

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究報告書

全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査

分担研究者 尾崎 茂 国立精神・神経センター精神保健研究所
研究協力者 和田 清 国立精神・神経センター精神保健研究所

研究要旨 これまでの調査結果をもとに医薬品症例の最近の動向について検討し、さらにこの 1 年で適応症変更や流通管理体制等に大きな動きがみられたリタリン問題について概要をまとめた。医薬品症例の特徴の検討からは、規制薬物症例と比較して依存症候群の割合が高く、気分障害や BPD などのパーソナリティ障害の併存率も高いことなどから、臨床的特徴に配慮した治療プログラムの検討が必要であると考えられた。またリタリンについては、以前から医療現場における乱用・依存、また不適切な処方医学的、社会的に問題となっていたが、2007 年にうつ病が効能・効果から削除されて保険適用疾患がナルコレプシーのみとなった。さらに、適切な診断と処方が行われるようにするため、医師・薬局が登録制となり、第三者委員会が管理・流通をコントロールしていく仕組みが新たに設けられた。今後、こうした新たなシステムが十分に機能しているかを検証するとともに、リタリンの代替医薬品として乱用される可能性があると考えられるコンサータ、アトモキセチン、ペモリン、モダフィニール等についても、その推移を注意深く見守る必要があると考えられた。

A. 研究目的

日本における薬物乱用問題は、依然として第三次覚せい剤乱用期が続いており、大麻、MDMA、さらに“違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）”の乱用も拡大しつつある。厚労省のまとめによれば、2006 年度における覚せい剤事犯での検挙人員は 11,821 人で、前年に比較すると 1,728 人（12.8%）減であるが、押収量は 144.0kg と前年比で 21.2kg（17.3%）増加した。大麻事犯については、押収量は減少したが、検挙人員は 2,423 人と前年より 360 人増加し、過去最高を記録した¹⁾。

一方、医薬品の乱用・依存問題も根強くみられており、睡眠薬・抗不安薬を主たる使用薬物とする症例は、本調査においても覚せい剤、有機溶剤症例に次いで高い割合を示してきた。ま

た、リタリン（メチルフェニデート）乱用・依存問題については、本調査のデータに基づいてその問題点を報告してきたが、2007 年 10 月には、「効能又は効果」から難治性・遷延性うつ病が削除され、管理・流通について厳しく規制されることになった。

今年度は、全国調査を実施しない年度にあたるため、次年度に向けて調査の準備を行うとともに、2006 年度調査²⁾のデータを中心に最近の医薬品症例に関する検討を行った。

B. 研究方法

1) 医薬品症例の最近の動向

最近の調査結果から、睡眠薬・抗不安薬症例を中心とする医薬品症例について、報告された医薬品名を集計して傾向を探るとともに、2006

年度調査²⁾の結果から、依存症候群の割合、併存症について検討した。

2) リタリン問題と対応の概要

最近の調査結果からリタリン症例の特徴を検討し、今回の対応に至る経緯に関連する報道資料、各種文献等によりまとめた。さらに今後、リタリンの代替薬物として乱用される可能性のある医薬品について特徴をまとめ、乱用・依存の実態について、文献的検討を行った。

C. 結果

1) 医薬品症例の最近の動向

1987～2006年の調査で報告の多かった医薬品名について、報告数の合計とカテゴリー別にみた割合(%)を示す(表1)。

カテゴリーと医薬品名	n	カテゴリー別%
睡眠薬		
トリアゾラム	275	26.6%
ブロムワレリル尿素	189	18.3%
フルニトラゼパム	152	14.7%
ニトラゼパム	148	14.3%
プロチゾラム	58	5.6%
抗不安薬		
エチゾラム	129	37.1%
ジアゼパム	90	25.9%
アルプラゾラム	50	14.4%
ブロマゼパム	29	8.3%
ロラゼパム	12	3.4%
クロキサゾラム	12	3.4%
鎮痛薬		
セデス	156	38.6%
ペンタゾシン	63	15.6%
ナロン	62	15.3%
ノーシン	29	7.2%
バファリン	24	5.9%
鎮咳薬		
ブロン製剤	251	59.5%
トニン	46	10.9%
エフェドリン	12	2.8%
コデイン	7	1.7%

2006年度調査²⁾においては、医薬品症例は全体の約1/4を占めていた。具体的な医薬品名が報告されるケースは報告症例の一部であるため、表1はあくまで大まかな傾向を表すに過ぎないことを銘記する必要がある。

