う。

Line 3:薬物投与の経路評価（経口投与可能か）を行う。

Line 4:患者の予後が限られているため、進行がん患者の大うつ病に対しては早い有効性と症状改善が求められる。軽症のうつ病に対しての第一選択薬としては、作用発現を重視して、抗うつ作用が認められている①アルプラゾラム（ベンゾジアゼピン抗不安薬）を使用する。②我が国で使用可能な精神刺激薬としてはメチルフェニデート、ペモリン、メタアンフェタミンであるが、メタアンフェタミンについては大うつ病に対する有効性は知られていない。メチルフェニデートでは、速効性が特徴で、またがん患者での大うつ病での症状改善が認められている。重大な副作用としては耐性、依存性、神経過敏、不眠、食欲不振、まれな副作用として幻覚妄想、せん妄の増悪などが挙げられるが、予後の限られた症例においては使用を控える主要因となることは少ないと考えられる。メチルフェニデートは重症うつ病に対しては症状増悪のため禁忌とされている。精神刺激薬は軽症うつ病で、限られた予後において即効性が望まれる症例に使用される。

Line 5:治療効果、副作用等の総合的判定を可能な限り1~2週間ごとに行う。

Line 6:患者の全体的な評価により治療方針の随時検討を行う。

Line 7:副作用プロフィール、薬物相互作用を総合して以下の薬物選択を行う。

①経口摂取不能例の場合：アミトリプチリン、イミプラミンのみが経静脈投与可能

②三環系抗うつ剤：アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン等

③選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）：フルボキサチン、パロキセチン

④セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）：ミルナシプラン

⑤非三環系抗うつ剤：アモキサピン、ミアンセリン、マプロチリン等

Line 8:抗うつ薬の有効性の検討には選択薬物を十分量、十分な期間使用することが必要であるが、進行がん患者を対象とした適切な用量、使用期間は存在しない。処方是最小用量から開始し、効果と安全性を考慮しながらきめの細かい個別的な対応が必要である。

文献 17

表題：がん性疼痛治療のガイドライン

著者：Jacox A Carr DB, Payne R, et Al 他

出典：144-145, 2000

要約：「副作用の治療」中の「鎮静」の項に以下の記載がある。

麻薬を増量したときには一過性の鎮静がよくみられるが、多くの場合は耐性が生じる。持続性の鎮静は麻薬の1回量を減らして投与回数を増やすことが最良である。あるいは、他の種類の麻薬に変更することで軽減できる場合もある。

しかし、これらの方法が無効な場合は、カフェイン、デキストロアンフェタミン、ペモリン（18.5-37 mg, 経口）、メチルフェニデート（5-10 mg, 経口）などを追加投与することで鎮静効果を和らげることができる。これらの薬物により、麻薬を投与されている患者の認知能力も改善されるが、それは鎮静作用の拮抗によるものであろう。麻薬を投与されている患者でメチルフェニデートの投与によって、記憶力試験、精神的な速度の試験、集中力試験などの多くの神経心理学的検査の結果が改善されることが示される。

文献 18

表題：がん緩和ケアに関するマニュアル-がん末期医療に関するケアのマニュアル改訂第2版

著者：武田文和 他 監修：厚生労働省・日本医師会

出典：財団法人 日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団 23-24, 2005

要約：「第4章 痛みのマネジメント 6) オピオイド鎮痛薬の鎮痛作用以外の薬理作用の出現予防策」に以下の記載がある。

モルヒネをはじめとするオピオイド鎮痛薬は多くの薬理作用を持ち、鎮痛に用いるときにも鎮痛作用以外の薬理作用が出現して副作用となる。

- ・その他の薬理作用出現の予防策

表 4-2

症状	発生の時期	主な予防策	処方例	補助手段	備考
眠気	投与初期	投与継続	モルヒネを増量せずに続けると、数日以内に消失する。消失してから次の増量を行う。	減量しても眠気があり、痛みが残る時はメチルフェニデート5～20 mg 朝昼2回	睡眠不足解消のうたたねとの混同を避ける。

文献 19

表題 : Methylphenidate for medical inpatients.

著者 : Robert Z. Fisch, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem,

出典 : International Journal of Psychiatry in Medicine, Vol. 15(1),75-79, 1985-86

要約 : メチルフェニデート (リタリン) は他の抗うつ剤において禁忌となっている場合も含め、抑うつ状態の内科的疾患を伴った高齢患者への使用が推奨されている。その根拠は、安全性や早期の効果発現にある。この薬剤は、抑うつ再発の危険を伴うことなく、数週間後には中止することが可能である。著者は、少なくとも 50%以上の成功率で、抑うつ状態にある内科的疾患を伴った患者に本剤を安全に使用してきたと報告している。本文献では 3 例の症例報告を行い、臨床経験からの結論として、①メチルフェニデートは抑うつ状態の高齢患者のいくらかにおいて有効であったこと、②数例に不眠症が、1 例に本剤使用 3 週で落ち着きのなさや激越性がみられたものの、重篤な副作用は認められず、ほとんどの患者は他の抗うつ剤について禁忌であったが、メチルフェニデートは重篤な内科的疾患を伴った高齢の患者において相対的に安全であったこと、③治療反応の発現は早く、通常 24-72 時間であり、効果が認められない場合は治療開始 4 日目には中止可能であり、代替治療を開始可能であること、④本剤は中用量にて短期間で終了できるため、恐らく依存症の危険性はないこと、を述べ、さらなる研究を行い、一般病院におけるメチルフェニデートの位置づけを明確にすることを提案している。

文献 20

表題 : The Use of Psychostimulants in General Psychiatry. A Reconsideration

著者 : Robert J. Chiarello, et al, Arch Gen

出典 : Archives of General Psychiatry, Vol44:286-295 1987

要約 : 硫酸アンフェタミン (benedrine) が導入されて半世紀が経過した今、精神疾患に対するメジャー精神賦活薬 (メチルフェニデート、ペモリン等) の使用に関して活発な興味が見られている。昨今、精神賦活薬の臨床使用に関する文献的レビューが全くないので、今回我々はこれらの薬剤の成人精神疾患に対する効能についての資料を評価した。一般的に、現在得られるデータは古くて不十分なものである。しかしながら、ある種の成人精神疾患の選択された臨床症例においては、精神賦活薬の慎重な使用をサポートする幾つかのエビデンスが存在する。

