

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。

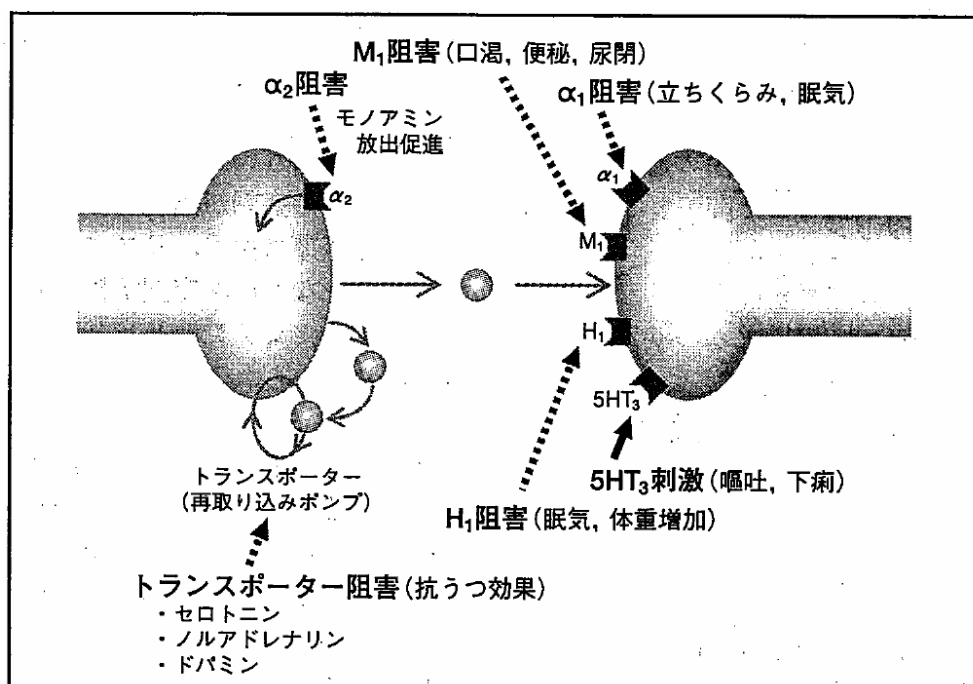


図 抗うつ薬の薬理作用

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。