

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

中枢神経刺激剤

コンサータ[®]

 錠18mg
錠27mg
錠36mg
Concerta[®] Tablets

剤形	錠剤 (徐放性製剤)		
製剤の規制区分	劇薬、向精神薬、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		
規格・含量	コンサータ [®] 錠18mg 1錠中18mg (メチルフェニデート塩酸塩として) コンサータ [®] 錠27mg 1錠中27mg (メチルフェニデート塩酸塩として) コンサータ [®] 錠36mg 1錠中36mg (メチルフェニデート塩酸塩として)		
一般名	和名：メチルフェニデート塩酸塩 (JAN) 洋名：Methylphenidate Hydrochloride (JAN)、 Methylphenidate (INN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		コンサータ [®] 錠18mg コンサータ [®] 錠27mg	コンサータ [®] 錠36mg
	製造販売承認年月日	2007年10月26日	2014年1月17日
	薬価基準収載年月日	2007年12月14日	2014年4月17日
	発売年月日	2007年12月19日	2014年5月20日
	製造販売一部変更 承認年月日	2013年12月20日 (効能・効果変更)	
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル：0120-23-6299 FAX：03-4411-5031 受付時間 9:00～17:40 (土・日・祝日・会社休日を除く) URL：http://www.janssen.co.jp		



本IFは2014年4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。

IF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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(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、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境が大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2.IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。

②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3.IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4.利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 吸収	19
4. 分布	19
5. 代謝	20
6. 排泄	21
7. トランスポーターに関する情報	21
8. 透析等による除去率	21

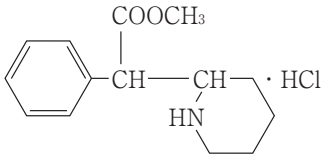
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
7. 相互作用	26
8. 副作用	28
9. 高齢者への投与	35
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	35
11. 小児等への投与	36
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
13. 過量投与	36
14. 適用上の注意	37
15. その他の注意	38
16. その他	38
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	39
2. 毒性試験	39
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	43
2. 有効期間又は使用期限	43
3. 貯法・保存条件	43
4. 薬剤取扱い上の注意点	43
5. 承認条件等	43
6. 包装	43
7. 容器の材質	43
8. 同一成分・同効薬	43
9. 国際誕生年月日	43
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
11. 薬価基準収載年月日	43
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	43
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	43
14. 再審査期間	43
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43
16. 各種コード	43
17. 保険給付上の注意	44
XI. 文献	
1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	45
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	49
XIII. 備考	
その他の関連資料	50

I. 概要に関する項目

<p>1. 開発の経緯</p>	<p>注意欠陥/多動性障害* (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; AD/HD) は、主に幼児期から学齢期の児童に認められる、不注意、多動性（過活動）及び衝動性を中核症状とした、発達障害として分類される精神疾患である。AD/HD の薬物療法における標準治療薬として、欧米の代表的なガイドラインやガイダンスには、メチルフェニデート塩酸塩 (MPH) 等の中枢神経刺激剤が記載されている。MPH のヒトにおける作用機序は完全には解明されていないが、脳内のドーパミンやノルアドレナリンのトランスポーターに結合することでシナプス間隙におけるこれらの神経伝達物質の濃度を増加させ、前頭部の脳機能を活性化させる作用を有すると考えられている。</p> <p>コンサータ®錠 18mg 及び同 27mg は、米国 ALZA 社が開発した MPH を有効成分とする AD/HD 専用の治療薬である。浸透圧を利用した放出制御システム (OROS) と、MPH を錠剤外皮のコーティング層にも含有させる製剤的工夫により、1日1回の服用で約12時間の効果持続性と即効性が発揮される。米国で2000年8月に小児のAD/HDの治療薬として初めて承認され、英国、ドイツなど世界91の国と地域で承認されており、成人期のAD/HDに対する適応については世界39の国と地域で承認されている (2013年10月現在)。</p> <p>本邦においても、専門医の間ではAD/HDに対して MPH 製剤の臨床的有用性が認識されているが、厚生労働省による承認を得ておらず適応外使用となるため、承認薬の早期市販が切望されていた。</p> <p>このような状況の中、医療現場の要望を受け、ヤンセンファーマは国内での本剤の開発を開始し、2007年10月に本邦初の小児期におけるAD/HD治療薬として承認された。</p> <p>その後、2011年8月には小児期 (18歳未満) にコンサータ®錠による薬物治療を開始した患者に対する18歳以降の継続投与に関する「効能・効果に関連する使用上の注意」の改訂を実施した。そして、2013年12月、成人期 (18歳以上) のAD/HDに対し、コンサータ®錠による薬物治療の適応を新規に取得した。また、2014年1月に従来の18mg錠及び27mg錠に加えて36mg錠の剤型を追加した。</p> <p>* 「注意欠如・多動性障害」と呼ばれることもある。</p>
<p>2. 製品の治療学的・製剤学的特性</p>	<ol style="list-style-type: none"> 国内で初めてのAD/HDへの適応を有する薬剤です*。(「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」の項参照) * 「小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)」の適応を国内で最初に取得しました (2007年10月)。 AD/HD の中核症状である不注意、多動性、衝動性いずれに対しても改善作用を示します。(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照) ドーパミントランスポーター及びノルアドレナリントランスポーターに結合し、再取り込みを抑制することにより、シナプス間隙に存在するドーパミン及びノルアドレナリンを増加させて神経系の機能を亢進すると考えられています。(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照) 1日1回、朝に服用することで、速やかに効果が発現し、服用後約12時間効果が持続するよう設計された長時間作用型の徐放錠です。(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照)