【概要】

うつ病、統合失調症、躁病、病的疲労又は精神的無気力、成人の注意欠陥障害、その他引きこもりで無気力な高齢者、脅迫神経症、再発性うつ病の補助療法について文献レビューを行った。

標準的な薬理的治療に抵抗性を示すある種の患者群がしばしば精神賦活薬によく反応することが示唆されている。また最近の診断基準を用いた Well-controlled の試験はほとんどないが、メチルフェニデート、アンフェタミン、ペモリンを用いた外来の抑うつ患者、メチルフェニデートとペモリンを用いた成人 ADD、メチルフェニデートを用いた無気力な高齢患者に対する二重盲験プラセボ比較試験が実施されている。強迫神経症に対するアンフェタミンの単回投与試験の報告もある。その他、統合失調症、躁病、重篤なうつ病、精神的無気力、身体因性の二次性うつ病に対して効果があったとする uncontrolled study も存在する。

精神賦活薬は、有効性に関して通常のエビデンス基準に当てはまらないオーファンドラッグ中の更に特別なクラスに属する。これらは、通常の治療に反応しない患者に一般的に使用した場合、プラセボと比べても有効性は高くないかもしれない。しかしながら二重盲験比較試験でさえもその薬剤のすべてが確認できる訳ではない。ある薬剤が、従来の治療薬に抵抗性の患者 10 人に対して著効を示したとしても他の 10 人に有効であるとは限らず、通常二重盲験試験では統計的有意差を示すことはできない。

精神賦活薬に対する治療効果は多元的であり均一ではない。これは個人の相違、時間的限界 (time delimited)、状態依存因子 (state dependent factors) によるものかもしれないし、また非常に少数ではあるが長期にわたって有効性を示す患者もあり、それは未だ明確にはなっていない疾患のプロセス、それらは臨床的には類似していても病因が異なるのか、あるいは精神賦活薬に対する反応性の違いによるものであろう。

文献 21

表題 : Stimulants in the Treatment of Depression : A Critical Overview

著者 : Sally L. Satel et al: J Clin

出典 : Journal of Clinical Psychiatry 50:241-249 1989

要約 : 今回我々はうつ病の治療に関する精神賦活薬の有効性と安全性のレビューを行った。

Uncontrolled study の場合は一般的に有効とされているものが多いが、一次性うつ病 (Primary depression) に対する精神賦活薬の 10 個のプラセボ対照試験においては、一つの例外を除いて有益性がほとんどないことを示唆している。これらの研究のうち数報は方法論的に確立されたものではないが、イミプラミンの有効性が確立された幾つかの試験と同時期に実施されたものであり、十分比較に耐えうるものである。無気力あるいは抑うつ状態の高齢者に関する精神賦活薬の対照試験では効果があるとするものが多いが、結論はしばしば「部分改善」を根拠としている。身体疾患に起因するうつ状態 (身体因性うつ病) に関する研究は、信頼できるものもあるが uncontrolled である。

副作用としては重篤なものはみられておらず、高齢者や身体因性の患者に対しては三環系抗うつ剤よりリスクが低いことを示しているのかもしれない。習慣性についても示唆されているが、これを確認するためのプラセボ比較試験は行われていない。結論として、精神賦活薬は一次性うつ病に対する古典的抗うつ薬のような効果はないが、身体的疾患を伴うような特別なケースや再発例に対しては利用価値があるかもしれない。これらの疑問に答えるには更なるプラセボ対象臨床試験が必要である。

【概要】

Primary Depression に対する精神賦活薬のプラセボ対象試験の報告 9 報についてレビューした。これらのうち 7 報ではプラセボと比較して有意差はないとの結果であり、残り 2 報のうち Rickels らの第一報では一部の患者群で、また同一著者による第二報でも患者評価においてのみ精神賦活薬が有意であり、医師評価では有意差はみられなかった。高齢患者に対するプラセボ対象試験 4 報では、2 報は精神賦活薬がプラセボに比して優っていたが、2 報では有意差はみられていない。

身体的疾患に伴ううつ状態に対する精神賦活薬の効果に関しては、数報のケースレポートがある。これらの報告の多くは基本的に三環系抗うつ薬単独療法に効果がなかったか、あるいは電気ショック療法との併用である。特筆すべきは、精神疾患あるいは心疾患を伴ううつ病に対する精神賦活薬のレポートである。これらの患者に対してはせん妄、不整脈あるいは心不全等を発現する事なく良好な認容性を示唆していた。身体的疾患を伴ううつ病患者の精神賦活薬による治療についての対照試験は行われていないが、これらの患者群では、三環系抗うつ薬では効果が十分得られない可能性が有り、またこの種の抗うつ薬に対して副作用発現率が高いことから、精神賦活薬使用のメリットが示唆される。

【結論】

大多数のプラセボ対照試験によれば、一次性うつ病の治療に関して精神賦活薬はプラセボに比して有意な効果がないことを示している。

しかしながら、幾つかの文献によればこれらの精神賦活薬は再発するケースや特別な状況においては有効性を示す可能性を示唆している。

文献 22

表題：Psychostimulant Treatment of Depressive Disorders Secondary to Medical Illness

著者：Scott W. Woods et al., J Clin.

出典：Psychiatry 47.12-15, 1986

要約：内科的あるいは外科的治療中に発現したうつ病の治療として、デキストロアンフェタミン又はメチルフェニデートを投与された 66 人の患者のカルテレビュー。約 3/4 の患者で何らかの改善が認められ、その半数は著明改善あるいは中等度改善であった。これら

改善が認められた患者の 93%は投与開始後 2 日以内に最大のレスポンスが得られた。再発は 5 例のみであった。副作用はほとんどみられなかった。有意差はないがデキストロアンフェタミンは「適応障害」より「大うつ病」に有効であり、メチルフェニデートは「適応障害」により有効である傾向がみられた。精神賦活薬は、疾病に起因するうつ状態の治療に関して選択肢の一つであり、三環系抗うつ剤より副作用が少なく、早期に効果が得られる可能性がある。