基本的に、臨床で用いられる頻度の高い医薬品の割合が高いことはこれまでの報告書でも指摘したとおりである。睡眠薬では、トリアゾラムが最も多く、ブロムワレリル尿素がこれに次いでいた。この中には、市販薬である「ウット®」も含まれる。ウット®には、ブロムワレリル尿素、アリルイソプロピル尿素、塩酸ジフェンヒドรามミンが含有され、「鎮静剤」として市販されているが、ウット®による依存形成には、含有されている抗ヒスタミン成分も関与している可能性がある。

抗不安薬では、エチゾラム、ジアゼパム、アルプラゾラム等が多く報告された。これも、睡眠薬同様、主として使用頻度が高い抗不安薬が多く報告されていると考えられ、一般に依存形成のポテンシャルが強いとされる短半減期のものに限られてはいない。

鎮痛薬ではセデスの報告が最も多いが、セデス製剤に含まれるカフェインが依存形成やその他の精神症状発現に関与している可能性も考えられる。鎮咳薬では、「ブロン®」製剤が報告数の約60%を占めている。ブロン®も製剤によって、含有成分が部分的に異なっているが、報告された製剤としては、ブロン液 43、ブロン錠が 19であった。精神症状への関与で議論があったメチルエフェドリンは、現在、錠剤にのみ含まれている。一方、抗ヒスタミン成分(マレイン酸クロルフェニラミン)はすべてのブロン製剤に含有されており、他の医薬品におけると同様に、これが依存形成に関与している可能性がある。

次に、最近の調査から、医薬品症例において主たる診断(ICD-10)が「依存症候群」であるとされた割合を示す(表2)。

表2 主診断「依存症候群(%)」の推移

主たる使用薬物	2002	2004	2006
覚せい剤	13.4	19.3	17.6
有機溶剤	31.9	36.4	35.8
睡眠薬	67.2	72.7	85.1
抗不安薬	76.5	85.7	78.9
鎮痛薬	54.2	90.9	77.8
鎮咳薬	58.6	62.5	65.2

覚せい剤、有機溶剤症例と比較して、医薬品症例では「依存症候群」の占める割合が著しく高いことがわかる。これらの医薬品は、覚せい剤、有機溶剤と比較して、中毒性精神病などの精神症状を惹起する作用は低いが、一方で精神・身体依存形成の問題がある。2006年度調査では、睡眠薬・抗不安薬依存の80%はいわゆる「臨床用量依存」と考えられたが、一般に医薬品症例では、規制薬物ほどには症状的にも社会的にも底をつきにくい面もあり、治療・回復は決して容易とはいえない場合がある。

また、2006年度調査の結果²⁾から、気分障害、境界型パーソナリティ障害(BPD)の併存率を表3に示す。

表3 薬物別にみた併存症

	気分障害		BPD	
	人数	(%)	人数	(%)
覚せい剤	56	(21.4%)	35	(13.4%)
有機溶剤	8	(9.9%)	7	(8.6%)
大麻	4	(30.8%)	1	(7.7%)
睡眠薬	19	(40.4%)	11	(23.4%)
抗不安薬	6	(31.6%)	7	(36.8%)
鎮痛薬	2	(22.2%)	2	(22.2%)
鎮咳薬	7	(30.4%)	4	(17.4%)
リタリン	8	(53.3%)	4	(26.7%)
多剤(規制薬物)	7	(31.8%)	4	(18.2%)
多剤(医薬品)	17	(65.4%)	11	(42.3%)
その他	5	(27.8%)	1	(5.6%)
計	139	(26.0%)	87	(16.3%)

気分障害の併存率は、全体として医薬品症例で規制薬物症例よりも高く、睡眠薬、リタリン、多剤(医薬品)症例では40~60%であった。これらは、一次性、二次性(物質誘発性)の気分障害をとともに含んでいる。BPDの併存率も同様

の傾向がみられ、多剤(医薬品)、抗不安薬症例などでとくに目立った。この結果は、覚せい剤、有機溶剤などの規制薬物症例では物質誘発性の精神病性障害が問題になることが多いのに対して、医薬品症例では、依存症と併存する気分障害、BPDなどのパーソナリティ障害などに配慮した治療戦略が必要になることを示唆する。