<p>2. 製品の治療学的・製剤学的特性 (つ づ き)</p>	<p>5. <小児 AD/HD 承認時> AD/HD 患児を対象として国内で実施した第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験の総症例 216 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 174 例（80.6%）に認められた。その主なものは、食欲減退 91 例（42.1%）、不眠症 40 例（18.5%）、体重減少 26 例（12.0%）、頭痛 18 例（8.3%）、腹痛 12 例（5.6%）、悪心 12 例（5.6%）、チック 11 例（5.1%）、発熱 11 例（5.1%）であった。</p> <p><成人 AD/HD 承認時> 成人 AD/HD 患者を対象として国内で実施した第Ⅲ相試験及び長期投与試験の総症例 272 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 209 例（76.8%）に認められた。その主なものは、食欲減退 108 例（39.7%）、動悸 59 例（21.7%）、体重減少 54 例（19.9%）、不眠症 49 例（18.0%）、悪心 45 例（16.5%）、口渇 40 例（14.7%）、頭痛 29 例（10.7%）であった。</p> <p><小児 AD/HD 再審査終了時> AD/HD 患児を対象とした特定使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、1385 例中 529 例（38.2%）に認められた。その主なものは、食欲減退 386 例（27.9%）、不眠症 69 例（5.0%）、体重減少 69 例（5.0%）、チック 47 例（3.4%）、睡眠障害 42 例（3.0%）、頭痛 37 例（2.7%）、腹痛 25 例（1.8%）、悪心 23 例（1.7%）であった。</p> <p>重大な副作用として剥脱性皮膚炎（0.1%）、狭心症（頻度不明）、悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）、脳血管障害（血管炎、脳梗塞、脳出血、脳卒中）（頻度不明）が報告されている。</p> <p>〔Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用〕の項参照)</p> <p>6. 本剤の投与が、注意欠陥/多動性障害（AD/HD）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が求められている。（〔Ⅹ. 管理的事項に関する項目 5. 承認条件等〕の項参照)</p>
--	---