【概要】

調査期間：1979-1983（4 年間）

対象患者：男性 32 人，女性 34 人（合計 66 人）

年齢：平均 72 歳（37-87）

投与対象疾患（DSM-III の分類）

大うつ病（Major Depression）：25 例

抑うつ感情を持つ適応障害（Adjustment disorder with depressed mood）：23 例

器質的感情障害（Organic affective syndrome）：2 例

種々の原因による痴呆（Dementia from various causes）：16 例

66 人の患者は精神賦活薬による 71 回の治療を受けた。

デキストロアンフェタミン（35 回）の平均最大投与量は 12 mg/day（2.5-30）

メチルフェニデート（36 回）の平均最大投与量は 13.5 mg/day（5-30）

平均投与期間 8.9 日（1-87）（11 回は投与期間一日のみ）

【考察】

一般的に、精神賦活薬は抑うつ症患者の治療において限定的に有効であると言われている。それに対して今回のデータからは、精神賦活薬は身体疾患に起因してうつ状態を示す一部の患者においては大きなメリットがあることを示唆している。

今回の我々の結論は、プロスペクティブな臨床試験により確認されるまでは、暫定的なものとしてみなされるに違いない。レトロスペクティブな手法に関して限界があることは衆知の事実であるが、我々の知る限り、一般的に受け入れられている DSM-III のようなクライテリアに準拠して確定診断された患者に対する精神賦活薬の治療の成果をみた研究は今までにない。

精神賦活薬の処方、医原的なうつ病患者の治療の選択肢の一つとして十分考慮に値するであろう。また、三環系抗うつ剤より即効性でより安全であるかもしれない。身体的疾患に伴ううつ状態に関する更なる知見と、その治療に関する精神賦活薬の役割を確立させるためには、更なる研究が必要である。

文献 23

表題 : Case Reports Dextroamphetamine Treatment for Depression in Terminally Ill Patients

著者 : Megan M. Burns, Stuart J. Eisendrath

出典 : Psychosomatics 35(11):80-82 January-February 1994

要約 : 病的患者の抑うつは広範囲に及ぶものの、しばしば認識されない。終末期患者の抑うつも、著者らの経験では広範囲であるが、さらに認識度は低い。

抑うつが明確な場合には、薬物療法が指示されるが、平均余命が短い場合には標準的な抗うつ薬は効果発現が遅すぎるため患者の利益にならない。デキストロアンフェタミンのような精神賦活薬は効果発現が早く、病的患者の抑うつ症状に有効である。しかし、末期患者の治療におけるデキストロアンフェタミンの役割については明確には述べられていない。デキストロアンフェタミンは末期患者の深い苦悩からくる抑うつ症状の識別を補助する有用な薬理的探針である。また、多くの抑うつ患者に、迅速で、効果的な治療効果をもたらす、さらに気分と生活の質の改善をもたらす。

<症例 1> 27 歳女性、多形性グリア芽細胞腫の 5 回目の再発で入院したが、治療の甲斐なく病状は進行した。2 ヶ月間の抑うつ気分を訴え、入院中は何度も一人にするように要求、食事も拒絶し、病状に対する失望感を訴えた。デキストロアンフェタミン (2.5 mg を 1 日 2 回経口) 投与から 24 時間以内に症状が改善。社会的となり、身体的な活動も増加した。数日後、患者は抑うつ的になり、治療後に症状が改善したことに気づいた。患者はデキストロアンフェタミンの治療を継続することを決定した。退院後も患者と患者の夫との会話が増えたことを喜び、以前はほとんど困難であった両親へのコンタクトもできるようになった。

<症例 2> 45 歳男性、転移性の悪性黒色腫のため入院。患者は容易ならぬ事態にうまく対処することができなかった。患者は日々の身だしなみや食事もできず、対人関係もうまくできなかった。患者の活力と気分を改善するためにデキストロアンフェタミンの投与が勧められた。デキストロアンフェタミンの投与初日に、気分が優位に優れた。治療 2 日目には患者自ら身だしなみを整えた。患者は妻や子供たちと会話するようになった。患者、スタッフそして患者の家族は治療に喜び、家庭でのホスピスケアの間、デキストロアンフェタミンの治療継続を希望した。

文献 24

表題：Handbook of Psychooncology Psychological care of the patient with cancer

著者：Holland JC . et. al.

出典：Oxford University Press 470-491, 1989

要約：交感神経興奮剤

うつ病治療に、交感神経興奮剤（dextroamphetamine, methylphenidate など）を使用することには賛否両論ある。がん治療において、dextroamphetamine は、末期がん患者の抑うつ気分の改善及び食欲増進に有効性を示すことが報告されている。進行がん患者に対する methylphenidate の対照試験では、麻薬性鎮痛剤の使用量が減少し、活動性が亢進した。主な副作用は、食欲減退であった。Kaufmann らが、3 例（2 例は三環系抗うつ薬に反応が乏しく、1 例はモルヒネによるコントロール不良の激しい疼痛があるがん患者）で、dextroamphetamine を使用し、うつ症状が改善したことを報告した。amphetamine は、多量の鎮痛薬を必要とする患者において、鎮痛効果を上げるのに有効である。66 例の身体疾患を有する患者における精神刺激薬の使用についての後ろ向きの検討において、精神刺激薬は三環系抗うつ薬が禁忌の患者でうつ症状の速やかで継続的な改善を安全にもたらしことを示している。dextroamphetamine の治療開始時の投薬量は、2.5～5.0 mg qd で、methylphenidate の治療開始時の投薬量は、5～10 mg（午前 8 時及び正午）であった。

文献 25

表題：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：改訂版適用性の検討と第 3 版の作成

著者：内富庸介 他

出典：精神薬物療法会編：気分障害の薬物療法アルゴリズム 88-99 2003

要約：がん患者では大うつ病の有病率が 10%と高いことが知られており、薬物療法を含めた治療的介入が必要となることが多い。がん患者は、薬物投与経路、さまざまな身体症状、切迫した予後など薬物選択に際して考慮すべき特殊な背景を有していることが多く、専用の薬物選択の指針が必要である。著者は、平成 13 年度に「進行がん患者の大うつ病に対する薬物治療アルゴリズム」改訂版を作成し、実際にアルゴリズムを臨床に応用し、その実施可能性を検討した。60 例の適格症例のうち、アルゴリズムが適用されたのは 55 例で（92%）、その選択薬剤は軽症例では alprazolam 20 例、methylphenidate 2 例を含む 4 種の抗うつ薬が、また中等症・重症では amitriptyline 7 例をはじめとする 3 環抗うつ薬、SSRI など 7 種の抗うつ薬が使用された。しかしこのアルゴリズムには「抗不安薬の併用」、「推定予後 1 ヶ月以内の症例に対する薬剤選択」、「抗うつ剤によるせん妄」などに関する情報がなくこれからの課題であると考えられた。これらの問題につ