2) リタリン問題と対応の概要

(1) リタリン「効能」の変遷

リタリン(塩酸メチルフェニデート)は、1954年にドイツで最初に発売され、日本国内では1958年以来市販されている中枢刺激剤である。

1958年1月に「うつ病、抑うつ性神経症」を効能として承認されて同年11月に発売されたリタリンは、1978年に「ナルコレプシー」の効能が追加となった。1979年の第1回再評価結果により「うつ病、抑うつ性神経症」の効能は「軽症うつ病、抑うつ性神経症」と変更され、1998年の第2回再評価では「抗うつ剤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」と変更されてきた。2007年10月に製薬会社より、うつ病に関わる効能削除について一部変更承認申請が提出され、これが認められたため、保険適用は、2007年10月26日より「ナルコレプシー」のみとなった。

(2) リタリン乱用問題

① 精神医学的問題としてのリタリン

リタリン乱用・依存についての精神医学的検討は、これまで散発的な症例報告が中心であった。報告された症例の多くは、抑うつ状態を契機に医療機関からリタリンを処方され、治療経過中に依存状態に陥り、次第に用量が増加したケースである。中には、幻覚・妄想状態、パニック状態を呈したり、当初から経鼻的に摂取するなど、乱用目的で使用したケースも含まれる

が、詳細は各文献に譲る。

精神医学専門誌では、この間何度かリタリン関連問題が特集に取り上げられている。2003年には、抗うつ薬の augmentation としてのリタリン使用の妥当性について佐藤らが批判的に論じるとともに投与指針を示しており³⁾、臨床精神薬理誌では「依存性薬物の精神薬理」として臨床的特徴について述べられている⁴⁾。2004年には偽造処方箋によるリタリンの不正入手について融が報告している⁵⁾。2005年にはADHDの薬物治療の特集の中で、乱用・依存問題が取り上げられた⁶⁾。同時期の精神医学誌では「オピニオン・メチルフェニデートの有用性と有害性をめぐって」として4名の著者による論文が掲載されている⁷⁾。

これらの論調は、いずれもリタリンの抗うつ剤としてのエビデンスと存在意義に疑義を呈するものだが、2003年の風祭の論文⁸⁾における主張が、おそらく大部分の臨床医の意見を代弁するものであったといえる。すなわち、リタリンの抗うつ剤としての適用削除と、ADHDに対する効能追加を提案するものである。同時に、医療者側の乱用・依存に関する認識の向上と、行政的対応の強化の必要性を強調しつつも、ナルコレプシーやADHDに対してはほとんど唯一の治療薬であるため、その治療に支障をきたさないような配慮を求めている。

関連する学会活動としては、日本精神神経学会が2005年の第101回学会総会で、「リタリンはうつ病治療に必要か」をテーマとしたワークショップを開催している。

一方、リタリン乱用・依存に関する全国規模の実態調査としては、われわれの実施してきた「病院調査」のデータがほぼ唯一のものである。「病院調査」において報告されたリタリン使用症例は、主たる使用薬物とする症例、使用歴のある症例ともに、この10年間の調査において増加傾向にあることがわかる(表4)。

表4 リタリン症例の推移(1996~2006)

調査年度	リタリン使用歴のある症例数	リタリンを主たる使用薬物とする症例数	全症例数
1996	3	0.3%	904
1998	3	0.3%	910
2000	7	0.7%	981
2002	11	1.3%	876
2004	19	4.2%	453
2006	30	5.6%	535

また、その臨床的特徴については、覚せい剤症例との比較検討により、リタリン症例の方が、より早期に重症の依存症候群がもたらされる可能性が示唆されている⁹⁾。

② 社会問題として

薬物問題は、いわゆる有名人が関与したり、これに関連した重大事件が発生した場合などには、マスコミにセンセーショナルに取り上げられるが、薬物問題の本質である「依存」に焦点を当てた地道なキャンペーンが行われることは少ない。

リタリンについての最近のマスコミ報道をみると、2003年1月から8月にかけて、M紙(全国紙)がリタリン問題に関する連載を行っている。以下に見出しのみを掲げる。

- ・ 向精神薬：「リタリン」覚せい剤代わりに服用、自殺者も
- ・ 向精神薬：旧厚生省、リタリン中止要請無視。依存症急増
- ・ 向精神薬：インターネット情報を悪用、依存者
- ・ 向精神薬：かけもち受診で「リタリン」入手、チェック機能なく
- ・ 向精神薬：「秘薬」と大量処方、自殺も。読者から深刻な事例
- ・ 国賠提訴：拘置所での自殺賠償求め母提訴「投薬不適切」と

