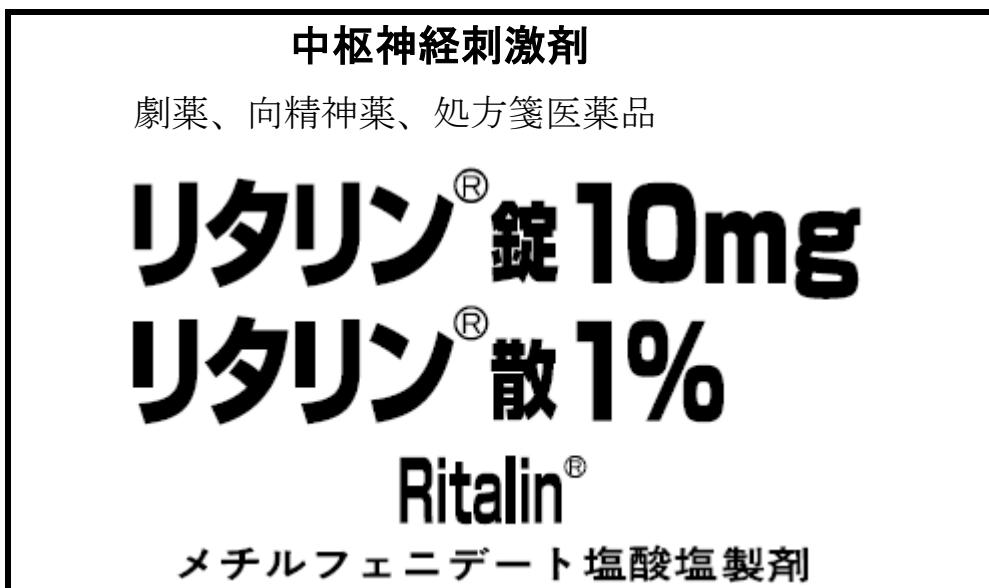


医薬品インタビューフォーム



剤 形	錠剤、散剤
規 格 ・ 含 量	錠剤：1錠中メチルフェニデート塩酸塩 10 mg含有 散剤：1g 中メチルフェニデート塩酸塩 10 mg含有
一 般 名	和名：メチルフェニデート塩酸塩 洋名：Methylphenidate Hydrochloride
開 発 ・ 製 造 ・ 輸 入 ・ 発 売 ・ 販 売 会 社 名	製造販売： ノバルティス ファーマ株式会社
担 当 者 の 連 絡 先 電 話 番 号	
薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	薬価基準収載年月日：1961年11月1日 発 売 年 月 日：1958年11月11日

®：登録商標

本IFは2015年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページhttp://www.info.pmda.go.jp/にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別ごとに作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、隨時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	IV-7 調製法及び溶解後の安定性	5
I-1 開発の経緯	1	IV-8 混入の可能性のある夾雜物	5
I-2 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較	1	IV-9 溶出試験	5
I-3 主な外国での発売状況	1	IV-10 生物学的試験法	5
II. 名称に関する項目	2	IV-11 製剤中の原薬確認試験	5
II-1 商品名	2	IV-12 製剤中の原薬定量法	5
①和名	2	IV-13 力価	6
②洋名	2	IV-14 その他	6
II-2 一般名	2	V. 治療に関する項目	7
①和名（命名法）	2	V-1 効能・効果	7
②洋名（命名法）	2	V-2 用法・用量	7
II-3 構造式又は示性式	2	①用量	7
II-4 分子式及び分子量	2	②用法	7
II-5 化学名（命名法）	2	※ ③最大使用投与量・投与期間	7
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	④小児用量	7
II-7 C A S 登録番号	2	⑤高齢者用量	7
III. 原薬の性状に関する項目	3	※ ⑥臓器障害時の投与量	7
III-1 原薬の規制区分	3	※ ⑦透析時の補正投与量	7
III-2 起源	3	※ ⑧特殊患者群に対する注意	7
III-3 物理化学的性質	3	※ ⑨特別な投与法	7
①外観・性状	3	V-3 臨床適用	8
②溶解性	3	①臨床効果	8
③吸湿性	3	②從来使用されている薬物との比較臨床試験データ	8
④融点（分解点）、沸点、凝固点	3	V-4 その他の薬理作用	8
⑤酸塩基解離定数	3	V-5 治療的特徴	9
⑥分配係数	3	V. 使用上の注意に関する項目	10
⑦その他の主な示性値	3	VI-1 “警告”とその理由	10
III-4 原薬の安定性	3	VI-2 “一般的注意”とその理由及び処置方法	10
III-5 原薬の確認試験法	3	VI-3 “禁忌”とその理由	11
III-6 原薬の定量法	3	VI-4 “原則禁忌”とその理由	12
III-7 構造上関連のある化合物又は化合物群	3	VI-5 “慎重投与”とその理由	12
IV. 製剤に関する項目	4	VI-6 副作用	12
IV-1 剤形	4	①項目別副作用出現率及び臨床検査値異常	14
①投与経路	4	②背景別副作用出現率	15
②剤形の區別、規格及び性状	4	③副作用発生原因及び処置方法	15
③製剤の物性	4	VI-7 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	15
④識別コード	4	VI-8 高齢者への使用に関する注意	15
⑤p H、浸透圧、粘度、比重、無菌の有無及び安定なp H域等	4	VI-9 妊娠又は妊娠への使用に関する注意	15
⑥酸価、ヨウ素価等	4	VI-10 授乳婦への使用に関する注意	15
IV-2 製剤上の特徴	4	VI-11 未熟児、新生児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意	16
IV-3 製剤の組成	4	VI-12 相互作用	16
①原薬（活性成分）の含量	4	①併用療法時の注意	16
②保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、緩衝剤、溶解補助剤、基剤等	4	②食物、嗜好品による影響	17
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	VI-13 臨床検査値への影響	17
IV-5 製剤の安定性	5	VI-14 適用上の注意	17
IV-6 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	VI-15 薬剤交付時の注意事項	17
		VI-16 過量投与時	17