いて著者らは文献の系統的レビューを行い、このたび新たに進行がん患者の大うつ病に対する新しい薬物治療アルゴリズム第3版を作成した。以下その概要について記す。新アルゴリズム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、安全性などの条件により10段階にわけた（Line 1-Line 10）。DSM-IVの基づく重症度評価、せん妄のリスク評価、経口投与の可否について検討し、薬物の投与経路を評価する。実際の薬物はまず、経口投与不能例には clomipramine 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を述べる。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 を含めて他抗うつ剤の使用を検討する。不安・焦燥感と倦怠感・眠気を評価して、alprazolam, psychostimulant 投与の検討を行うが両剤とも適応にならない症例については他の抗うつ剤を検討する。患者の身体状態、抗うつ薬と相互作用を持つ併用剤の使用の有無を評価し、主に副作用プロフィールを重視して薬物を選択する。不安・焦燥感が強い場合や脱落を回避したい場合に限り、抗不安薬併用を考慮する。今回の大きな変更点としては、終末期で抗うつ剤の効果が得られるほどの予後が期待できない患者をアルゴリズムから除外したこと、せん妄にリスク評価を加えたこと、抗不安薬の併用を認めたことなどである。以上、第3版のアルゴリズムを作成したが、今後さらに臨床応用を行い問題点を検討を行う予定である。

文献 26

表題：精神疾患の治療と経過に関するエビデンス　がん患者の抑うつに対する薬物療法のエビデンス
著者：鈴木志摩子，宮岡等
出典：EBM ジャーナル Vol.5 No.5(547) 43-48 2004
要約：がん患者は抑うつ状態に陥りやすいがその訴えを表現することが少なく患者の抑うつは見過ごされることが多いと思われ、今後正しく適切な診断が行われ適切な治療に結びつけることが重要だとしている。

文献 27

表題：がんの痛みからの解放
著者：武田　文和訳
出典：WHO 式がん疼痛治療法 WHO, 金原出版, 31, 1996
要約：少数の患者では、沈静状態が長期化することがある。死の直前の場合を除くと、このような沈静の原因はオピオイド鎮静薬と併用した向精神薬（抗不安薬，抗精神病薬）であ

ることが多い。向精神薬を減量するか、鎮静作用の少ない薬に切り替える。たとえば、クロルプロマジンにハロペリドールに切り替えると、鎮静状態が改善するのが普通である。ときに精神興奮薬（たとえばメチルフェニデート）が役立つことがある。

文献 28

表題：精神刺激薬

出典：PDQ 日本語版 Physician Data Query from National Cancer Institute, より抜粋

<http://mext-cancerinfo.tri-kobe.org/database/pdq/summary/japanese.jsp>

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、寿命の限られた（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SRIといった作用の発現に3～4週間かかる抗うつ薬と比較し、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、快適感、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、抗うつ薬に較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。メチルフェニデート及びデキストロアンフェタミンは、たとえば、不眠及び夜間覚醒といった睡眠障害を避けるため、患者の覚醒周期の早い時間帯に分割投与される。ベンゾジアゼピン類と同様に、これらの薬物は抗うつ薬治療に補助的に用いられる。抗うつ薬と併用で開始し、抑うつ症状が軽減した場合に中止できる。

文献 29

表題：放射線治療中の脳腫瘍患者を対象とした d-threo 塩酸メチルフェニデートの第 III 相、二重盲検、プラセボ対照、前向き、無作為化臨床試験

著者：Butler JM Jr et al

出典：Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Sep 13

要約：放射線治療中の脳腫瘍患者を対象とした d-threo 塩酸メチルフェニデートの第 III 相、二重盲検、プラセボ対照、前向き、無作為化臨床試験

目的：脳腫瘍患者のクオリティオブライフ（QOL）と中枢神経系認知力（neurocognitive function）は腫瘍による症状と脳への放射線治療（RT）によって損なわれる。我々は放射線治療中の患者を対象に、中枢神経系興奮剤である d-threo 塩酸メチルフェニデート（d-MPH）による予防的投与の QOL と認知機能に対する効果を評価した。

対象と方法：原発性あるいは転移性脳腫瘍患者 68 例を d-MPH 治療あるいはプラセボ治療のいずれかに無作為化した。d-MPH は 5 mg/日 2 回投与（b.i.d.）から開始し、最高

15 mg b.i.d.まで 5 mg b.i.d.ずつ増量した。プラセボは 1錠 b.i.d.から開始し、3錠 b.i.d.まで増量した。主要な評価項目は倦怠感であった。ベースライン時、放射線治療終了時、放射線治療終了後 4, 8, 12 週時にかん治療の機能評価 (Functional Assessment of Cancer Therapy) と倦怠感のサブスケール (FACIT-F), Center for Epidemiologic Studies Scale と、Mini-Mental Status Exam.を用いて患者の倦怠感を評価した。

結果：ベースライン時の Mean Fatigue Subscale Score は d-MPH 投与群で 34.7, プラセボ群で 33.3 ($p=0.61$)であった。放射線治療終了後 8 週時では、両投与群間で倦怠感の差はなかった。Mean Fatigue Subscale Score の調整済み最小二乗推定値は d-MPH 群で 33.7, プラセボ群で 35.6 ($p=0.64$)であった。副次的評価項目は 2 群間で違いはなかった。

結論：放射線治療中の脳腫瘍患者に対する d-MPH の予防的投与は QOL の改善にはつながらなかった。

文献 30

表題：がん患者における倦怠感の管理のための patient-controlled (患者自身で服用量を調整する方法のこと) によるメチルフェニデート: 二重盲検, 無作為化, プラセボ対照試験

著者: Bruera E, et al

出典: J Clin Oncol. 2006 May 1; 24 (13):2073-

要約：がん患者における倦怠感の管理のための patient-controlled (患者自身で服用量を調整する方法) によるメチルフェニデート: 二重盲検, 無作為化, プラセボ対照試験

目的：プラセボを対照とし, patient-controlled メチルフェニデートのがん患者における倦怠感に対する有効性を, Functional Assessment for Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) を用いて評価する。