- ・ 医師免職：向精神薬を不正入手し、使用。
兵庫・宝塚市立病院
- ・ 副作用リタリン：大学生が大量服用し自殺

その後、1999年から2003年の間に米国でリタリン投与に伴う突然死や心臓障害により25人の死亡例が出たことから、米食品医薬品局（FDA）の薬物安全リスク管理諮問委員会による警告文書添付に関する勧告の報道が同紙により2006年2月になされた以外は、リタリン問題がマスコミに大きく取り上げられることはほとんどなかったようである。

2007年9～10月には、リタリンを不適切に処方していたとされる一部の医療機関に関する報道を端緒に、同紙にリタリン問題が集中的に報じられている。2007年（10月まで）には、リタリン関連記事は85件あったとされる（日経テレコン21による検索）。また、報道によれば、リタリンの販売実績は2006年に3,370万錠に上り、2001年の1.2倍に増加しているという（2007/9/18, M紙）。以下に主な記事の見出しを列挙する（括弧内は2007年中の日付。特にことわりないものはM紙）。

- ・ 「mixi」利用して向精神薬「リタリン」違法販売、不正アクセス端緒に摘発（0702, Internet Watch）
- ・ リタリン：新宿の医院に都が立ち入り検査 不適切処方（0918）
- ・ リタリン：宅配便で処方せん…都が立ち入りの医院（0919）
- ・ リタリン：5病院で処方、余分をネット販売…都内女性告白（0919）
- ・ リタリン：患者の要求通り処方…都内に複数、ネットで評判（0920）
- ・ リタリン：製造元、うつ病を適応症除外へ乱用に歯止め（0921）
- ・ 向精神薬「リタリン」乱用やめて…患者の家族ら訴え（0926, Y紙）

- ・ 医師処分、最多の77人。リタリン問題の医師も（0928, A紙）
- ・ リタリン：乱用で義父殺害「ずさん処方審査強化を」（1001）
- ・ リタリン：流通も規制強化。処方の医師を登録制に…厚労省（1003）
- ・ ADHD治療薬、初の承認へ。リタリンと同成分（1004, A紙）
- ・ リタリン、処方の医師・機関限定。厚労省方針（1008, A紙）
- ・ リタリン：うつ病削除を厚労省部会が了承（1017）
- ・ リタリン乱用問題、薬事審がうつ病を効能から除外（1017, N紙）
- ・ リタリン、うつ病の効能削除・厚労省（1017, A紙）
- ・ リタリン：適応症からうつ病削除を了承 ADHD治療薬も一厚労省部会（1018）
- ・ リタリン：乱用に歯止めでも「患者救済につながらない」（1018）

引き続き、リタリンを不適切に処方していたとされる複数の医療機関、行政的対応、またリタリンを投与されていた患者の不安の声などが報道されている。

③ 医療機関の問題

リタリン問題は、乱用者の問題のみならず、不適切な処方を行う一部の医療機関側の問題も大きい。リタリン依存の多くは医原性といっても過言ではなく、処方する側の認識と診断行為、処方行動を改変させるための方策がこれまで十分にとられてきたとは言いがたい。

今回の一連の報道においても、都内TクリニックやKクリニックが、過剰な処方、不十分な診察による処方、あるいは医師以外の職員による処方などにより、都の立ち入り調査や警視庁の捜索を受ける事態に至った。しかし、このように報道された一部の医療機関のみならず、他

にも不適切にリタリンを処方してきた医療機関が存在すると思われる。流通状況を把握することで、ある程度は処方実態に関する推定が可能と思われるが、その実態は明らかではない。

(3) 今回の行政的対応と反応

① 対応の経緯

これまで、不適切な使用に対処するために、製薬会社側は、大量に納入されていたり納入量が大幅に増加した医療機関に対して必要に応じて事実確認や適正使用の依頼などを行ってきたという。しかし、一部の医療機関による不適切な使用が引き続きみられたため、うつ病に対する効能削除（2007/10/26）とともに、厚労省課長通知に基づき、第三者委員会の設置や、流通管理の厳格化が図られることになった。

② 第三者委員会

厚労省課長通知に基づき、関連学会などの協力を得て、有識者からなる「リタリン流通管理委員会」が設置され、「リタリン流通管理基準」¹⁰⁾が策定された（2007/11/28）。同委員会は、リタリンの適正使用を推進するために、製薬会社の依頼に基づき、ナルコレプシーの診断・治療にかかわる各医学団体等の協力のもとに、リタリンの流通管理基準に従った適正使用について管理・監督を行うものとされている。委員会は、製薬会社の委嘱した委員長、4学会（日本精神神経学会、日本臨床精神神経薬理学会、日本睡眠学会、日本神経学会）の代表者4名、薬剤師、弁護士、生命倫理関連の専門家各1名の合計8名から構成される。