II. 名称に関する項目

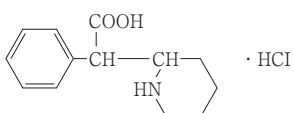
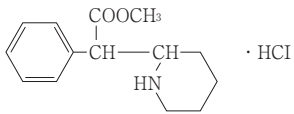
1. 販 売 名	(1) 和名 コンサータ®錠 18mg、コンサータ®錠 27mg、コンサータ®錠 36mg (2) 洋名 Concerta® Tablets (3) 名称の由来 該当資料なし
2. 一 般 名	(1) 和名(命名法) メチルフェニデート塩酸塩(JAN) (2) 洋名(命名法) Methylphenidate Hydrochloride (JAN), Methylphenidate (INN) (3) ステム 不明
3. 構 造 式 又 は 示 性 式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ ·HCl 分子量：269.77
5. 化 学 名 (命 名 法)	Methyl α -phenyl-2-piperidineacetate hydrochloride
6. 慣用名、別名、 略号、記号番号	治験薬番号：JNS001
7. CAS 登 録 番 号	298-59-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	(1) 外観・性状 白色～ほとんど白色の粉末 (2) 溶解性 水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、クロロホルム又はアセトンに溶けにくい。 (3) 吸湿性 該当資料なし (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 融点：224～226℃ (5) 酸塩基解離定数 該当資料なし (6) 分配係数 該当資料なし (7) その他の主な示性値 該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性	各種条件下における安定性 該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法	(1) 赤外吸収スペクトル測定法（KBr 錠剤法又はペースト法） (2) 塩化物の定性反応（USP）
4. 有効成分の定量法	(1) 滴定終点検定法（電位差滴定法又は指示薬法： <i>p</i> -ナフトールベンゼイン溶液） (2) 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形</p>	<p>(1) 剤形の区別、外観及び性状 本剤は、浸透圧を利用した放出制御システム (OROS) を応用した、メチルフェニデート塩酸塩の放出制御型の徐放錠である。</p> <table border="1" data-bbox="395 331 1414 474"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>色・剤形</th> <th>寸法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コンサータ®錠18mg</td> <td>黄色の錠剤</td> <td>長さ:12mm 直径:5.3mm</td> </tr> <tr> <td>コンサータ®錠27mg</td> <td>灰色の錠剤</td> <td>長さ:12.2mm 直径:5.3mm</td> </tr> <tr> <td>コンサータ®錠36mg</td> <td>白色の錠剤</td> <td>長さ:15mm 直径:6.8mm</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 製剤の物性 該当資料なし</p> <p>(3) 識別コード コンサータ®錠 18mg : alza 18 コンサータ®錠 27mg : alza 27 コンサータ®錠 36mg : alza 36</p> <p>(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 該当資料なし</p>	販売名	色・剤形	寸法	コンサータ®錠18mg	黄色の錠剤	長さ:12mm 直径:5.3mm	コンサータ®錠27mg	灰色の錠剤	長さ:12.2mm 直径:5.3mm	コンサータ®錠36mg	白色の錠剤	長さ:15mm 直径:6.8mm																									
販売名	色・剤形	寸法																																				
コンサータ®錠18mg	黄色の錠剤	長さ:12mm 直径:5.3mm																																				
コンサータ®錠27mg	灰色の錠剤	長さ:12.2mm 直径:5.3mm																																				
コンサータ®錠36mg	白色の錠剤	長さ:15mm 直径:6.8mm																																				
<p>2. 製剤の組成</p>	<p>(1) 有効成分 (活性成分) の含量 コンサータ®錠 18mg : メチルフェニデート塩酸塩 18mg 含有 コンサータ®錠 27mg : メチルフェニデート塩酸塩 27mg 含有 コンサータ®錠 36mg : メチルフェニデート塩酸塩 36mg 含有 本剤は薬物層 1、薬物層 2 及びプッシュ層の三層コア構造と、放出制御膜、薬物コーティング層、フィルムコーティング層を有する。</p>  <p>(2) 添加物 ポリエチレンオキシド 200K、ポリエチレンオキシド 7000K、酢酸セルロース、ヒプロメロース、塩化ナトリウム、ポビドン、乳糖水和物、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、酸化チタン、コハク酸、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸、マクロゴール 400、黒酸化鉄、ジブチルヒドロキシトルエン、三二酸化鉄^{注)}、リン酸、カルナウバロウ 注)コンサータ®錠 27mg にのみ添加</p> <p>(3) その他 該当しない</p>																																					
<p>3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意</p>	<p>該当しない</p>																																					
<p>4. 製剤の各種条件下における安定性</p>	<p>製剤の安定性</p> <table border="1" data-bbox="395 1512 1414 1921"> <thead> <tr> <th>試験項目</th> <th>製剤</th> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>試験結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">長期保存試験</td> <td rowspan="2">18mg錠 27mg錠</td> <td rowspan="2">25℃/60%RH</td> <td>PTP/ アルミ袋</td> <td>24ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>PTP^a</td> <td>12ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>36mg錠</td> <td>25℃/60%RH</td> <td>PTP/ アルミ袋</td> <td>12ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">加速試験</td> <td rowspan="2">18mg錠 27mg錠</td> <td rowspan="2">40℃/75%RH</td> <td>PTP/ アルミ袋</td> <td rowspan="2">6ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>PTP^a</td> <td>分解生成物の増加が認められた</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">光安定性試験</td> <td rowspan="2">18mg錠 36mg錠</td> <td rowspan="2">曝光^c</td> <td>PTP/ アルミ袋</td> <td rowspan="2">6ヵ月</td> <td>分解生成物の増加が認められた</td> </tr> <tr> <td>開放</td> <td>0.25ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>a : PTP/アルミ袋包装に用いた PTP 包装用フィルムの 1.5 倍の厚さのフィルムを使用した b : ICH ガイドライン Q1B に従い、総照度として 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m² の光に曝した</p>	試験項目	製剤	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	長期保存試験	18mg錠 27mg錠	25℃/60%RH	PTP/ アルミ袋	24ヵ月	変化なし	PTP ^a	12ヵ月	変化なし	36mg錠	25℃/60%RH	PTP/ アルミ袋	12ヵ月	変化なし	加速試験	18mg錠 27mg錠	40℃/75%RH	PTP/ アルミ袋	6ヵ月	変化なし	PTP ^a	分解生成物の増加が認められた	光安定性試験	18mg錠 36mg錠	曝光 ^c	PTP/ アルミ袋	6ヵ月	分解生成物の増加が認められた	開放	0.25ヵ月	変化なし
試験項目	製剤	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果																																	
長期保存試験	18mg錠 27mg錠	25℃/60%RH	PTP/ アルミ袋	24ヵ月	変化なし																																	
			PTP ^a	12ヵ月	変化なし																																	
	36mg錠	25℃/60%RH	PTP/ アルミ袋	12ヵ月	変化なし																																	
加速試験	18mg錠 27mg錠	40℃/75%RH	PTP/ アルミ袋	6ヵ月	変化なし																																	
			PTP ^a		分解生成物の増加が認められた																																	
光安定性試験	18mg錠 36mg錠	曝光 ^c	PTP/ アルミ袋	6ヵ月	分解生成物の増加が認められた																																	
			開放		0.25ヵ月	変化なし																																

5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない	
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	該当しない	
7. 溶出性	放出性試験	
	1時間の累積放出率	12~32%
	4時間の累積放出率	40~60%
	10時間の累積放出率	85%以上
	3時間から6時間の1時間あたりの平均放出率	9~15%
8. 生物学的試験法	該当しない	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	赤外吸収スペクトル測定法	
10. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー	
11. カ 価	該当しない	
12. 混入する可能性のある夾雑物	化合物	構造式
分解生成物	α -フェニル-2-ピペリジン酢酸塩酸塩	
分解生成物	エリスロ体 (メチルフェニデート塩酸塩 エリスロ異性体)	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない	
14. そ の 他	該当しない	