VI-17 その他	17	③排泄速度	22
VII. 薬効薬理に関する項目	18	VIII-9 透析等による除去率	22
VII-1 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	18	①腹膜透析	22
VII-2 薬理作用	18	②血液透析	22
①作用部位・作用機序	18	③直接血液灌流	22
②効力を裏付ける試験成績	19		
VII-3 薬理学的特徴	19		
VIII. 体内薬物動態に関する項目	20	IX. 非臨床試験に関する項目	23
VIII-1 血中濃度の推移、測定法	20	IX-1 一般薬理	23
①治療上有効な血中濃度	20	IX-2 毒性	23
②最高血中濃度到達時間	20	①急性毒性	23
③通常用量での血中濃度	20	②亜急性毒性	23
④中毒症状を発現する血中濃度	20	③慢性毒性	23
VIII-2 薬物速度論的パラメータ	20	④生殖試験	23
①吸収速度定数	20	⑤突然変異誘発性・染色体異常誘発性	23
②消失速度定数	21	⑥癌原性	23
③分布容積	21	⑦その他の特殊毒性	24
④血漿蛋白結合率	21	IX-3 動物での体内動態	24
⑤クリアランス	21	①吸収	24
⑥バイオアベイラビリティ	21	②分布	24
VIII-3 作用発現時間	21	③代謝	24
VIII-4 作用持続時間	21	④排泄	24
VIII-5 吸収	21	⑤その他	24
VIII-6 分布	21	X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	25
①血液一脳関門通過性	21	X-1 有効期間又は使用期限	25
②血液一胎盤関門通過性	21	X-2 貯法・保存条件	25
③母乳中への移行性	21	X-3 薬剤取扱い上の注意点	25
④髄液への移行性	21	X-4 包装	25
⑤他の組織への移行性	21	X-5 同一成分・同効薬	25
VIII-7 代謝	21	X-6 製造・輸入承認年月日・承認番号	25
①代謝部位及び代謝経路	21	X-7 薬価基準収載年月日	25
②初回通過効果の有無及びその割合	22	X-8 再審査期間の年数	25
③代謝物の活性の有無	22	X-9 長期投与の可否	25
④活性代謝物の速度論的パラメータ	22	X-10 厚生省薬価基準収載医薬品コード	26
VIII-8 排泄	22	XI. 文献	27
①排泄部位	22	XI-1 引用文献	27
②排泄率	22	XI-2 文献請求先	27
		XII. 末尾	27

I . 概要に関する項目

I -1. 開発の経緯

リタリンはスイス、チバ社（現ノバルティス ファーマ社）において1944年に合成された中枢神経興奮剤、メチルフェニデート塩酸塩の経口製剤で、1954年にドイツで初めて発売された。

メチルフェニデートは構造的にドパミンに類似したピペリジン誘導体であり、ドパミン神経終末においてドパミントランスポーターを阻害し、その再取り込みを抑制することで中枢興奮作用をあらわすとされている。

本剤は日本では1958年に発売され、当初の効能・効果は「うつ病、抑うつ性神経症」であったが、1979年の第一次再評価により「軽症うつ病、抑うつ神経症」に改められた。その後1998年の臨時の再評価にて「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」に改められ、さらに2007年に企業の自主的な効能削除申請により、うつ病に関する効能は削除された。なお、「ナルコレプシー」については1978年に追加効能を取得している。

本剤は麻薬及び向精神薬取締法で、第1種向精神薬に指定されている。

I -2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較

- 1) リタリンは中枢神経刺激剤である。
- 2) ナルコレプシー患者において強力な覚醒作用を示す。
- 3) リタリンの運動亢進作用は、その強さおよ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) ドパミン神経系の賦活作用により薬物依存を形成することがある。
- 5) 副作用は承認時まで及び承認後の副作用調査症例数の累計325例中201例（61.9%）に認められ、主な症状として口渴（32.9%）、頭痛（14.8%）、発汗（24.3%）、食欲減退（16.9%）等が認められている。重大な副作用として剥脱性皮膚炎、狭心症、悪性症候群、脳血管障害が報告されている。

I -3. 主な外国での発売状況

米国、英国、フランス、スイス、ドイツ、カナダ、オーストラリア、ブラジル、デンマーク等

II. 名称に関する項目

II-1. 商品名

① 和名

和名 : リタリン[®]錠 10mg
リタリン[®]散 1%

② 洋名

洋名 : Ritalin[®] Tablets 10mg
Ritalin[®] Powder 1%

③ 名称の由来

特になし

II-2. 一般名

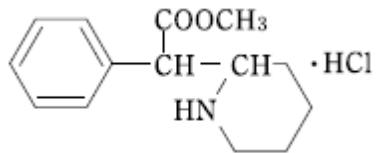
① 和名 (命名法)

和名 : メチルフェニデート塩酸塩 (JAN)

② 洋名 (命名法)

洋名 : Methylphenidate Hydrochloride (JAN)

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₄H₁₉NO₂ · HCl
分子量 : 269.77

II-5. 化学名 (命名法)

Methyl α-phenyl-2-piperidineacetate hydrochloride

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

G-33182

II-7. C A S 登録番号

298-59-9

III. 原薬の性状に関する項目

III-1. 原薬の規制区分	劇薬、向精神薬（第一種）、処方箋医薬品
III-2. 起源	メチルフェニデートはpyperidine誘導体で、2つの不斉炭素を有し、4種の光学異性体が存在する。Threo型のラセミ体が原薬として用いられ、d-体が活性体で、l-体の薬理活性は弱い。
III-3. 物理化学的性質	
① 外観・性状	白色の結晶性粉末で、においはない。
② 溶解性	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。
③ 吸湿性	該当資料なし
④ 融点(分解点)、沸点、凝固点	約 205°C (分解)
⑤ 酸塩基解離定数	pKa : 8.9 (H ₂ O)
⑥ 分配係数	Log P(octanol/water)=0.2
⑦ その他の主な示性式	pH : 3.5~5.0 (1→20), 旋光性なし (1→20)
III-4. 原薬の安定性	温度 (25°C 75%, 無包装状態) : 1ヵ月間変化なし 光 (ケミカルランプ, 無包装状態) : 24時間変化なし
III-5. 原薬の確認試験法	1) ピクリン酸塩の融点測定 2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法) 3) 塩化物の定性反応
III-6. 原薬の定量法	電位差滴定法 (0.1mol/L 過塩素酸による)
III-7. 構造上関連のある化合物又は化合物群	カテコールアミン (ドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン)、アンフェタミン類

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

① 投与経路

経口

② 剤形の区別、規格及び性状

リタリン錠 10mg	成分・含量	1錠中メチルフェニデート塩酸塩 10mg		
	性状	白色の片面割線入りの素錠		
リタリン散 1%	外形			
	大きさ(約)	直径 : 7.0mm 厚さ : 2.6mm 質量 : 0.14g		
リタリン散 1%	成分・含量	1g 中メチルフェニデート塩酸塩 10mg		
	性状	白色の散剤		

③ 製剤の物性

- 1) 錠剤 : 硬度 約 55N
- 2) 散剤 : 最小オリフィス径 3.15~4.00mm
安息角 約 44°
見掛け密度 0.78
圧縮度 14%

④ 識別コード

1) 錠剤 : CG 202

2) 散剤 : 該当しない

⑤ pH、浸透圧、粘度、比重、無菌の有無及び安定なpH域等

該当しない

⑥ 酸価、ヨウ素価等

該当しない

IV-2. 製剤上の特徴

特になし

IV-3. 製剤の組成

① 原薬（活性成分）の含量

1) 錠剤 : 1錠中メチルフェニデート塩酸塩を 10mg 含有する。

2) 散剤 : 1g 中メチルフェニデート塩酸塩を 10mg 含有する。

② 保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、緩衝剤、溶解補助剤、基剤等

1) 錠剤 : 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

2) 散剤 : 乳糖

IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

IV-5. 製剤の安定性

1) 錠剤 :