患者及び方法：0 から 10 点の倦怠感スコア (0=倦怠感はない, 10=最悪の状態) で 4 点以上のスコアを示し, ヘモグロビン値が 10 g/dL 以上の患者を試験に組み入れた。患者はメチルフェニデート 5 mg 群かプラセボ群に無作為化され, 必要に応じて 2 時間ごとに服用し (1 日最高 4 カプセル) 7 日間継続した。患者は治験薬の記録と倦怠感の程度を日誌に記入した。リサーチナースが毎日患者に電話をし, 毒性と倦怠感の程度を評価した。患者全員に非盲検 (open-label) でメチルフェニデートを 4 週間提供した。FACIT-F 及び Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) をベースライン時, day 8, day 15, day 36 に評価した。Day 8 での FACIT-F 倦怠感サブスコアを主要評価項目とした。

結果：無作為化された 112 例の患者のうちメチルフェニデート群 52 例, プラセボ群 53 例が解析が可能であった。両群とも倦怠感の程度は day 8 に有意に改善した。しかし, FACIT-F ($P= .31$)あるいは ESAS ($P= .14$)評価による倦怠感の改善は両群間で有意な差は

認められなかった。非盲検の段階では倦怠感の程度はベースライン時に比べて低いままであった。重要な毒性は認められなかった。

結論：メチルフェニデートとプラセボ両群とも症状の有意な改善を示した。治療開始後 1 週間では、メチルフェニデートはプラセボより有意に優れた効果は認められなかった。長期の試験の方が妥当である。リサーチナースによる毎日の電話連絡の役割は、緩和ケア介入として検討すべきである。

文献 31

表題：A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue.

著者：Hanna A, et al

出典：Support Care Cancer. 2006 Mar;14(3):210-5

要約：背景：がんに伴う倦怠感、患者にとって最も苦痛を伴う症状の 1 つであり、治療完了後しばらくたっても消失しないことがある。メチルフェニデート（リタリン）は、こうした患者の opiate 誘発性傾眠、抑うつ症状、認知機能の改善などの治療に使用される。本第 II 相試験は、がんに伴う倦怠感に対するメチルフェニデートの有効性を評価する目的で行われた。

対象と方法：被験者の適格性基準は、次のとおりである。がんの既往歴、6 ヶ月以上及び 5 年未満の疾患罹患の既往歴がないこと、ヘモグロビン値 12 g%以上、Brief Zung Self-administered Depression Scale で中等度以下の抑うつ症状、Brief Fatigue Inventory (BFI) でスコアが 4 以下。methylphenidate を 5 mg、1 日 2 回、6 週間経口投与し、BFI のスコアが 4 以下かつ患者に有意な毒性が認められない場合は、2 週目以降漸増した。治療反応は、4 週目と 6 週目の 2 点で、ベースラインと比較して BFI のスコアが減少しているかどうかで判定された。

結果：2001 年 5 月～2003 年 5 月の間に、37 例が治験に参加した。4 週目、6 週目の時点で、37 例中 20 例（54%）に BFI のスコアが 2 ポイント以上減少した（平均減少値 3.5）。ただし、6 例（19%）については有害事象の発現により、投与を中止した。これらの有害事象はいずれも、grade 1 と報告されている。

結論：本研究は、中等度から重度の倦怠感を訴える乳がん患者に対するメチルフェニデートの投与は有効であることを示唆している。

文献 32

表題 : Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium: a prospective clinical study.

著者 : Gagnon et al

出典 : J Psychiatry Neurosci. 2005 Mar;30(2):100-7.

要約 : 目的 : 活動低下型のせん妄を伴う進行がん患者に、塩酸メチルフェニデート (Methylphenidate hydrochloride) を投与した場合の認知機能の改善について検討した。

方法 : 1999年3月～2000年8月に、Montreal General Hospitalの緩和ケアの外来患者及び入院患者のうち、活動低下型のせん妄を伴う進行がん患者14例について調査を行った。これらの患者は、(1) Mini-Mental State Examination (MMSE) で認知障害を認める、(2) 睡眠覚醒パターン障害、(3) 精神運動遅延、(4) 妄想及び幻覚がみられない、(5) せん妄の直接の原因となる他の疾患を有していないこと、を基準に前向き研究の被験者に選定された。全患者にメチルフェニデートを投与し、MMSEを用いて認知機能の変化を測定した。

結果 : 14例すべてについて、MMSEによる判定で認知機能の改善が認められた。治療前のMMSEのスコア(最大値30)の中央値は21(平均値20.9, 標準偏差「SD」4.9)であったが、メチルフェニデートの初回投与後、中央値27(平均値24.9, SD 4.7)へ改善した($p < 0.001$, Wilcoxon 符号順位検定)。1例はメチルフェニデート投与量が安定する前に死亡した。他の13例について検討したところ、MMSEのスコアの中央値は28(平均値24.9, SD 4.7)まで改善した($p = 0.02$, メチルフェニデートの初回投与1時間前のMMSEの中央値と比較)。すべての患者で精神運動遅延の改善がみられた。

結論 : 他の疾患(代謝, 薬剤誘発性など)によらない、進行がん患者のせん妄は、メチルフェニデートの投与により改善することがある。

文献 33

表題 : Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report.

著者 : Bruera E et al

出典 : J Clin Oncol. 2003 Dec 1;21(23):4439-43.

要約 : 進行がん患者における倦怠感の管理を、患者自己管理下でメチルフェニデートを用いて行ったプレリミナリーな報告

目的 : がん関連の倦怠感の管理を、患者自己管理下でのメチルフェニデート投与がもたらす効果を検証する。

患者並びに方法：この prospective open 試験において、進行がんであり、かつ 10 点満点で 4 点以上の倦怠感スコアを有する患者に、7 日間、必要に応じて 2 時間おきに経口で 5 mg のメチルフェニデートを投与した。連日さまざまな症状を評価した。すなわちプライマリーエンドポイントである倦怠感（抑うつ状態）は 10 点満点で評価し、慢性疾患での治療-倦怠感機能（FACIT-F）評価を、開始時、7 日目、28 日目に行った。