V. 治療に関する項目

<p>1. 効能又は効果</p>	<p>【効能・効果】 注意欠陥/多動性障害（AD/HD）</p> <p>《効能・効果に関連する使用上の注意》</p> <p>1) 6歳未満の幼児における有効性及び安全性は確立していない。〔「臨床成績」の項参照〕</p> <p>2) AD/HD の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM*）等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。</p> <p>* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</p>
<p>2. 用法及び用量</p>	<p>【用法・用量】</p> <p>18歳未満の患者： 通常、18歳未満の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として18mgを初回用量、18～45mgを維持用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は54mgを超えないこと。</p> <p>18歳以上の患者： 通常、18歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として18mgを初回用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は72mgを超えないこと。</p> <p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <p>1) 本剤は中枢神経刺激作用を有し、その作用は服用後12時間持続するため、就寝時間等を考慮し、午後の服用は避けること。</p> <p>2) 初回用量 本剤投与前に他のメチルフェニデート塩酸塩製剤を服用している場合には、その用法・用量を考慮し、本剤の初回用量を18歳未満の患者では18～45mg、18歳以上の患者では18～72mgの範囲で決定する。ただし、本剤若しくは他のメチルフェニデート塩酸塩製剤の服用を1ヵ月以上休薬した後に本剤を服用する場合は、18mgを初回用量とすること。</p> <p>3) 本剤は徐放性製剤であるため分割して投与することは適切でなく、本剤は18mg錠、27mg錠及び36mg錠の3種類のみで18mgが最小単位であるため、9mg単位の増減量が必要な場合には錠剤の種類を変更して投与すること。</p>

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ
 <小児 AD/HD 承認時>

Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内 第I相試験 ¹⁾	日本人健康成人男性 16例		○	○	臨床薬理試験：二重盲検、ランダム化、プラセボ対照
国内 第II相試験 ²⁾	日本人のAD/HD患児 (6~12歳) 27例	○	○		探索的試験：非盲検
国内 第III相試験 ³⁾	日本人のAD/HD患児 (6~12歳) 105例	○	○		検証的試験：非盲検及び二重盲検、ランダム化、プラセボ対照
国内 長期投与試験 ⁴⁾	先行試験(国内第II相および 国内第III相試験)を 完了したAD/HD患児 99例	○	○		長期投与試験：非盲検
海外 第I相試験	外国人健康成人 36例			○	臨床薬理試験：非盲検、ランダム化
海外 第II相試験	外国人のAD/HD患児 (7~12歳) 32例	○		○	探索的試験：二重盲検、ランダム化、実薬対照

<成人 AD/HD 承認時>

Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内 第III相試験 ⁵⁾	日本人のAD/HD成人患者 283例(FAS)	○	○	○	検証的試験：二重盲検、ランダム化、プラセボ対照
国内 長期投与試験 ^{6,7)}	先行試験(国内第III相試験) を完了したAD/HD成人患者 253例(FAS)	○	○		長期投与試験：非盲検、長期投与
海外 第I相試験 ⁸⁾	日本人健康成人 10例			○	臨床薬理試験：非盲検
海外 第I相試験 ⁹⁾	外国人健康成人 36例			○	臨床薬理試験：非盲検、ランダム化

○：評価資料

3. 臨床成績
(つづき)

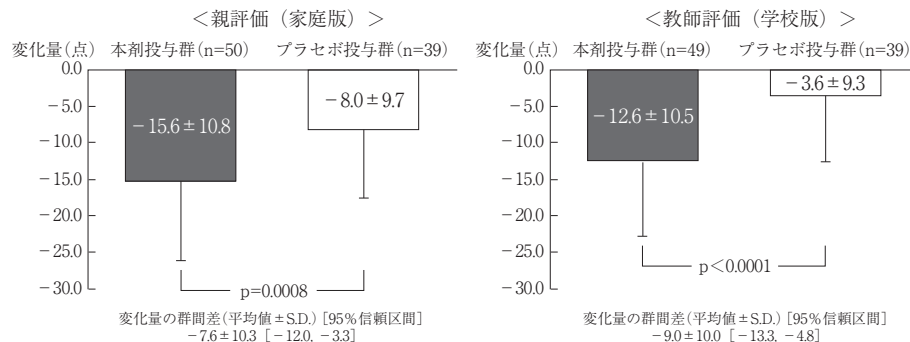
(2) 臨床効果

＜小児を対象とした臨床試験＞^{3,4)}

国内でDSM-IV診断基準に基づき、AD/HDと診断された6～12歳の患児を対象に、第Ⅲ相プラセボ対照ランダム化治療中止試験を実施した。FAS 89例において、主要評価項目であるWash-in期と二重盲検期のADHD Rating Scale-IV日本語版(ADHD RS-IV-J)のトータルスコアの変化量(平均値±S.D.)は、親評価では本剤投与群 -15.6 ± 10.8 、プラセボ投与群 -8.0 ± 9.7 、教師評価では本剤投与群 -12.6 ± 10.5 、プラセボ投与群 -3.6 ± 9.3 と、いずれの評価も本剤投与群でプラセボ投与群に比し、有意な低下が認められた($p=0.0008$, $p<0.0001$; t検定)。

ADHD RS-IV-Jのトータルスコアの変化量

(第Ⅲ相プラセボ対照ランダム化治療中止試験での二重盲検期とベースラインにおけるスコアの差を表示; 平均値-S.D.)



また、国内で実施した長期投与試験99例において、ADHD RS-IV-Jのトータルスコアの変化量(平均値±S.D.)は、親評価では投与6ヵ月後 -17.7 ± 11.3 、12ヵ月後 -17.9 ± 12.5 、18ヵ月後 -19.8 ± 12.6 、教師評価では投与6ヵ月後 -15.3 ± 12.7 、12ヵ月後 -13.0 ± 14.5 (18ヵ月後は実施せず)と、いずれの評価もベースラインに比し、有意な低下が認められた(いずれも $p<0.0001$; 対応のあるt検定)。

長期投与試験におけるADHD RS-IV-Jのトータルスコアの変化量

(投与6ヵ月後、12ヵ月後及び18ヵ月後の各評価時期とベースラインにおけるスコアの差を表示)