③ 流通管理の実際

「リタリン流通管理基準」¹⁰⁾により、リタリンの承認条件は「本剤の投与が、ナルコレプシーの診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとで

のみ行われるとともに、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること」とされている。

一定の基準を満たし登録された医師は、自らがナルコレプシーの診断・治療を行う医療機関を個別に登録する。医師の登録の際には、申請書類を事務局宛に提出し、インターネット上で「依存症 Web 研修」を受講して修了証を交付される必要がある。さらに、薬局と調剤責任者についても一定の基準を満たすことが求められている¹⁰⁾。

④ 関連団体による声明と報道にみる反応

精神医学関係の学会からは、リタリン効能から難治性・遷延性うつ病を削除することには基本的に賛成だが、がん患者の緩和ケアにおけるうつ病・うつ状態に対する必要度を考慮すべきであるとの意見が表明された^{11) 12)}。

発達障害関連の学会からは、小児の ADHD に対するメチルフェニデート製剤の有用性から、これまで ADHD に対してリタリンの適用がなかったことの矛盾と、徐放剤であるコンサータの承認を強く要望する意見が出された¹³⁾。

一方、関連する市民団体からは、うつ病の適応削除と同時に依存者の治療体制の整備を求める声¹⁴⁾、ADHD に対するメチルフェニデート製剤の承認を求める意見¹⁵⁾、またこれに反対する意見¹⁶⁾などが提出されており、リタリン問題に対しては、立場によって多様な意見があることがうかがえる。

(4) 今後注意を要する関連医薬品

リタリンの処方・流通管理の厳格化によって、乱用を目的とする入手が困難となれば、今後は、リタリン類似の向精神作用を有する医薬品の乱用・依存問題にも十分注意を払う必要がある。また、「うつ病」としてリタリンを投与されていたが、処方中断に伴い代替の薬物療法につい

て十分な情報提供を受けていない患者の一部についても、同様の可能性を想定しておく必要があるかもしれない。以下に、主な医薬品について概要を述べる。

① コンサータ

メチルフェニデートの徐放製剤で、日本国内では ADHD の治療薬として初めて承認され、18mg, 27mg の 2 種類の錠剤が発売されている。ただし、6 歳未満の幼児、13 歳以上の小児及び成人における有効性及び安全性は確立されていないとの注意書きが付されている。

コンサータは血中半減期が約 12 時間と長く、治療効果の安定性とコンプライアンスの向上が期待できる。ADHD に対する短期的・長期的な治療効果に関する海外の報告によれば、治療効果と副作用はリタリンと同等であったとされる¹⁷⁾。

コンサータは、錠剤内部で高分子ポリマーとメチルフェニデート成分が混合されており、破碎して有効成分を抽出するのは難しい構造とされる。また、リタリンに比較して半減期が長いこと、浸透圧を利用した製剤技術により血中濃度上昇の変動を最小限に抑える工夫が施されていることなどから、乱用されるポテンシャルはリタリンに比較して相対的に低い可能性はある。

一方で、コンサータが基本的に塩酸メチルフェニデートを有効成分とする医薬品である以上、リタリンのように乱用される可能性は否定できない。乱用については、経鼻的使用を目的としてコンサータ錠を砕いて摂取することを試みた物質使用障害との重複診断をもつ 3 例の若年 ADHD 症例についての報告がある¹⁸⁾。ただし、この報告例ではいずれも摂取後に高揚感・多幸感は得られなかったという。また、米国の大学生を対象とした中枢刺激効果をもつ処方薬の乱用に関する調査によれば、過去 1 年間における処方薬（中枢刺激剤）乱用の経験

率は 5.9% で、使用された医薬品としてはアンフェタミンの 75.8% が最も高く、リタリン、コンサータを含むメチルフェニデート製剤がこれに次いで 24.5% であった（表 5：ただし、製剤別の内訳は不明）¹⁹⁾。

表 5 過去 1 年間に乱用経験のある処方薬

Stimulant	No (%)
Amphetamine-dextroamphetamine (e. g., Adderall)	204 (75.8)
Methylphenidate (e. g., Ritalin, Concerta, Metadate, Methylin)	66 (24.5)
Modafinil (e. g., Provigil)	7 (2.6)
Amphetamine (e. g., Benzedrine)	7 (2.4)
Methamphetamine (e. g., Desoxyn)	2 (0.8)
Pemoline (e. g., Cylert)	0 (0.0)
Other	4 (1.6)