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C・60%RH	褐色ガラス瓶 密栓	3年	経時的に類縁物質(リタリン酸)の増加(規格内)がみられた以外変化なし
加速試験		40°C・75%RH	褐色ガラス瓶 密栓	6ヶ月	経時的に類縁物質(リタリン酸)の増加(規格内)がみられた以外変化なし
過酷試験	温度	40°C	気密容器 遮光	3ヶ月	経時的に類縁物質(リタリン酸)の増加(規格内)がみられた以外変化なし
	湿度	25°C・75%RH	開放 遮光	3ヶ月	経時的に類縁物質(リタリン酸)の増加(規格内)がみられた以外変化なし
	光	25°C・1,000Lux	気密容器	120万Lux・hr	変化なし

試験項目 : 性状、溶出性、定量法、類縁物質など

2) 散剤 :

ポリ袋に充填して缶に入れたものは、室温において5年間、外観及び含量にほとんど変化を認めず安定であった。

IV-6. 他剤との配合変化
(物理化学的変化)

該当資料なし

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

IV-8. 混入の可能性のある夾雑物

リタリン酸(脱エステル体)
エリスロ体

IV-9. 溶出性

日本薬局方「溶出試験法」パドル法
 条件: 回転数 50r. p. m. 試験液: 水 900mL
 錠剤: 15分、75%以上
 散剤: 15分、80%以上

IV-10. 生物学的試験法

該当しない

IV-11. 製剤中の原薬確認試験

ピクリン酸誘導体の融点測定

IV-12. 製剤中の原薬定量法

紫外可視吸光度測定法

IV-13. 力価

該当しない

IV-14. その他

容器の材質
 1) 錠剤: 褐色ガラス瓶
 2) 散剤: ポリ袋、缶

V. 治療に関する項目

V-1. 効能・効果	ナルコレプシー
V-2. 用法・用量	
① 用量	
② 用法	メチルフェニデート塩酸塩として、通常成人 1 日 20～60 mg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。
※③ 最大使用投与量・投与期間	
④ 小児用量	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ため原則禁忌（VI-4 参照）。〕 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。
⑤ 高齢者用量	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 臓器障害時の投与量	
※⑦ 透析時の補正投与量	
※⑧ 特殊患者群に対する注意	
※⑨ 特別な投与法	

V-3. 臨床適用

① 臨床効果

一般臨床試験において、ナルコレプシーに対する有効率（有効以上）は89.6% (95/106) であった^{1~3)}。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⁴⁾。

ナルコレプシーの全般改善度

効果	著効	有効	やや有効	無効	悪化	不明	合計
例数	7	88	11	0	0	0	106
構成比 (%)	6.6	83.0	10.4	0	0	0	100

ナルコレプシーの各症状別改善度

症 状 全般改善度	著明改善	改 善	やや改善	不 变	悪 化	不 明	改善例数／調査例数*	改善率 (%)
睡眠発作	12	85	9	0	0	0	97/106	91.5
精神活動性減退	3	93	8	1	0	1	96/106	90.1
脱力発作	14	67	17	0	0	4	81/102	79.4
入眠時幻覚	15	61	20	1	0	4	76/101	75.2
睡眠麻痺	26	49	15	0	0	4	75/ 94	79.8
夜間熟睡困難	2	56	36	5	0	2	58/101	57.4

* 臨床試験開始時における症状の発現状況を反映するため、症状ごとに母数が異なる。

② 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

該当資料なし

<参考>

ナルコレプシー39例（リタリンの解析対象37例）を対象としたプラセボおよびProlintane（国内未承認）対照、二重盲検、クロスオーバー試験においてリタリンの有用性が示されている⁴⁾。

※ V-4. その他の薬理作用

V-5. 治療的特徴

- 1) 作用は速効的で、効果の持続は短い⁴⁾。
- 2) 睡眠発作、精神活動性減退に対して有効である⁴⁾。
- 3) 脱力発作、入眠時幻覚、睡眠麻痺、夜間熟睡困難に対して効果は認められない⁴⁾。

〈参考〉

ナルコレプシーの治療における精神刺激薬の位置付け

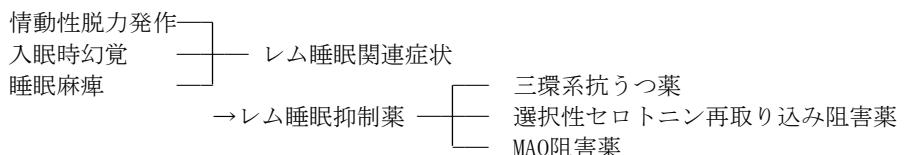
ナルコレプシーの睡眠障害には、睡眠覚醒概日リズムの障害とレム睡眠障害の二元性がある。睡眠覚醒概日リズムの障害は1日の睡眠の多相化で、覚醒状態と睡眠障害を長く維持する機能の低下によって起こる現象とされている。一方、レム睡眠関連の異常には覚醒から急速にレム睡眠に入るレム睡眠発現様式の異常とレム睡眠を構成する諸要素（筋緊張喪失、夢体験など）の解離現象があるとされている。

ナルコレプシーの睡眠障害の二元性と治療薬の関係は次のとおり説明されている⁵⁾。

睡眠覚醒概日リズムの障害：睡眠の多相化(睡眠/覚醒を長く維持する機能の低下)

昼間の睡眠発作・眠気 → 精神刺激薬（メチルフェニデート、ペモリンなど）
夜間の睡眠障害 → 睡眠薬/催眠作用のある抗精神病薬

レム睡眠の障害：レム睡眠の解離現象（レム睡眠の構成諸要素を統合する機序の障害）と入眠時レム期（レム睡眠の発現を制御する機序の障害）



VI. 使用上の注意に関する項目

VI-1. 警告とその理由

本剤の投与は、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うとともに、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を行うこと。

(解説)

2007年10月の「うつ病」効能削除に伴う承認条件として流通管理を適正に行うこととされ、警告欄にも追記された。この流通管理は、有識者からなる第三者委員会「リタリン流通管理委員会」においてナルコレプシーの診断、治療に精通するなどの登録基準を満たした医師・医療機関・薬局を登録し、販売はこの登録された医師・医療機関・薬局に限定すること、薬局は調剤前に処方箋発行医師・医療機関が登録されているか確認し、登録されていない場合は調剤を拒否することを基本とする。詳細はリタリン流通管理委員会事務局ホームページを参照 (<http://www.novartis.co.jp/ritalin/index.html>)。

VI-2. 一般的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者又は家族等に対して、本剤の治療上の位置づけ、依存性等を含む本剤のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用法について指導すること。
- (2) 小児に中枢神経刺激剤を長期投与した場合に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与が長期にわたる場合には患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない時は投与を中断すること。
(「VI-11. 小児等への投与」の項参照)
- (3) 本剤を長期間投与する場合には、定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。
- (4) 患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。
- (5) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与期間中は、定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。
- (6) 視覚障害の症状（視調節障害、霧視）が報告されている。視覚障害が認められた場合には、眼の検査を実施し、必要に応じて投与を中断又は中止すること。
- (7) 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。
- (8) 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。
- (9) めまい、眠気、視覚障害等が発現するおそれがあるので、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。