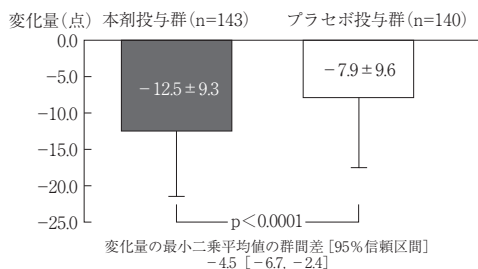
評価	評価時期	例数	平均値±S.D. [95%信頼区間]
親評価	投与6ヵ月後	88	-17.7 ± 11.3 [-20.1, -15.3]
	投与12ヵ月後	80	-17.9 ± 12.5 [-20.7, -15.1]
	投与18ヵ月後	49	-19.8 ± 12.6 [-23.4, -16.2]
教師評価	投与6ヵ月後	50	-15.3 ± 12.7 [-18.9, -11.7]
	投与12ヵ月後	58	-13.0 ± 14.5 [-16.8, -9.2]

＜成人を対象とした臨床試験＞⁵⁻⁷⁾

国内でDSM-IV-TR診断基準に基づき、AD/HDと診断された18～64歳の患者を対象に、第Ⅲ相プラセボ対照ランダム化二重盲検試験を実施した。FAS 283例において、主要評価項目である最終評価時のCAARS-O:SV(日本語版)のDSM-IV Total ADHD Symptomsスコアのベースラインからの変化量(平均値±S.D.)は、本剤投与群 -12.5 ± 9.3 、プラセボ投与群 -7.9 ± 9.6 と、本剤投与群でプラセボ投与群に比し、有意な低下が認められた($p<0.0001$; 共分散分析)。

CAARS-O:SV(日本語版)のDSM-IV Total ADHD Symptomsスコアの変化量

(第Ⅲ相プラセボ対照ランダム化二重盲検試験での最終評価時とベースラインにおけるスコアの差を表示; 平均値-S.D.)



3. 臨床成績
(つづき)

また、国内で実施した長期投与試験253例において、CAARS-O:SV（日本語版）のDSM-IV Total ADHD Symptomsスコアのベースラインからの変化量（平均値±S.D.）は、投与4週後 -14.7±8.8、12週後 -15.8±9.4、24週後 -16.7±9.8、36週後 -17.5±9.8、48週後 -18.3±9.9と、いずれの評価時もベースラインに比し、スコアの低下が認められた。

長期投与試験におけるCAARS-O:SV(日本語版)のDSM-IV Total ADHD Symptomsスコアの変化量
(投与4週後、12週後、24週後、36週後及び48週後の各評価時期とベースラインにおけるスコアの差を表示)

評価時期	例数	平均値±S.D. [95%信頼区間]
投与4週後	248	-14.7±8.8 [-15.8, -13.6]
投与12週後	240	-15.8±9.4 [-17.0, -14.6]
投与24週後	218	-16.7±9.8 [-18.0, -15.4]
投与36週後	211	-17.5±9.8 [-18.9, -16.2]
投与48週後	205	-18.3±9.9 [-19.6, -16.9]

(3) 臨床薬理試験

忍容性試験¹⁾

健康成人男性を対象に、本剤 18、36、54mg を単回経口投与した結果(各6例)、1例に尿中ブドウ糖陽性が認められた。また、健康成人男性を対象に、本剤 18mg/日を1日1回、4日間反復経口投与した結果(各6例)、1例に尿中ブドウ糖陽性、1例に白血球数減少が認められた。いずれも程度は「軽度」であり、追跡調査で回復が確認された。その他の検査項目について、本剤投与群で臨床上特に問題となる変動は認められなかった。

(4) 探索的試験

用量反応探索試験^{2,3)}

本剤の有効成分であるメチルフェニデート塩酸塩等の中枢神経刺激薬に対する反応性は、個体間変動が大きく患児固有の適正用量を探索する必要があることから、国内外において用量-反応関係を直接評価した臨床試験はない。国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験別に、各評価時期に得られた ADHD Rating Scale-IV 日本語版 親評価、教師評価のトータルスコアとその変化量(各評価時-ベースライン時)の全データを用量別に集計した結果、いずれの試験においても、用量とトータルスコアの変化量全体でみた場合には、用量-反応関係を示唆する成績は得られなかった。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

<小児を対象とした臨床試験>⁴⁾

国内第Ⅲ相試験として実施したプラセボ対照ランダム化治療中止試験については、V.3.(2) 臨床効果(p.9)参照。

<成人を対象とした臨床試験>⁵⁾

国内第Ⅲ相試験として実施したプラセボ対照ランダム化二重盲検試験については、V.3.(2) 臨床効果(p.9)参照。

3) 安全性試験：長期投与試験

<小児を対象とした臨床試験>⁴⁾

国内第Ⅱ相試験、国内第Ⅲ相試験を完了したAD/HD患児99例を対象に実施した長期投与試験において、ADHD RS-IV 日本語版のトータルスコアの変化量(平均値±S.D.)は、親評価では投与6ヵ月後 -17.7±11.3、12ヵ月後 -17.9±12.5、18ヵ月後 -19.8±12.6、教師評価では投与6ヵ月後 -15.3±12.7、12ヵ月後 -13.0±14.5(18ヵ月後は実施せず)と、いずれの評価もベースラインに比し、有意な低下が認められた(いずれも $p < 0.0001$; 対応のあるt検定)。長期投与時のAD/HD患児に対する本剤の有効性は維持されていることが確認された。