国内では、コンサータの処方についても、リタリンと同様に第三者委員会が設置され、ADHD について適切に診断し処方できる医師と、薬局が登録制となり、流通管理が厳しくコントロールされることになった。しかし、コンサータはリタリンに比較すれば乱用のポテンシャルは低いと考えられるとはいえ、乱用の可能性は無視できない。

② アトモキセチン

アトモキセチン (atomoxetine) は選択的ノルアドレナリン取込阻害剤であり、fluoxetine に類似した構造をもつ。米国 FDA は、6 歳以上の小児と成人 ADHD に対して承認している。リタリンと異なり、ADHD に対する“nonstimulant medication”として位置づけられている。

アトモキセチンは、前シナプスのノルアドレナリントランスポーター (NAT) を阻害することにより、シナプス間隙のノルアドレナリン濃度を上昇させる。前頭前野では、ドパミントランスポーターがほとんど存在せず、ドパミンも NAT から再取込されるために、この領域でノル

アドレナリンとドパミンをともに上昇させる作用があるとされる。一方で、線状体や側坐核でのドパミン濃度を上昇させないため、依存を惹起しにくいといわれる¹⁷⁾。自覚症状についてリタリンと比較した検討においても、覚醒感などがプラセボと差がなく、依存形成が生じにくいと報告されている²⁰⁾。

③ ペモリン

ドパミンアゴニストであるペモリン (pemoline) は“ベタナミン錠”として 1981 年 9 月より国内で発売されており、10mg, 25mg, 50mg の各剤型が処方可能である。効能・効果は、ナルコレプシー及びその近縁傾眠疾患における「睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善」(20~200mg/日)とされている。ただし、10mg 錠についてのみ「軽症うつ病」「抑うつ神経症」(10~30mg/日)が保険適用となっている。

副作用として「肝毒性」がよく知られており、添付文書にも警告がなされている。米国では ADHD の治療薬として用いられてきたが、肝毒性のために 2005 年に販売中止となっている。日本でもこれを受けて専門家による審議がなされた結果、使用年齢層が成人であること、現状で副作用の報告がないこと、ナルコレプシー治療薬がきわめて限られていることなどから、肝毒性に一層の注意を払うことで使用継続が認められた経緯がある²¹⁾。

乱用・依存に関しては、これまでの病院調査において使用薬物としての報告はない。1983 年から 2008 年までの乱用・依存をキーワードによる国内文献の検索においても、1 件もヒットしなかった。PubMed による海外文献の検索でも、乱用・依存に関連する症例報告はきわめて少なく、2006 年に報告された成人 ADHD 患者の依存例が最初のものであるとされる²²⁾。

この背景には、ペモリンの乱用・依存形成の弱さを指摘する報告もあるが²³⁾、処方頻度や流通量の問題もあると思われる。しかし、基本

的に中枢刺激作用をもつ薬物であり、今後、リタリンの代替医薬品として乱用される可能性は否定できない。実際に、“2 チャンネル”などのインターネット・サイトでは、“ベタ”などとして乱用者によると思われる書き込みが存在する。それらの書き込みによれば、リタリンほどの効果は期待できないと評価されることが多いようであるが、リタリンに替わる乱用医薬品としての役割も有していることがうかがえる。

④ モダフィニル

モダフィニル (modafinil) は、海外ではすでに 30 カ国以上で承認されており、国内ではモディオダール錠 (100mg) として 2007 年 3 月より販売されている。効能・効果は「ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気」で、1 日量は 200~300mg までとされている。モダフィニルの覚醒作用の機序は十分に明らかになってはいないが、視床下部周辺の神経細胞の活性化、GABA 遊離抑制作用およびヒスタミン遊離作用が確認されている。また、ラットで側坐核からのドパミン遊離作用も認められている。基本的に、モダフィニルの中枢刺激作用はアンフェタミン類とは異なるとされている²⁴⁾。

モダフィニルが、コカイン依存症における多幸感や渴望を抑制するとの報告があり、その背景にモダフィニルの abuse potential の低さが想定されている²⁵⁾。一方で、モダフィニル自体による多幸感や気分の変化に関する指摘もある²⁶⁾。実際に、米国でモダフィニル (Provigil®) の製薬メーカーである C 社に対して、中枢刺激剤としての多幸感や乱用をもたらす可能性についての記載が不適切であるとの警告文書 (Warning letter) が FDA により出されたという経緯もある²⁷⁾。