結果：30 人の評価可能な患者において、以下に述べる平均値±標準偏差スコアは開始時と 7 日目で有意な改善がみられた。すなわち、倦怠感スコア（10 点満点）は 7.2±1.6 から 3.0±1.9 ($p<0.001$)、全般的健康状態スコア（10 点満点）は 4.5±2.2 から 2.8±2.1 ($p<0.001$)、治療-倦怠感機能（FACIT-F）サブスコアは、17.5±11.3 から 34.7±10.0 ($p<0.001$)、機能的健康状態は 14.4±5.9 から 18.3±6.6 ($p<0.001$)、肉体的な健康状態は 13.5±6.4 から 21.4±5.0 ($p<0.001$) であった。不安、食欲、疼痛、嘔気、抑うつ、眠気のすべては有意に改善した ($p<0.05$)。すべての患者は午後あるいは夕方の投薬を選び、93%に当る 28 人の患者は毎日 3 回以上の投薬を選択した。すべての患者は 7 日間の治療後もメチルフェニデートを使い続けることを選んだ。重篤な副作用報告はなかった。

結果：以上のプレリミナリーな結果から、患者自己管理下でのメチルフェニデート投与により倦怠感並びにその他の症状が早急に改善されることがわかった。無作為試験を行うことが望ましい。

文献 34

表題：A phase II study of methylphenidate for depression in advanced cancer.

著者：Homsí J, et al

出典：Am J Hosp Palliat Care. 2001 Nov-Dec;18(6):403-7.

要約：本試験において、進行がん患者のうつ症状に対する methylphenidate 使用を評価した。

デザイン：第 II 相オープンラベル・前向き試験

適格基準：過去に methylphenidate を使用したことがない患者、あるいは、他の抗うつ剤を最近使用したことがない患者。

評価方法：うつ症状及び治療に対する反応性「あなたはうつですか？」との問いに対する患者の反応。ベースライン時及び 3, 5, 7 日目に評価した。

治療：開始用量は 5 mg で、午前 8 時及び午前 12 時に分けて投与。用量は、評価日に症状改善の反応がみられなければ増加した。

反応基準：「あなたはうつですか？」の質問に対する否定的な回答。

結果：41 例が登録され、30 例（男性 15 例、女性 15 例）が試験を完了した。平均年齢は 68 歳（範囲 30-90 歳）。本剤投与を 6 例が副作用により中止し、5 例に有効性がみられなかった。21 例が 3 日目の 10 mg/日に反応し、他の 9 例は 5 日目の 20 mg/日にて反

応を示した。そのうち、29 例において肯定の反応が 7 日目まで維持された。食欲不振、疲労、集中力、鎮静作用もまた複数例において改善された。試験完了例すべてが副作用に対して耐容であり、副作用により投薬を中断する例はみられなかった。

結果：Methylphenidate は進行がん患者のうつ症状に有効であった。また、開始用量 10 mg の分服投与は多くの患者で有効であった。用量漸増は必要であったようだ。症状の改善は 3 日以内にみられた。なお、副作用のモニタリングは頻繁に行うことを勧める。

文献 35

表題：Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study.

著者：Sarhill N, et al

出典：Am J Hosp Palliat Care. 2001 May-Jun;18(3):187-92.

要約：オープン試験において、進行がん患者 11 例中 9 例に methylphenidate による倦怠感の改善がみられ、即効性が注目された。

文献 36

表題：A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease.

著者：Breitbart W, et al.

出典：Journal: Arch Intern Med. 2001 Feb 12; 161(3):411-20.

要約：背景：疲労はヒト免疫不全ウイルス（HIV）病の症状として一般にみられ、重大な心理学的及び機能的な病的状態と QOL 低下を伴う。がん及び多発性硬化症による疲労治療に関する予備試験の文献によると、覚せい剤が疲労減少に効果があることが示唆されている。

目的：HIV 患者における疲労に対する 2 つの覚せい剤、メチルフェニデート塩化水素酸塩（リタリン）とペモリン（Cylert）による治療の有効性をプラセボを介入し比較する。

方法：この二重盲検試験では、HIV 疾患を有し、持続的で重症疲労を持つ外来患者 144 人がメチルフェニデート、ペモリン若しくはプラセボ治療に無作為化に割り付けられた。治療法は、最大 1 日量としてメチルフェニデート塩化水素酸塩 60 mg、ペモリン 150 mg あるいはプラセボ 8 カプセルまで増量された。疲労は、Piper Fatigue Scale (PFS) と疲労のためのビジュアル・アナログ・スケール (VAS-F) の 2 つの自己報告評価スケールを用いて測定された。また、時限等尺性片側性伸展下肢挙上タスク及び筋肉持久力を測定した。

QOL と心理的 well-being の測定は、Beck Depression Inventory, Brief Symptom Inventory, 36 項目の Short-Form Medical Outcomes Study Health Status Survey を含む。

副作用は、Systematic Assessment for Treatment Emergent Events 及び Extra-pyramidal Symptom Rating Scale を用いてモニターされた。すべての測定は毎週評価された。

結果：被験者 109 名が 6 週間の試験を完了し、メチルフェニデート投与の患者 15 例（41%）とペモリン投与の患者 12 例（36%）は、プラセボ投与の患者 6 例（15%）と比較して臨床的に有意な改善を示した。メチルフェニデートあるいはペモリンを投与した患者は、いくつかの自己報告評価スケールでの疲労において、有意に改善した（PFS 全スコア $P=0.04$ 、感情サブスケール $P=0.008$ 、感覚サブスケール $P=0.04$ 、VAS-F エネルギーサブスケール $P=0.02$ ）。階層線形モデルの平均値を用いた回帰勾配の分析は、覚せい剤投与患者における PFS 全スコアでプラセボ群に対して有意に優れた改善を示した（ $P=0.02$ ）。検討したいかなる評価結果においても、メチルフェニデートとペモリンの間の有効性に有意差はみられなかった。疲労の改善は、うつ、心理学的窮迫及び全般的 QOL の測定における改善と有意に相関した。重症の副作用はこのサンプルの間で比較的まれであり、運動亢進あるいはびくつきのみが実薬療法を受けた被験者で有意に高い頻度でみられた。

結論：疲労と無関係な HIV 及び後天性免疫不全症候群の多くの患者は、メチルフェニデートあるいはペモリンでの治療に良く反応した。疲労における重症度の減少に対して、両方の覚せい剤は同様の効果を示し、最小の副作用でプラセボに比べて有意に優れると思われる。さらに、疲労の改善は、QOL の改善、うつ及び心理学的窮迫の減少に有意に関連した。

文献 37

表題：Methylphenidate in terminal depression.

著者：Macleod AD

出典：J Pain Symptom Manage. 1998 Sep;16(3):193-8.