また、本剤の12ヵ月間、さらに投与開始13ヵ月以降の長期投与において、有害事象及び副作用の発現は認められたものの忍容性は良好であり、本剤の安全性に関わる新たな問題は認められなかった。

以上より、本剤は長期化に伴う安全性リスクの増加はなく、長期投与においても有効性は維持されており、AD/HD患児のAD/HD症状を長期的にコントロールする上で有用な薬剤であることが確認された。

3. 臨床成績
(つづき)

<成人を対象とした臨床試験>^{6,7)}

国内で実施した長期投与試験253例において、CAARS-O:SV (日本語版) のDSM-IV Total ADHD Symptomsスコアのベースラインからの変化量 (平均値±S.D.) は、投与4週後-14.7±8.8、12週後-15.8±9.4、24週後-16.7±9.8、36週後-17.5±9.8、48週後-18.3±9.9と、いずれの評価時もベースラインに比し、スコアの低下が認められた。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

<特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)>

平成19年12月～平成23年8月に行った特定使用成績調査では、本剤18mg及び27mgが投与された患者1,342例 (有効性解析対象症例1,229例) を対象に、長期使用実態下における安全性及び有効性に関する検討が行われた。

有効性評価について、CGIによる行動評価では、有効率が86.6% (1,064/1,229例) であった。AD/HD RS-IV-J [家族評価、学校評価] の行動評価では、いずれの評価も本剤投与開始時と比較し、国内長期投与試験 (JNS001-JPN-04 試験) と同様にトータルスコアの有意な低下が認められた。

<成人への治療継続患者に関する特定使用成績調査 (レトロスペクティブ調査)>

平成22年8月～平成22年12月に行った特定使用成績調査では、小児期にAD/HDと診断され、18歳以降も引き続き本剤による治療経験を有する患者77例 (有効性解析対象症例77例) を対象とし、本剤投与開始時から患者登録時までの安全性及び有効性評価項目が収集された。

CGIによる有効性評価において、17歳以下時点における有効率は96.1% (74/77例)、18歳以上時点における有効率は97.4% (75/77例) であった。

<成人への治療継続患者に関する特定使用成績調査 (プロスペクティブ調査)>

平成22年10月～平成23年8月に行った特定使用成績調査では、小児期にAD/HDと診断され、①18歳未満で本剤の投与が開始され、18歳以降も本剤での治療が継続されている患者、②18歳未満で本剤の投与が開始され、17歳9ヵ月以降も本剤の継続投与が予想される患者、③17歳9ヵ月以降18歳までに本剤の新規投与又は投与再開が予想される患者、計44例 (有効性解析対象症例42例) を対象として、登録後6ヵ月までの安全性及び有効性評価項目が収集された。CGI及びAD/HD RS-IV-Jにより有効性が評価された。CGIについて、登録時における有効率は100% (42/42例)、3ヵ月後が100% (37/37例)、6ヵ月後が100% (36/36例) であり、有効性は維持されていた。AD/HD RS-IV-J [家族又は医師の評価] について、トータルスコアは登録時が10.60±6.81、3ヵ月後が9.62±6.89、6ヵ月後が9.86±6.96であり、6ヵ月間の観察において安定していた。