D. 考察

リタリン関連問題の今後を中心に若干の考察を加える。すでに述べたように、今回の効能・効果の変更によりリタリンの保険適用疾患は「ナルコレプシー」のみとなった。また、流通管理の厳格化により、処方箋は、「ナルコレプシーの診断・治療に精通した医師」であるリタリン登録医師と、登録医師が申請した医療機関に限られるようになった。医師登録の条件として、原則的に特定の学会専門医・認定医であるほか、薬物依存に関する Web 研修が課され、リタリンを中心とする処方薬・医薬品の依存症に関する適切な知識が求められるようになった。また、医師又は医療機関に、医事・薬事関係の法令違反、リタリンの適用外使用、依存に対する不十分な管理等が認められた場合、リタリン流通管理委員会により登録の拒絶や取り消しがなされることができるとされている。これらは、処方する側のリタリン処方に関する一定の適格性を担保する対策といえる。

一方、実際に調剤や処方を行う薬局・調剤責任者も登録制となり、流通・管理基準が厳格に運用されることとなった。登録医師、薬局リストは公開されず、患者からの登録医師照会は登録医師を経由しなければ行えない、登録医師による患者への登録薬局の紹介は事務局を経由する、処方箋を受け取った登録薬局はまず事務局に連絡して折り返しの電話で当該薬局であること、処方医師が登録医師であることが確認された上で初めて調剤できる、などの一連の手続きにより、不適切な処方・調剤を患者側が求めたり、薬局がそれに応じることが困難な対策が図られている。また、異常な流通(500g・500T/月以上、直近移動3ヵ月平均の150%以上の納入実績)に関する情報を委員会が入手して適切に管理することも規定されている。

これらの対策により、従来、一部の医療機関でみられた安易な、あるいは不適切な処方はかなり困難となることが期待される。なお、関連

学会や司法関係者などの有識者から構成される第三者機関である「リタリン流通管理委員会」が流通管理を監視することになるが、当面、委員会の独立性と専門性が十分担保されているかどうか見守っていく必要があるだろう。

2008年1月時点で、全国のリタリン登録医師数は2,956名、登録薬局数は7,142カ所(調剤薬局6,180、院内薬局962)を数える²⁸⁾。登録医師の専門は不明だが、全医師の約1%、小児科・精神科・神経科を標榜する医師全体からみると約10%を占めている。そんな中、つい最近になって「強盗：薬局に押し入りリタリンを強奪、男を現行犯逮捕」との報道がみられた²⁹⁾。これは「うつ病でリタリンを投与されていた男性が、適応症削除のためにリタリン入手が困難となったため」強奪を謀ったものとされる。今後、このような不法な入手を含めて、新たな登録制度や流通管理システムが適切に機能しているかどうかについて検証していく必要があるだろう。また、うつ病としてリタリンを投与されていた患者に対しては、十分な情報と代替薬物療法を含む適切な治療が提供されなければならない。同時に、リタリンが薬物治療の手段として欠かせないナルコレプシー患者達が、治療上の不利益を被らないよう注意深く見守る必要がある。

E. 結論

- 1) 最近の調査結果から、医薬品症例の特徴について概観し、2007年度に対応に大きな変化がみられた「リタリン問題」について概要をまとめた。
- 2) 医薬品症例では、依存症候群、併存障害の割合が高く、規制薬物症例に比較して「底をつきにくい」面もあることから、それらに配慮した治療プログラムの検討が必要と思われた。
- 3) リタリンの適応症がナルコレプシーのみ

となり、流通管理が厳格化されたことから、リタリンの不適切な処方や使用について一定の抑制効果が期待できるが、委員会の機能を含め、今後もリタリン問題の動向を注意深く見守る必要があると考えられた。

- 4) リタリンの代替となりうる乱用医薬品として、コンサータ、アトモキセチン、ペモリン、モダフェニールなどが考えられるため、これらの医薬品の特徴、乱用・依存に関して文献的検討を行った。リタリンに比較して乱用のポテンシャルは低いと考えられるが、処方、管理にあたっては十分な注意が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. 尾崎 茂：物質関連障害の診断基準をめぐって－DSM-IV, ICD-10 診断における妥当性について－。日本アルコール精神医学雑誌, 14(1) : 19-26, 2007。
2. 尾崎 茂：Ⅲ. 副作用各論－重大な副作用－精神神経系, 薬物依存。「医薬品副作用学－薬剤の安全使用アップデート－」, 日本臨床 65 巻増刊号 : 357-361, 2007/10。