(解説)

- (1) 患者又は家族等に対し、本剤のナルコレプシーの治療における位置づけ、また、第一種向精神薬で依存性を惹き起こす可能性があるなどの安全性に関する説明を行い、保管方法も含め適切な使用法について指導する必要がある。
- (2) 海外での小児の注意欠陥多動性障害（適応外疾患）への長期投与例で、体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない時は投与を中断する。なお、本剤の適応症であるナルコレプシーは10歳代に発症するが多く、成長期にある患者の場合には同様な注意が必要である。

- (3) 長期投与時の安全性を確保するため、定期的な血液学的検査を行うことが望ましい。
- (4) 因果関係は明確となっていないが、海外において器質的心疾患有する注意欠陥多動性障害患者に本剤を含む中枢神経興奮剤を投与した例で突然死が報告されている。心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者は慎重投与となっているが、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者においても、投与開始前に心電図検査等で心血管系の状態を評価する必要がある。
- (5) 本剤には心拍数を増加させたり血圧を上昇させる作用があり、投与中は定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定する必要がある。
- (6) 本剤で視調節障害、霧視が報告されている。視覚障害が一過性でなく持続する場合は、禁忌である緑内障等の眼障害も疑われるため、眼の検査を実施し、投与継続の可否を判断する必要がある。
- (7) 小児および青年期の患者を対象とした中枢興奮薬のプラセボ対照短期間試験のメタアナリシスで、精神病性又は躁病の症状が中枢興奮薬投与群で約0.1% (4/3482) にみられたが、プラセボ群では認められていない。
- (8) 本剤の覚醒効果は内服後30~60分にあらわれ、3~4時間持続するため、不眠とならないように夕刻以後の服薬は避ける必要がある。
- (9) 記載どおり。

VI-3. 禁忌とその理由

【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) 不整頻拍、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〔症状を悪化又は誘発させことがある。〕
- (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。〕
- (8) 褐色細胞腫のある患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕
- (9) モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者（「VI-12. 相互作用」の項参照）

（解説）

- (1) 脳内のドパミン神経系の過剰活動は精神病症状と関連し、ドパミン受容体遮断薬である抗精神病薬の作用部位となっている。本剤は、シナプス前細胞へのドパミン再取り込みを行うドパミントランスポータを阻害し、ドパミン神経系を興奮させ、中枢神経刺激作用をあらわすと考えられている。
 - (2) 閉塞隅角緑内障の患者では、本剤の交感神経刺激作用による瞳孔の散大により、房水通路が狭くなり眼圧が上昇するおそれがある。
 - (3) 本剤には交感神経刺激作用があり、甲状腺機能亢進の症状である頻脈等の循環器症状を悪化させるおそれがある。
 - (4) 本剤の交感神経刺激作用により頻脈性不整脈を悪化させたり、狭心痛を誘発するおそれがある。
 - (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現するおそれがある。
 - (6) 副作用としてチック及びTourette症候群の報告があり、症状を悪化又は誘発するおそれがある。
- ※チックとは限局した筋群に起こる不随意運動で、無目的な突発的、急速、反復性、非律動的、常規的な運動あるいは音声である。Tourette症候群は、小児期あるいは青年期に発症し、1年以上続く重症のチックで、複数の運動性チックと1つ以上の音声チックが起こる。音性チックは爆発的に繰り返す音声、うがいをするような音、汚言などが特徴である。

- (7) 本剤の中枢神経興奮作用で不安感を増長させることがあり、重症うつ病の症状を悪化させるおそれがある。
- (8) 本剤の交感神経刺激作用により褐色細胞腫患者の血圧をさらに上昇させるおそれがある。
- (9) 本剤の交感神経刺激作用とMAO阻害剤のモノアミン代謝阻害作用の相互作用で血圧が上昇するおそれがある。

VI-4. 原則禁忌とその理由

【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（「VI-11. 小児への投与」の項参照）

（解説）

臨床経験が少なく、6歳未満の幼児に対する有効性・安全性は確認されていない。（「VI-11. 小児への投与」の項参照）

VI-5. 慎重投与とその理由

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、発作を誘発するおそれがある。〕
- (2) 高血圧の患者、心不全、心筋梗塞を起こしたことのある患者〔血圧又は心拍数を上昇させるおそれがある。〕
- (3) 脳血管障害（脳動脈瘤、血管炎、脳卒中等）のある患者又はその既往歴のある患者〔これらの症状を悪化又は再発させることがある。〕
- (4) 下記の精神系疾患のある患者〔行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。〕
統合失調症、精神病性障害、双極性障害
- (5) 薬物依存又はアルコール中毒等の既往歴のある患者〔慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じる可能性がある。〕
- (6) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者〔因果関係は確立していないが、中枢神経刺激作用を有する薬剤の投与による突然死の報告がある。〕

（解説）

- (1) 本剤は痙攣閾値を低下させ、てんかん又はその既往のある患者では発作を誘発するおそれがある。なお、適切な抗痙攣薬の投与を受けている患者では、本剤による発作回数の増加あるいは発作重症度の悪化はみられなかつたとの報告がある。
- (2) (3) 本剤の交感神経刺激作用により血圧上昇、心拍数増加を来たすことがある。血圧上昇および心拍数増加の影響を受けやすい高血圧、心不全、心筋梗塞、脳血管障害（脳動脈瘤、血管炎、脳卒中等）の患者には慎重に投与する必要がある。
- (4) 本剤の中枢神経興奮作用により、幻覚、妄想、興奮などの精神症状を起こすことがあり、統合失調症、精神病性障害、双極性障害の患者では行動障害、思考障害又は躁病エピソードが悪化するおそれがある。
- (5) 本剤の慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じるおそれがある。精神依存の形成には個人差があり、薬物依存やアルコール中毒の既往歴がある患者では依存に対する脆弱性を有する可能性が高い。
- (6) 記載どおり。（VI-2. 重要な基本的注意(4)の項参照）

VI-6. 副作用

ナルコレプシーを対象とした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渴（32.9%）、頭痛（14.8%）、発汗（24.3%）、食欲減退（16.9%）等がみられている。

- (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) 狹心症：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。
 - 4) 脳血管障害（血管炎、脳梗塞、脳出血、脳卒中）：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。

(解説)

- 1) 剥脱性皮膚炎は紅皮症とも呼ばれ、全身もしくはほとんど全身にわたる皮膚の持続性の炎症性発赤と落屑形成を主徴とする病態である。主に紅斑や丘疹型ないし湿疹型薬疹が出現し、発熱・浮腫を伴って急速に全身に広がって紅皮症化する。薬剤中止後比較的早く軽快するものが多い。
- 2) 本剤投与中に胸痛などの狭心症症状が発現した症例が報告されている。
- 3) 本剤投与中に悪性症候群が発現した症例が報告されている。悪性症候群の発症にはドパミン神経系がかかわっているとされており、本剤のドパミン神経系興奮作用との関連が推察される。
- 4) 本剤投与中に脳梗塞が発現し、脳血管造影で脳動脈の閉塞が認められ、脳動脈炎が示唆された症例などが報告されている。本剤には交感神経刺激作用があり、血圧上昇により脳血管障害を誘発する可能性がある。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	5%未満
過敏症 ^{注1)}	血管浮腫、紅斑等	—	発疹
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、神經過敏、 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、めまい、振戦
消化器	—	口渴、食欲不振、胃 部不快感、便秘	恶心・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)・ALP 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	関節痛