(再審査報告時)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	ペモリン																										
2. 薬理作用	<p>(1) 作用部位・作用機序¹⁰⁾ メチルフェニデートは、ドパミントランスポーター及びノルアドレナリントランスポーターに結合し再取り込みを抑制することにより、シナプス間隙に存在するドパミン及びノルアドレナリンを増加させて神経系の機能を亢進するものと考えられているが、AD/HD の治療効果における詳細な作用機序は十分に解明されていない。</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>1) ラット AD/HD モデルに対する作用¹¹⁾ AD/HD のモデル動物のひとつとされる脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHRSP) を用いて、メチルフェニデート塩酸塩 (MPH) の行動変化に対する効果を評価した。 6 週齢雄 SHRSP (n=6~12) に、MPH 0.01、0.1、1mg/kg 及び生理食塩液を単回腹腔内投与し、多動性の指標となるオープンフィールド (新奇環境) での自発運動を、水平運動量 (区画移動数) 及び垂直運動量 (立ち上がり行動数) として 15 分間隔で 60 分間計測した。その結果、0.01mg/kg 群では、水平運動量 (30~60 分) 及び垂直運動量 (15~60 分) の有意な減少が認められ、0.1mg/kg 群では水平運動及び垂直運動 (45~60 分) の有意な減少が認められた (いずれも $p < 0.05$, Dunnett 多重比較検定; vs. 生理食塩液群)。一方、1mg/kg 群では有意な自発運動の減少は認められなかった。 また、6 週齢雄 SHRSP (n=6~12) に、MPH 0.01、0.1、1mg/kg 及び生理食塩液を単回腹腔内投与し、注意力 (集中力) の指標としての短期記憶を Y 字迷路を用いた自発的交替行動法により評価した。その結果、用量依存的に自発的交替行動率の増加が認められ、短期記憶の改善が認められた。</p> <p>2) 光学異性体の薬理活性¹²⁾ メチルフェニデートは、<i>d</i>-体と <i>l</i>-体からなるラセミ混合物であり、ドパミントランスポーターに対し <i>d</i>-体は <i>l</i>-体よりも約 12 倍強い結合能を示した。</p> <p>3) 代謝物の薬理活性^{13,14)} メチルフェニデート (MP) の主代謝物である α-フェニル-2-ピペリジン酢酸 (PPA) は、血液脳関門を通過しにくい。さらにドパミントランスポーターが多く発現しているラット脳線条体において MP の結合を阻害しないことから、PPA の薬理活性はほとんどないと考えられる。</p> <p>PPA の血漿中濃度に対する臓器・組織内濃度の比 (Wistar ラット, 平均値 \pm 標準偏差, n=3)</p> <table border="1" data-bbox="443 1301 1453 1574"> <thead> <tr> <th rowspan="2">臓器・組織</th> <th colspan="2">臓器・組織内 PPA 濃度 ng/mL or ng/g (臓器・組織内 PPA 濃度/血漿中 PPA 濃度比)</th> </tr> <tr> <th>1 時間</th> <th>3 時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血漿</td> <td>615.3 \pm 341.4 (-)</td> <td>114.2 \pm 40.6 (-)</td> </tr> <tr> <td>脳</td> <td>18.3 \pm 8.3 (0.03\pm0.01)</td> <td>5.0 \pm 1.5 (0.05\pm0.00)</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>681.5 \pm 189.5 (1.0\pm0.2)</td> <td>197.7 \pm 112.0 (2.2\pm2.1)</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>1007.0 \pm 581.2 (1.6\pm0.1)</td> <td>155.9 \pm 33.6 (1.4\pm0.2)</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>1932.3 \pm 1007.4 (3.2\pm0.5)</td> <td>428.8 \pm 315.9 (3.4\pm2.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>4) モノアミントランスポーターに対する親和性 (<i>in vitro</i>)¹⁰⁾ メチルフェニデート (MP) のヒトドパミントランスポーター (DAT)、ヒトノルアドレナリントランスポーター (NAT) への親和性を検討した。 ヒト DAT、ヒト NAT のトレーサーとして [³H] WIN35428、[³H]-nisoxetine を用いて、Scatchard 解析によりトレーサーとレセプターの解離定数 (Kd 値) を求め、得られた Kd 値に基づき MP の結合定数 (Ki 値) を算出した。また、ヒトセロトニントランスポーター (5-HTT) への結合に対する阻害率を [³H]-imipramine をトレーサーとして用いて算出した。その結果、ヒト DAT に対してはヒト NAT に比較して約 20 倍強い親和性が認められ、ヒト 5-HTT に対する結合は認められなかった。</p> <p>MP のヒト DAT 及びヒト NAT への結合 (平均値 \pm 標準偏差, n=3)</p> <table border="1" data-bbox="443 1955 1453 2063"> <thead> <tr> <th>トランスポーター</th> <th>Ki (nmol/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヒト DAT</td> <td>34.9 \pm 5.20</td> </tr> <tr> <td>ヒト NAT</td> <td>716 \pm 51.3</td> </tr> </tbody> </table>	臓器・組織	臓器・組織内 PPA 濃度 ng/mL or ng/g (臓器・組織内 PPA 濃度/血漿中 PPA 濃度比)		1 時間	3 時間	血漿	615.3 \pm 341.4 (-)	114.2 \pm 40.6 (-)	脳	18.3 \pm 8.3 (0.03 \pm 0.01)	5.0 \pm 1.5 (0.05 \pm 0.00)	肺	681.5 \pm 189.5 (1.0 \pm 0.2)	197.7 \pm 112.0 (2.2 \pm 2.1)	肝臓	1007.0 \pm 581.2 (1.6 \pm 0.1)	155.9 \pm 33.6 (1.4 \pm 0.2)	腎臓	1932.3 \pm 1007.4 (3.2 \pm 0.5)	428.8 \pm 315.9 (3.4 \pm 2.1)	トランスポーター	Ki (nmol/L)	ヒト DAT	34.9 \pm 5.20	ヒト NAT	716 \pm 51.3
臓器・組織	臓器・組織内 PPA 濃度 ng/mL or ng/g (臓器・組織内 PPA 濃度/血漿中 PPA 濃度比)																										
	1 時間	3 時間																									
血漿	615.3 \pm 341.4 (-)	114.2 \pm 40.6 (-)																									
脳	18.3 \pm 8.3 (0.03 \pm 0.01)	5.0 \pm 1.5 (0.05 \pm 0.00)																									
肺	681.5 \pm 189.5 (1.0 \pm 0.2)	197.7 \pm 112.0 (2.2 \pm 2.1)																									
肝臓	1007.0 \pm 581.2 (1.6 \pm 0.1)	155.9 \pm 33.6 (1.4 \pm 0.2)																									
腎臓	1932.3 \pm 1007.4 (3.2 \pm 0.5)	428.8 \pm 315.9 (3.4 \pm 2.1)																									
トランスポーター	Ki (nmol/L)																										
ヒト DAT	34.9 \pm 5.20																										
ヒト NAT	716 \pm 51.3																										

2. 薬理作用
(つ づ き)

5) シナプス小胞からのドパミン及びノルアドレナリンの放出に対する作用 (*in vitro*)¹⁵⁾
 ドパミン、ノルアドレナリンのシナプス小胞からの放出に対するメチルフェニデート(MP)の影響を、メタンフェタミンを陽性対照として評価した。
 ラット大脳皮質のシナプス画分を^[3H]-ドパミン又は^[3H]-ノルアドレナリン添加により標識し、これにMP又はメタンフェタミンを添加し、放射活性を測定した。その結果、MPは10 μmol/Lにおいてもドパミン、ノルアドレナリンの放出促進作用を示さなかったのに対し、メタンフェタミンはドパミンの放出を100nmol/L以上で、ノルアドレナリンの放出を10 μmol/L以上で有意に促進させた(p < 0.01, Dunnett 多重比較検定; vs. コントロール)。