要約：ホスピス入院中の大うつ患者 26 例に methylphenidate を投与した。46%の患者において治療に対する反応がみられたが、有意な反応がみられたのは原疾患にて 6 週以内に死亡した 7%の患者であった。

文献 38

表題：Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients.

著者：Meyers CA et al

出典：Clin Oncol. 1998 Jul;16(7):2522-7.

要約：脳腫瘍患者 30 例で methylphenidate の精神神経機能に及ぼす影響を検討した。認知と活動性において改善がみられた。Methylphenidate は腫瘍に対する補助療法として考慮されるべきである。

文献 39

表題：進行がん患者の倦怠感に対する methylphenidate の有効性に関する予備的検討

著者：菅原ゆり子

出典：総合病院精神医学, 12(S), 90(2000)

要約：倦怠感は進行がん患者における難治性の病状である。今回メチルフェニデートの倦怠感に関する有効性について 20 例の予備的検討を行った。評価は VAS を行った。VAS の平均値は服用前 77.1 (± 15.3)，服用後は 54.0 (± 27.9) であり，有意な改善が認められた ($t=3.07$, $p=0.009$)。がん患者のうつに対する有効性はオープン試験の 2 報で報告されているが，methylphenidate が即効性をもって有効であることが示唆されている。うつに対する十分な evidence との判断はできないが，関連する倦怠感，認知機能などに関して，二重盲検試験で有効性が示されており，がん患者のうつに対する methylphenidate の使用は意義あるものと考えられる。

貯法:

錠 防湿、室温保存
散 室温保存

使用期限:

包装に表示の使用期限を参照のこと
使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

中枢神経興奮剤

* 劇薬、向精神薬、指定医薬品、処方せん医薬品
* (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

リタリン[®]錠「チバ」
1%リタリン[®]散「チバ」

Ritalin[®]

塩酸メチルフェニデート製剤

承認番号	錠: 13600AZZ00111000 散: 13600AZZ00110000
薬価収載	1961年11月
販売開始	1958年11月
再評価結果	1998年3月

NOVARTIS




【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 過度の不安、緊張、興奮性のある患者〔中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがある。〕
2. 緑内障のある患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
3. 甲状腺機能亢進のある患者〔循環器系に影響を及ぼすことがある。〕
4. 不整脈拍、狭心症のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
6. 運動性チック、Tourette症候群の患者又はその既往歴・家族歴のある患者〔症状が悪化又は誘発させることがある。〕
7. 重症うつ病の患者〔抑うつ症状が悪化するおそれがある。〕

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

6歳未満の幼児(「7. 小児等への投与」の項参照)

【組成・性状】

成分・含量	1錠中塩酸メチルフェニデート10mg		
	添加物	乳糖、第三リン酸カルシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、リン酸二水素カルシウム、ゼラチン、タルク、ステアリン酸マグネシウム	
性状	白色の裸錠		
外形			
識別コード	CG 202		
大きさ(約)	直径:7.0mm 厚さ:2.6mm 質量:0.14g		
成分・含量	1g中塩酸メチルフェニデート10mg		
添加物	乳糖		
性状	白色の散剤		

【効能又は効果】

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

【用法及び用量】

ナルコレプシーには、塩酸メチルフェニデートとして、通常成人1日20~60mgを1~2回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

難治性うつ病、遷延性うつ病には、塩酸メチルフェニデートとして、通常成人1日20~30mgを2~3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) てんかん又はその既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させ、発作を誘発させるおそれがある。〕
 - (2) 高血圧の患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 覚醒効果があるので、不眠に注意し、夕刻以後の服薬は原則として避けさせること。
 - (2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し、特に薬物依存、アルコール中毒等の既往歴のある患者には慎重に投与すること。
 - (3) 本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。
3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧剤	昇圧作用を増強させることがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。
MAO阻害剤	MAO阻害剤の作用を増強させることがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。
クマリン系抗凝血剤	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	クマリン系抗凝血剤の半減期を延長させる。
抗痙攣剤 フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン	抗痙攣剤の作用が増強されることがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。
三環系抗うつ剤 イミプラミン等	三環系抗うつ剤の作用が増強されることがある。	本剤は三環系抗うつ剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる。
グアネチジン	降圧作用を減弱させる。	本剤は交感神経刺激作用を有するため、グアネチジンの交感神経遮断作用に拮抗する。
アルコール	精神神経系の副作用が増強されることがある。	アルコールは本剤の精神神経系の作用を増強させる。

4. 副作用

承認時まで及び承認後の副作用調査例数の累計325例中201例(61.9%)に副作用が認められ、主な症状としては口渇(32.9%)、頭痛(14.8%)、発汗(24.3%)、食欲減退(16.9%)等がみられている。(本剤はうつ病については副作用頻度が明確となる調査を実施していないため、ナルコレプシーについて行われた調査を集計した。)

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 剥脱性皮膚炎: 症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。



- 2) 脳動脈炎及び梗塞、狭心症：症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 悪性症候群 (Syndrome malin)：発熱、高度の筋硬直、CK (CPK) 上昇等があらわれることがあるので、このような場合には体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	5%未満
過敏症 ^{注1)}	紅斑等	—	発疹、関節痛
眼	視調節障害、霧視	—	—
精神神経系	興奮、チック、舞踏病様症状、Tourette症候群、ジスキネジア等 痙攣、常同運動、運動亢進、中毒性精神障害 ^{注2)} 作用消失後の眠気、抑制、不機嫌・不快感、けん怠感、易疲労感	頭痛・頭重、注意集中困難、神経過敏、不眠、眠気	不安、焦燥、易怒・攻撃的、行為心迫、うつ状態、幻覚、妄想、眩暈、振戦
消化器	—	口渇、食欲不振、胃部不快感、便秘	悪心・嘔吐、下痢、口内炎等
循環器	—	心悸亢進、不整脈	頻脈、血圧上昇、血圧下降等、胸部圧迫感
血液	血小板減少性紫斑、白血球減少、血小板減少、貧血	—	—
肝臓	黄疸 肝機能検査値の異常 (AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-P 上昇等)	—	—
その他	発熱、体重減少、頻尿、脱毛等	排尿障害、性欲減退、発汗、筋緊張	—