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。

①項目別副作用出現率
及び臨床検査値異常

(4)副作用一覧

1)副作用件数及び頻度

	承認時までの調査	承認時以降	国内臨床試験合計
調査施設数	3	7	10
調査症例数	143	182	325
副作用発現症例数	108	93	201
副作用発現件数	477	246	723
副作用発現症例率	75.52%	51.10%	61.85%
精神神経系	-	75	41.21
頭痛	37	25.87	11
頭重感	1	0.70	-
集中困難	18	12.59	-
神経過敏	20	13.99	1
就眠困難	17	11.89	-
逆説的傾眠効果	-	-	18
不安・焦躁	10	6.99	5
易怒・攻撃性	12	8.39	-
行為心迫	12	8.39	-
関係被害念慮	15	10.49	-
抑うつ気分	1	0.70	-
多夢	1	0.70	-
幻覚	1	0.70	1
妄想	-	-	0.55
気分のむら	1	0.70	-
めまい	2	1.40	-
脱力・倦怠感	23	16.08	-
スパ [®] スムス	1	0.70	-
手のふるえ	-	-	1
口渴	48	33.57	59
消化器系	-	-	43
嘔気	-	-	2
食欲減退	22	15.38	33
胸やけ	-	-	5
胃痛	-	-	1
胃重感	-	-	3
胃症状	30	20.98	1
便秘	25	17.48	7
下痢	8	5.59	1
口内炎	6	4.20	-
口臭	-	-	3
循環器系	-	-	29
動悸・心悸亢進	21	14.69	10
頻脈	2	1.40	2
起立性低血圧	15	10.49	-
血圧上昇	1	0.70	-
心電図異常	-	-	17
心筋障害	-	-	1
皮膚症状	-	-	1
発疹	5	3.50	1
呼吸器系	-	-	-
息苦しい	1	0.70	-
呼吸困難	1	0.70	-
性・泌尿器系	-	-	8
排尿障害	27	18.88	2
排尿困難	-	-	2
性欲減退	17	11.89	4
射精困難	1	0.70	-

その他	-	-	45	24.73	-	-
発汗	41	28.67	38	20.88	79	24.31
首筋・肩凝り・筋緊張	29	20.28	2	1.10	31	9.54
顔のむくみ	1	0.70	-	-	1	0.31
のどに絡む感じ	1	0.70	-	-	1	0.31
関節痛	-	-	1	0.55	1	0.31
熱感	1	0.70	-	-	1	0.31
顔面熱感	-	-	1	0.55	1	0.31
貧血	-	-	1	0.55	1	0.31
胸痛	1	0.70	-	-	1	0.31
肝機能異常	1	0.70	3	1.65	4	1.23
A1-P上昇	-	-	2	1.10	2	0.62
BUN上昇	-	-	2	1.10	2	0.62
高尿酸血症	-	-	1	0.55	1	0.31
尿検査値異常	-	-	1	0.55	1	0.31
高コレステロール血症	-	-	2	1.10	2	0.62

- 1) 承認時迄の調査：ナルコレプシーを対象とした一般臨床試験（106例）及び二重盲検試験（解析対象37例）の合計143例での調査
 2) 承認時以降の調査：ナルコレプシーの効能追加に伴う副作用
 頻度調査（調査期間：1978年10月3日～1981年10月2日）

②背景別副作用出現率

ナルコレプシーを対象とした副作用頻度調査182例における患者背景別副作用発現状況は以下のとおりである。

(1) 性、合併症、併用薬

副作用発現頻度は女性（59.5%）が男性（45.4%）より、また合併症「有」（68.8%）が合併症「無」（44.8%）よりそれぞれ高く、併用薬有無別では差は認められなかった（併用「有」52.4%、併用「無」46.0%）。頭痛、逆説的傾眠効果、口渴、心電図異常などでは三環系抗うつ剤併用例で多かった。

(2) 投与量、投与期間

20～60mg/日の維持投与量例が全例の95%を占め、平均投与期間は7.0年であった。用量の増大に伴う副作用の発現頻度の上昇はみられなかった。

③副作用発生原因及び処置方法

VI-7. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VI-8. 高齢者への使用に関する注意

VI-9. 妊娠又は妊娠への使用に関する注意

該当資料なし

VI-3. 禁忌とその理由(5)の項参照

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。

記載どおり。

妊娠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。〕

（解説）

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験で催奇形性の報告があり、妊娠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。

VI-10. 授乳婦への使用に関する注意

授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトでメチルフェニデートが、乳汁中に移行するとの報告がある。〕

(解説)

ヒトにおける母乳中移行を検討した報告では（n=1）、母乳中濃度/母体血漿中濃度比は2.7で、小児の摂取量は母体投与量の0.2%と見積られている⁶⁾。

VI-11. 未熟児、新生児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意

- (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。（「VI-2. 重要な基本的注意」の項参照）

(解説)

- (1) 本剤の6歳未満の幼児に対する有効性及ぶ安全性は確立していない。6歳未満の幼児は原則禁忌にもなっている。（VI-4. 原則禁忌の項参照）
(2) 小児に長期投与し、中等度の体重増加抑制と軽度の成長遅延がみられた報告がある。通常、投与中止により正常発育児に追いつくといわれており、本剤を成長期にある患者に投与する場合には、その影響を最小限にするため、週末や長期休暇中には休薬することが奨められている。

VI-12. 相互作用

① 併用療法時の注意

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨牀症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン (エフピー)	MAO阻害剤の作用を增强させ、高血圧が起こることがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。

(2) 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。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	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 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミン パロキセチン セルトラリン	三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害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。
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン	本剤の作用が増強するおそれがあるため、注意して投与すること。	ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。
クロニジン	本剤との併用により、突然死の報告がある。 (「9. その他の注意」の項参照)	機序は不明である。
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。

(解説)

MAO 阻害剤：記載どおり。（VI-3. 禁忌(9)の項参照）

昇圧剤：記載どおり。

クマリン系抗凝血剤：本剤によりクマリン系抗凝血剤エチルビスクマセテート（国内未発売）の半減期が延長したとの報告がある。一方で、半減期および抗凝血作用に影響がなかったとの報告もみられている。

抗痙攣剤：本剤の併用によりフェニトイン、プリミドンおよびフェノバルビタールの血中濃度が上昇し、運動失調が発現したとの報告がある。一方、臨床薬理試験（n=11）では抗痙攣剤の血中濃度に変動が認められず、患者の多くでは本剤と抗痙攣剤の相互作用が起こる可能性は小さいとする報告もみられている。

