

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し、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 mg1 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週時にがん治療の機能評価 (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ヵ月以上及び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週目を以降漸増した。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。すなわちブ
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%に当たる 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：13600AZZ0011000 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)】

- 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。〕
- 緑内障のある患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。〕
- 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】

リタリン錠 「チバ」	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		
1%リタリン散 「チバ」	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】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 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。〕
 - 高血圧の患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - 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。
 - 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。
グアナチジン	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、グアナ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）

- 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 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 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ので、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効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⁾

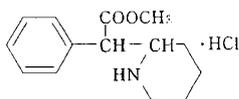
塩酸メチルフェニデートの運動亢進作用はその強さ及び持続性においてメタンフェタミン、カフェインのほぼ中間であることが認められている。^{4,5)}

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



** 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