注1)このような場合には投与を中止すること。

注2)観察を十分に行い、このような場合には中枢抑制剤 (睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬) の投与等適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験 (ウサギ) において大量投与 (200mg/kg/日) により催奇形性 (二分脊椎) が報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) 6歳未満の幼児には投与しないこと。〔安全性が確立していない。〕
- (2) 小児に長期投与した場合、体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。

8. 過量投与¹⁾

徴候、症状：主に中枢神経系の過剰刺激及び過度の交感神経興奮に起因する次の諸症状

嘔吐、激越、振戦、反射亢進、筋攣縮、痙攣 (昏睡を続発することがある)、多幸感、錯乱、幻覚、せん妄、発汗、潮紅、頭痛、高熱、頻脈、心悸亢進、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜乾燥

処置：症状に応じた支持療法を行う。自己損傷の防止、過剰刺激症状をさらに悪化させる外部刺激の排除に留意。

徴候、症状がそれほど重篤でなく、患者に意識がある場合には催吐あるいは胃洗浄によって胃内容物を除去する。重篤な場合は胃洗浄の前に短時間作用型バルビツール酸系薬剤を用量に注意し投与する。血液循環と呼吸の維持に集中治療を行う。高熱に対しては物理的な解熱処置をとる。リタリン過量服用に対する腹膜透析、血液透析の有効性は確立していない。

9. その他の注意

- (1) 適応外疾患 [注意欠陥多動性障害 (ADHD)] に対する投与で、全身痙攣が報告されている。
- (2) メチルフェニデートの長期発癌性試験の結果、F344/Nラットを用いた試験では癌原性は認められなかった。B6C3F1マウスを用いた試験では、雌雄両性で肝細胞腫の増加、60mg/kg/day投与群の雄で肝芽細胞腫の発現がみられている。
- (3) メチルフェニデートは *Salmonella typhimurium* を用いた Ames試験では突然変異誘発性は認められなかった。チャイニーズハムスターの培養卵細胞を用いた試験では姉妹染色分体変換と染色体異常の増加がみられ、弱い染色体異常誘発性が認められている。

* (4) 海外において、器質的心疾患を有する小児に対する中枢神経興奮剤 (アンフェタミン、メタンフェタミン、メチルフェニデート等) の投与例で、突然死が報告されている。

【薬物動態】

健康成人に¹⁴C-塩酸メチルフェニデートを経口投与した研究では、血漿中¹⁴Cが最高濃度を示すのは投与後約2時間で、この¹⁴Cは主に代謝産物によるものである。投与後8、48時間での尿中排泄率はそれぞれ50、90%であり、糞中には極く少量しか排泄されない。尿中の主要代謝産物は脱エステル化体で、投与量の80%を占めている。²⁾
¹⁴Cの半減期は尿中排泄率より計算して7時間である。²⁾
(外国人のデータ)

【臨床成績】

ナルコレプシー

一般臨床試験において、ナルコレプシーに対する有効率は89.6% (95/106) であった。

また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

【薬効薬理】

1. 中枢興奮作用

塩酸メチルフェニデートは大脳半球及び脳幹に高く分布することが認められており (ラット・経口投与) 上位運動中枢及び知覚・感覚系に作用することが示唆されている³⁾ が作用機序についてはいまだ明らかにされていない。

マウス、ラット、ウサギ、イヌにおいて塩酸メチルフェニデート0.5~5mg/kgの経口又は非経口的投与により運動の亢進、攻撃的行動、闘争的衝動等の中枢性興奮症状が認められている。⁴⁾

2. 自発運動に及ぼす影響

マウスに塩酸メチルフェニデート15mg/kgを経口投与し、振動カゴを用いて観察した実験では投与1時間後に未処置群の4倍の運動量を示し、またラットによる回転カゴ実験において10mg/kgを経口投与した場合には著明な自発運動の亢進が認められている。⁴⁾

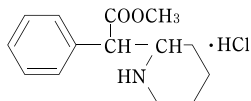
塩酸メチルフェニデートの運動亢進作用はその強さ及び持続性においてメタンフェタミン、カフェインのほぼ中間であることが認められている。^{4,5)}

3. 睡眠に及ぼす影響⁶⁾

REM型ナルコレプシーの患者 (13例) に塩酸メチルフェニデート (10~40mg) を投与し、同じ日の午前 (無投薬) と午後 (試験薬投与後) の2回反復して1時間のポリグラフィを行い両記録を比較した結果、覚醒維持機能の指標となる入眠前覚醒持続時間 (入眠潜時) が3.5倍に延長し強力な覚醒作用を持つことが認められている。また、REM睡眠抑制効果の指標となる入眠時REM期の持続時間の短縮が認められ、REM睡眠抑制作用の存在が示されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：塩酸メチルフェニデート (Methylphenidate Hydrochloride)

化学名：Methyl α -phenyl-2-piperidineacetate hydrochloride

分子式：C₁₄H₁₉NO₂·HCl

分子量：269.77

融点：約205℃ (分解)

性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。

水又はメタノールに溶けやすく、酢酸 (100)、エタノール (95) 又はクロロホルムにやや溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、無水酢酸又はアセトンに溶けにくく、酢酸エチルに極めて溶けにくい。

本品の水溶液 (1→20) のpHは3.5～5.0である。

本品の水溶液 (1→20) は旋光性がない。

【包装】

リタリン錠「チバ」 100錠 (バラ) 500錠 (バラ)

1%リタリン散「チバ」 100g (缶)

【主要文献】

- 1) 「日本チバガイギー医薬品過量使用時の症状と処置」日本チバガイギー株式会社・医薬情報部編集、1987, P107 [RITS00072]
- 2) Faraj, B. A. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 191, 535, 1974 [RITM00869]
- 3) Bernhard, K. et al.: Helv. Chim. Acta 42, 802, 1959 [RITI00193]
- 4) Meier R. et al.: Klin. Wochenschr. 32, 445, 1954 [RITI00084]
- 5) 高木敬次郎ほか：薬学雑誌 87(7), 837, 1967 [RITJ00057]
- 6) 高橋康郎ほか：精神薬療基金研究年報 9, 201, 1977 [RITJ00093]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

NOVARTIS DIRECT

☎0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～18:00

www.novartis.co.jp

** 本剤は厚生労働省告示第107号 (平成18年3月6日付) に基づき、投薬期間は1回30日間分を限度とされています。

(06)

*製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布4-17-30

製造

日本チバガイギー株式会社

東京都港区西麻布4-17-30