三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤：本剤と抗うつ剤との相互作用を示唆する症例報告があるが、薬物動態学的相互作用について多数例で検討されている報告はみられていない。

選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤：記載どおり。

クロニジン：記載どおり。（VI-17. その他(1)の項参照）

アルコール：記載どおり。

② 食物、嗜好品による影響

VI-13. 臨床検査値への影響

特になし

VI-14. 適用上の注意

該当事項なし

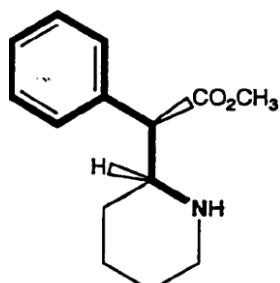
VI-15. 薬剤交付時の注意事項	<p>(1) 覚醒効果があるので、不眠に注意し、夕刻以後の服薬は原則として避けさせること。</p> <p>(2) めまい、眠気、視覚障害等が発現するおそれがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。</p>
VI-16. 過量投与時	<p>記載どおり。</p> <p>徴候・症状：主に中枢神経系の過剰刺激及び過度の交感神経興奮に起因する次の諸症状 嘔吐、激越、振戦、反射亢進、筋攣縮、痙攣（昏睡を続発することがある）、多幸感、錯乱、幻覚、せん妄、発汗、潮紅、頭痛、高熱、頻脈、心悸亢進、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜乾燥</p> <p>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。</p> <p>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。又は活性炭や下剤の投与を行う。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。</p>
VI-17. その他	<p>記載どおり。</p> <p>(1) 因果関係は確立していないが、本剤とクロニジンとの併用により、突然死が報告されている。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 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、雌雄両性で肝細胞腺腫の増加、60mg/kg/day 投与群の雄で肝芽細胞腫の発現がみられている。</p> <p>(4) メチルフェニデートは <i>Salmonella typhimurium</i> 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。</p> <p>(解説)</p> <p>(1) 記載どおり。クロニジンは α_2 作動性の高血圧治療剤で、脳内のノルアドレナリン神経系を抑制し、鎮静効果をもたらす。</p> <p>(2) (3) (4) 記載どおり。</p>

VII. 薬効薬理に関する項目

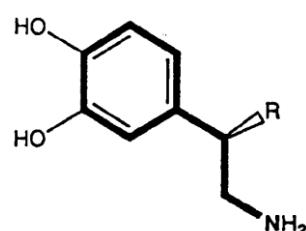
VII-1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群

カテコールアミン（ドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン）および中枢神経興奮剤（アンフェタミン、ペモリン等）

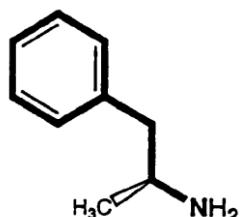
(+)-R,R-Methylphenidate



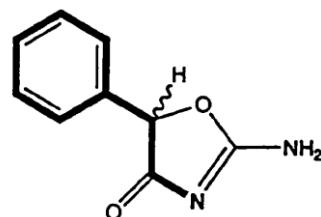
Dopamine (R=H)、Noradrenaline (R=OH)



(+)-S-Amphetamine



Pemoline



VII-2. 薬理作用

① 作用部位・作用機序

本剤は、脳のドパミン神經系の神經終末においてドパミンの再取り込みを行っているドパミントラnsspoータを阻害し、シナプス間隙のドパミン濃度を上昇させることによりドパミン神經系の興奮性を高めていると考えられている⁷⁾。なお、薬物依存を形成する薬剤は共通に大脳側坐核のドパミン神經伝達を刺激する作用を有すると考えられている⁸⁾。

② 効力を裏付ける試験

成績

1. 中枢神経刺激作用

メチルフェニデート塩酸塩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⁹⁾。マウス、ラット、ウサギ、イヌにおいてメチルフェニデート塩酸塩 0.5～5) mg/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¹⁰⁾。

2. 自発運動に及ぼす影響

マウスにメチルフェニデート塩酸塩 15 mg/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 10 mg/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¹⁰⁾。メチルフェニデート塩酸塩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^{10, 11)}。

3. 睡眠に及ぼす影響¹²⁾

REM 型ナルコレプシーの患者（13 例）にメチルフェニデート塩酸塩（10～40 mg）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。

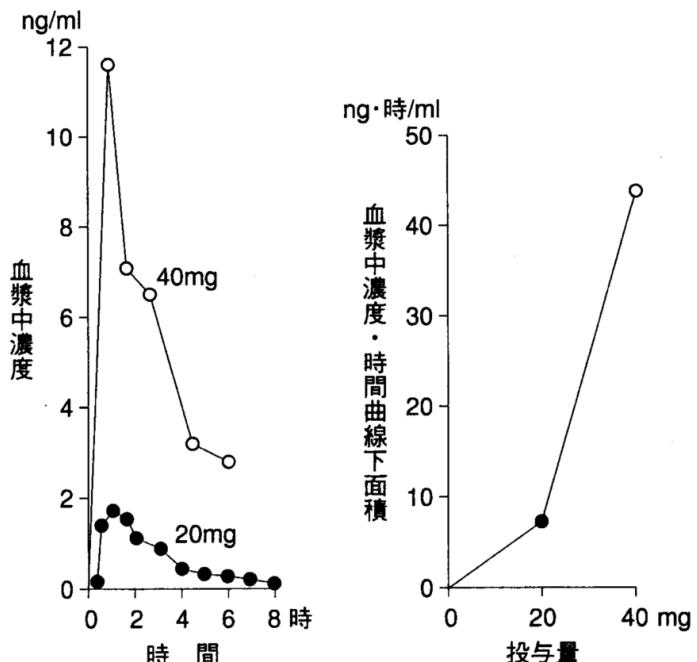
VII-3. 薬理学的特徴

VII-2. 薬理作用の項参照

VIII. 体内薬物動態に関する項目

VIII-1. 血中濃度の推移、測定法

ナルコレプシー患者 1 例にリタリン錠 2錠 (20mg) または 4錠 (40mg) をそれぞれ単回経口投与した場合、活性体である (+) 異性体 (d 体) の血漿中濃度は非線形性を示し、20mg 投与と比較して 40mg 投与では約 6 倍に増加した。この非線形性の原因は本剤経口投与後の初回通過代謝における飽和によるものと考えられている^{13~15)}。



ナルコレプシー患者 4 例及び健康成人 4 名に本剤 2錠 (20mg) 投与後の d 体の血漿中濃度は 1~2 時間後に最高に達し、その値は 1.7~12.5ng/mL と個人差が大きく、半減期は約 3 時間と比較的短い¹⁴⁾。(-) 異性体 (1 体) の血漿中濃度は d 体の 1/10 以下である。主要代謝物であるリタリン酸 (脱エステル体) の血漿中濃度は未変化体の約 10 倍と高いが、薬理学的に不活性である¹⁵⁾。