2) 学会発表

1. 尾崎 茂, 和田 清：薬物関連精神障害患者における併存障害について。第 42 回日本アルコール・薬物医学会総会, 2007/9/29, ピアザ淡海, 大津。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

文 献

1. 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課：麻薬・覚せい剤行政の概況, 2007/12。

2. 尾崎 茂, 和田 清, 大槻直美：全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査。平成 18 年度厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「薬物乱用・依存の実態把握と乱用・依存者に対する対応策に関する研究」（主任研究者：和田 清）, 研究報告書, p93-140, 2007。
3. 佐藤裕史, 鈴木卓也, 一瀬邦宏：抗うつ薬の増強法（augmentation）として methylphenidate は妥当か。薬理学的問題点と診療上の疑義について。精神医学 45(2) : 191-199, 2003。
4. 岸本英爾：Methylphenidate (Ritalin®) による精神症状の臨床特徴と治療。臨床精神薬理 6(9) : 1131-1134, 2003。
5. 融道男：リタリンと偽造処方箋。最新精神医学 9(2) : 99, 2004。
6. 尾崎 茂：Methylphenidate の薬理, 乱用と依存。臨床精神薬理 8(6) : 891-898, 2005。
7. オピニオン・メチルフェニデートの有用性と有害性をめぐって。精神医学 47(6) : 590-604, 2005。
8. 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。
9. Shigeru Ozaki and Kiyoshi Wada : Characteristics of methylphenidate dependence syndrome in psychiatric hospital settings. Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence 41(2) : 89-99, 2006。
10. リタリン流通管理委員会：リタリン流通管理基準, 2007/11/28。
(http://www.novartis.co.jp/ritalin/shared/pdf/distribution_ver2.pdf)
11. 日本精神神経学会：リタリンの難治性うつ病, 遷延性うつ病に対する適応取り下げについて－日本精神神経学会の見解－。2007/10/17。

12. 日本総合病院精神医学会:リタリンの適応に関する要望書。2007/10/17。
13. 日本小児神経学会, 小児心身医学会, 小児精神神経学会:小児における注意欠陥/多動性障害の治療に対する見解とコンサータ承認についての要望。2007/10/17。
14. リタリン問題を考える会:リタリン乱用問題に関する要望書。2007/9/26。
15. NPO 法人えじそんくらぶ:AD/HD (注意欠陥/多動障害)治療薬の承認に関する要望書。2007/10/15。
16. 市民の人権擁護の会日本支部:ADHD 治療薬「コンサータ」の承認見直しを一薬害によって子どもの未来を奪わないでー。2007/10/2。
17. 吉村玲児:海外でのADHDの薬物療法。臨床精神薬理 8(6):885-890, 2005。
18. Jaffe SL: Failed attempts at intranasal abuse of concerta. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 41(1):5, 2002.
19. Teter CJ., et al: Illicit use of specific prescription stimulants among college students. Pharmacotherapy 26(10):1501-1510, 2006.
20. Heil SH., et al: Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. Drug and Alcohol Dependence 67:149-156, 2002.
21. 長谷川隆一, 齋藤充生:海外で発売中止となった医薬品の国内状況。日薬理誌 129:227, 2007。
22. Bonnet U, Davids E.: A rare case of dependence on pemoline. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 30(7):1340-1341, 2006.
23. Langer, DH, et al: Evidence of lack of abuse or dependence following pemoline treatment: Results of a retrospective survey. Drug and Alcohol Dependence 17:213-227, 1986.
24. Jasinski DR: An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. J Psychopharmacol:14(1):53-60, 2000.
25. O' Brien CP: Anticraving Medications for Relapse Prevention: A Possible New Class of Psychoactive Medications. Am J Psychiatry 162:1423-1431, 2005.
26. Kruszewski SP.: Euphorigenic and abusive properties of modafinil. Am J Psychiatry 163(3):549, 2006.
27. Rogers JR: FDA Warning Letter to Paul M Kirsch, Senior Director, Regulatory Affairs, Cephalon Inc re: NDA #20-717, Provigil(modafinil) Tablets, MACMIS ID #10183, Jan 14, 2002. <http://www.pharmcast.com/WarningLetters/Yr2002/Jan2002/Cephalon0102.htm>
28. リタリン流通管理委員会事務局:リタリン登録医師数・薬局数。<http://www.novartis.co.jp/ritalin/flow.html>
29. 毎日新聞朝刊, 2008年3月11日。