〈参考〉 外国人でのデータ¹⁶⁾

健康成人に ¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩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。

① 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

② 最高血中濃度到達時間

約 2 時間

③ 通常用量での血中濃度

VIII-1. 血中濃度の推移、測定法の項参照

④ 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VIII-2. 薬物速度論的パラメータ

① 吸収速度定数

該当資料なし

② 消失速度定数	$0.300 \pm 0.038 \text{ hr}^{-1}$ ¹⁷⁾
③ 分布容積	$20.13 \pm 8.98 \text{ L/kg}$ ¹⁸⁾
④ 血漿蛋白結合率	$16.2 \pm 1.1\%$ (成人)、 $15.2 \pm 5.2\%$ (小児) ¹⁸⁾
⑤ クリアランス	$10.5 \pm 1.7 \text{ L/hr/kg}$ ¹⁷⁾
⑥ バイオアベイラビリティ	$31.4 \pm 15.9\%$ ¹⁹⁾
VIII-3. 作用発現時間	通常 30 分～1 時間後
VIII-4. 作用持続時間	臨床的には 4～6 時間の効果持続と考えられる ²⁰⁾ 。
VIII-5. 吸収	本剤は消化管からの吸収は速やかで、ほぼ完全に吸収される ²¹⁾ 。
VIII-6. 分布	
① 血液一脳関門通過性	脳に移行する ²¹⁾ 。
② 血液一胎盤関門通過性	該当資料なし
③ 母乳中への移行	移行する。母乳中濃度/母体血漿中濃度比は 2.7 である (n=1) ²²⁾ 。
④ 髄液への移行性	該当資料なし
⑤ その他の組織への移行性	該当資料なし
VIII-7. 代謝	<p>〈参考〉 外国人でのデータ ²¹⁾ ヒトにおける尿中の主代謝物は脱エステル体のリタリン酸で、投与量の80%を占めている。</p> <p>メチルフェニデートの代謝経路 ²¹⁾</p>
① 代謝部位及び代謝経路	

	<p>② 初回通過効果の有無 及びその割合</p> <p>③ 代謝物の活性の有無</p> <p>④ 活性代謝物の速度論的パラメータ</p>	<p>血漿中濃度は非線形性を示し、初回通過代謝における飽和によるものと考えられている¹⁵⁾。</p> <p>ヒトにおける主代謝物であるリタリン酸は薬理的に不活性である²¹⁾。</p>
VIII-8. 排泄		該当資料なし
	<p>① 排泄部位</p> <p>② 排泄率</p> <p>③ 排泄速度</p>	尿中及び糞中
VIII-9. 透析等による除去率		<p>〈参考〉 外国人でのデータ</p> <p>ヒトに¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩20mgを経口投与8及び48時間後の累積尿中排泄率はそれぞれ50及び90%であった(n=6)。累積糞中排泄率は24及び48時間後でそれぞれ1.5及び3.3%で、糞中には極く少量しか排泄されなかった(n=1)。¹⁴Cの半減期は尿中排泄より計算して7時間であった¹⁶⁾。尿中の主代謝物は脱エステル体のリタリン酸で、投与量の80%を占め、未変化体の排泄は少ない²¹⁾。</p>
	<p>① 腹膜透析</p> <p>② 血液透析</p> <p>③ 直接血液灌流</p>	<p>〈参考〉 外国人でのデータ²³⁾</p> <p>① 腹膜透析患者(n=1)に本剤5mg投与1.5及び3時間後の血中濃度はそれぞれ3.9及び2.7ng/mLで、5.5時間後には検出限界(1ng/mL)以下となり、蓄積性は認められなかった。</p> <p>② 血液透析患者(n=1)に本剤5mgまたは10mg投与後の血中濃度は透析前でそれぞれ1.5及び2.7ng/mLで、透析4時間後にはそれぞれ検出限界(1ng/mL)以下及び2.6ng/mLとなり、蓄積性は認められなかった。</p> <p>該当資料なし</p>

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

- 1) 呼吸・循環器系に対する作用
 - (1) 心臓に対する作用
哺乳動物の剥出心臓で 10^{-5} g/mL のとき、初めて徐脈及び冠血流量減少を伴った陰性変力作用を生じた ²⁴⁾。
 - (2) 呼吸・血圧に対する作用
麻酔イヌ、非麻酔イヌで 1~4mg/kg 静注により一過性の血圧上昇が認められた ²⁵⁾。麻酔ネコでは 0.05mg/kg 静注により、持続性血圧上昇（総頸動脈圧）、心拍数の 10%以上の持続的増加、呼吸容量はかすかに増大し大量では明らかな増加が認められたが、右心房圧は影響を受けず腸間膜動脈、大腿動脈圧は僅かな抑制が認められた ¹⁰⁾。
- 2) 平滑筋、眼に対する作用
ウサギに 5mg/kg 皮下注射した場合、著明な散瞳が認められたが ²⁴⁾、マウスでは 30mg/kg の用量で初めて散瞳が認められた ¹⁰⁾。
- 3) 脳波に及ぼす影響
ウサギに 0.4mg/kg 静注した場合、脳波周期の減少が著明になり、皮質では速波の混入とともに振巾は増加し、皮質の速波は著しくなった ²⁶⁾。
- 4) 抗コリン作用
麻酔ネコにおいて、1.5mg/kg でアセチルコリンによる血管運動抑制作作用を 40~90% 阻害した ²⁷⁾。

IX-2. 毒性

① 急性毒性

LD₅₀ (mg/kg) 値は下表のとおりである ¹⁰⁾。

動物 経口投与	マウス	ラット	ウサギ
経 口	300	450	900
皮 下	150	170	170
静 注	40	70	30

② 亜急性毒性

該当資料なし

③ 慢性毒性

イヌ (5 及び 10 mg/kg/日 約 4 カ月間 経口)

投与開始 2 週間は、散瞳とわずかに神經質な点がみられ、3 週目から投与後 20 分間程度、過度の興奮性を示し、しばしば困惑、不安の様子がみられている。実験の進行につれて興奮の持続時間や程度は亢進し、3 カ月後では 2 日間休薬しても、興奮や過度の活動性がみられている。食欲は良好で、体重はわずかに変動がみられ、血液像は正常で、剖検所見では 5 mg/kg 投与群 1 例にわずかな出血が腹腔にみられている以外は、何ら肉眼的病変は認められていない。

④ 生殖試験

マウス (妊娠 10 日目 100、150 及び 200 mg/kg 腹腔内)

200 mg/kg 投与群で、処置後 1 日間食餌摂取量が低下し、死胚仔数の増加がみられているが、奇形仔率には著変は認められていない ²⁸⁾。

⑤ 突然変異誘発性・染色体異常誘発性

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た。

⑥ 癌原性

長期発癌性試験において、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、雌雄両性で肝細胞腺腫の増加、60mg/kg/day 投与群の雄で肝芽細胞腫の発現がみられた。

⑦ その他の特殊毒性

IX-3. 動物での体内動態

- ① 吸収
- ② 分布

依存性

メチルフェニデートは、アンフェタミン等と比較すると依存性を形成しにくいが、精神的依存の症例報告がある²⁹⁾。

ラットに¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩経口投与15時間後の各器官における分布は下表のとおりで、脂溶性分画よりも非脂溶性分画に多く分布していた。また、投与後15、30、60分の脳内分布は、時間経過につれて減少し、脳内各部の分布は、大脑半球及び脳幹に高く、次いで小脳、延髄、脊髄の順に低くなっていた⁹⁾。

器官別分布（ラット）〔投与量に対する割合（%）〕

器官*	脂溶性分画	非脂溶性分画
肝	0.24	0.22
腎	0.10	0.15
脳及び脊髄	0.08	0
胃腸管	0.22	0.44
小腸内容	0.08	0.46
その他の身体部分	0.27	0

※2匹平均

- ③ 代謝

ラット及びイヌに¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩を投与した場合の代謝物の尿中排泄の割合は下表のとおりである¹⁶⁾。

尿中代謝物の割合（ラット、イヌ）

代謝産物	尿中 ¹⁴ C 排泄の割合（%）		
	ラット		イヌ
	腹腔内	経口	静注
リタリン酸	27	36	44
P-OH-メチルフェニデート	15	3	1.2
p-OH-リタリン酸	20	19	2
Oxo-メチルフェニデート	1.2	<1	7
Oxo-リタリン酸	3	1.8	30
P-OH-リタリン酸（抱合体）	10	10	<1

- ④ 排泄

ラットに¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩15mg経口投与後15、18及び30時間の尿中排泄物率はそれぞれ投与量の78.4、93.5及び94.3%であり、尿中排泄物には未変化体は検出されなかった⁹⁾。

- ⑤ その他

特になし

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	使用期限 リタリン錠 10mg : 3 年 リタリン散 1% : 3 年 (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。)
X-2.	貯法・保存条件	錠) 防湿、室温保存 散) 室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	1. 本剤は劇薬、向精神薬、処方箋医薬品である。 2. 注意—医師等の処方箋により使用すること。 3. 本剤の投与は、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うとともに、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を行うこと。
X-4.	包装	リタリン 10 mg錠 : 100錠(バラ)、500錠(バラ) リタリン散 1% : 100g(缶)
X-5.	同一成分・同効薬	同一成分薬：コンサークタ錠 同効薬：精神刺激剤(メタンフェタミン塩酸塩、ペモリン、モダフィニル)など
X-6.	製造・輸入承認年月日・承認番号	承認番号 錠 : 22100AMX01357000 散 : 22100AMX01801000 承認年月日： 1957年10月8日：リタリン錠が「うつ病・抑うつ性神経症」で承認 1958年3月1日：リタリン散が「うつ病・抑うつ性神経症」で承認 1978年10月3日：「ナルコレプシー」の効能追加承認 2007年10月26日：「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」の効能削除承認 <承認条件> 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。
X-7.	薬価基準収載年月日	※参考：旧販売名 承認番号 リタリン錠「チバ」：13600AZZ00111000 1%リタリン散「チバ」：13600AZZ00110000 リタリン錠 10mg, リタリン散 1% : 2009年9月25日
X-8.	再審査期間の年数	※参考：旧販売名 薬価基準収載年月日 リタリン錠「チバ」, 1%リタリン散「チバ」 1961年11月1日 該当しない
X-9.	長期投与の可否	本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、投薬期間は1回30日間分が限度とされている。

X-10. 厚生労働省薬価基準
収載の医薬品コード

1) 錠剤 : 1179009F1035
2) 散剤 : 1179009B1033

※参考：旧販売名 薬価基準収載医薬品コード
リタリン錠「チバ」 : 1179009F1027
1%リタリン散「チバ」 : 1179009B1025

X I . 文獻

XI-1. 引用文献

- 1) 菱川泰夫ほか：薬理と治療 6(7), 2166, 1978 [RITJ00087]
- 2) 本多 裕：薬理と治療 6(7), 2149, 1978 [RITJ00086]
- 3) 高橋康郎：薬理と治療 6(7), 2179, 1978 [RITJ00088]
- 4) 高橋康郎ほか：臨床評価 7(1)49, 1979 [RITJ00089]
- 5) 高橋康郎：臨床精神医学 34(1), 23, 2005 [RITS00236]
- 6) Hackett, L. P. et al. : Ann Pharmacother. 40(10):1890-1, 2006 [RITM04753]
- 7) Volkow, N. D. et al. : European Neuropsychopharmacology 12(6), 557, 2002 [RITM03906]
- 8) 氏家 寛：日本医事新報 (4183), 21, 2004 [RITS00214]
- 9) Bernhard, K. et al. : Helv. Chim. Acta 42, 802, 1959 [RITI00193]
- 10) Meier, R. et al. : Klin. Wochenschr. 32, 445, 1954 [RITI00084]
- 11) 高木敬次郎ほか：薬学雑誌 87(7), 837, 1967 [RITJ00057]
- 12) 高橋康郎ほか：精神薬療基金研究年報 9, 201, 1977 [RITJ00093]
- 13) Aoyama, T. et al. : Europ. J. clin. Pharmacol. 44(1), 79, 1993 [RITM02185]
- 14) Aoyama, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 55(3), 270, 1994 [RITM02276]
- 15) 小瀧 一：臨床と薬物治療 21(6), 579, 2002 [RITJ00489]
- 16) Faraj, B. A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 191(3), 535, 1974 [RITM00869]
- 17) Wargin, W. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 226(2), 382, 1983 [RITM01516]
- 18) Hungund, B. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 8(6), 571, 1979 [RITM01281]
- 19) Chan, Y. M. et al. : Clin. Res. 28(3), 663A, 1980 [RITM02472]
- 20) 太田昌孝ほか：神経精神薬理 6(2)135, 1984 [RITS00092]
- 21) Kimko, H. C. et al. : Clin. Pharmacokinetics 37(6), 457, 1999 [RITM02908]
- 22) Hackett, L. P. et al. : Ann. Pharmacother. 40(10), 1890, 2006 [RITM04753]
- 23) Stiebel, V. G. et al. : Psychosomatics 35(5), 498, 1994 [RITM02356]
- 24) 原 三郎ほか：最新医学 14(1), 316, 1959 [RITJ00014]
- 25) Maxwell, R. A. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. 112(1-2), 26, 1957 [RITF00007]
- 26) 杉浦啓太郎：千葉医学会雑誌 36(1), 166, 1960 [RITJ00035]
- 27) Tang, A. H. et al. : J. Pharm. Sci. 58(2), 257, 1969 [RITM00583]
- 28) 高野喜一ほか：先天異常 3(1)13, 1963 [RITJ00054]
- 29) 尾崎 茂：臨床精神薬理 8(6), 891, 2005 [RITJ00693]

XI-2. 文献請求先

ノバルティス ファーマ株式会社
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1丁目23番1号

X II . 末尾

日本病院薬剤師会の I F 様式に基づいて作成



ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1