シナプス小胞からの神経伝達物質の放出に対する作用 (ラット, 平均値±標準偏差, n=3)

薬剤	神経伝達物質	放射活性 (dpm)				
		コントロール	薬剤濃度 (mol/L)			
			1 × 10 ⁻⁸	1 × 10 ⁻⁷	1 × 10 ⁻⁶	1 × 10 ⁻⁵
メチルフェニデート	ドパミン	2925.61 ± 25.13	2924.29 ± 131.75	2884.01 ± 273.71	2766.47 ± 100.39	2784.48 ± 261.85
	ノルアドレナリン	1654.77 ± 247.94	1735.38 ± 262.79	1606.48 ± 175.42	1565.21 ± 317.02	1531.65 ± 248.00
メタンフェタミン	ドパミン	2925.61 ± 25.13	3020.88 ± 186.53	3476.37** ± 171.48	3946.65** ± 184.72	4902.57** ± 168.63
	ノルアドレナリン	1654.77 ± 247.94	1667.80 ± 214.74	1873.81 ± 247.78	2087.03 ± 262.14	2538.10** ± 215.20

**p < 0.01, Dunnett 多重比較検定; vs. コントロール

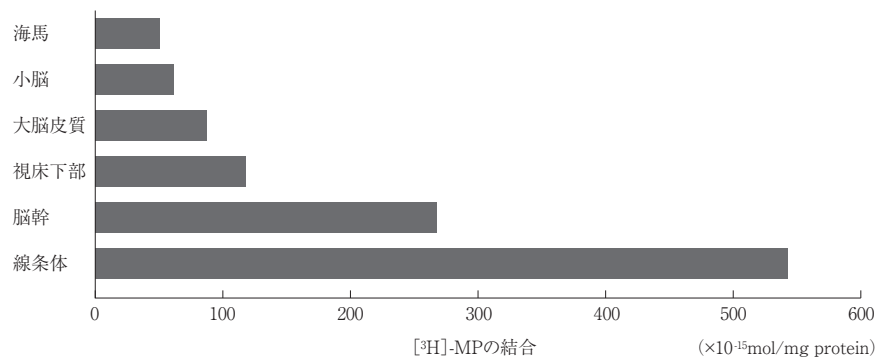
6) モノアミンオキシダーゼ-Bに対する作用 (*in vitro*)¹⁶⁾
 ドパミンやノルアドレナリンを分解するモノアミンオキシダーゼ-Bに対するメチルフェニデート(MP)の作用を、Ro 16-6491を陽性対照として評価した。

ラット肝臓のミトコンドリア画分を酵素標品とし、MP又はRo 16-6491を^[14C]-Phenylethylamineを含む標識基質溶液に添加し、塩酸及びトルエンを添加して酵素分解産物を抽出した。その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定したとき、Ro 16-6491は10 μmol/Lにおいて70%以上の抑制を示したのに対し、MPによる抑制は10%以下であった。

7) 脳内組織及び垂細胞画分における結合部位の検討 (*in vitro*)¹⁴⁾

脳内組織及び垂細胞画分におけるメチルフェニデート(MP)の結合部位を検討した。SDラットの各脳部位からP₂画分(シナプス及びミトコンドリアを含む)を、線条体からP₁画分(細胞核を含む画分)とP₂画分及びP₃画分(ミクロソームを含む画分)を調製し、MP 100 μmol/L存在下及び非存在下に^[3H]-MP 10.9nmol/Lを反応させて各部位への特異的結合を算出した。その結果、^[3H]-MPの結合が最も高濃度に認められたのは線条体で、次いで脳幹、視床下部の順であった。

脳内P₂画分における^[3H]-MPの結合



(3) 作用発現時間・持続時間
 該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(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¹⁾

単回投与 (健康成人男性、18・36・54mg、n=6)

メチルフェニデート(MP): 約 7.0 ~ 7.7 時間

α -フェニル-2-ピペリジン酢酸(PPA): 約 9.0 ~ 10.0 時間

反復投与 (健康成人男性、18mg/日、1日1回4日間、n=6)

MP: 約 8.0 ~ 8.7 時間

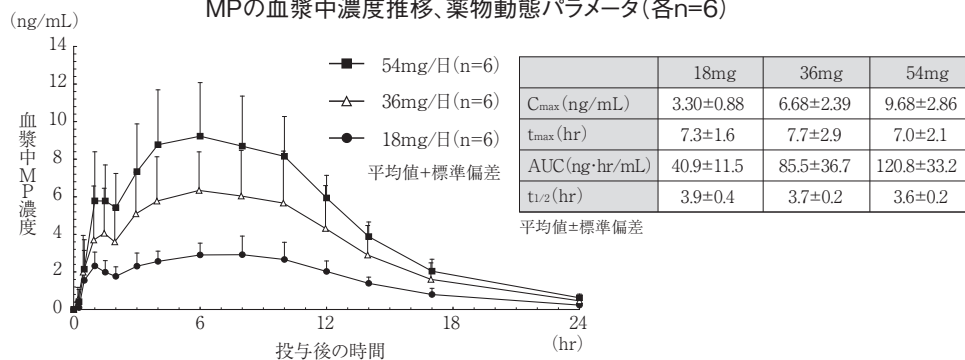
PPA: 約 9.0 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

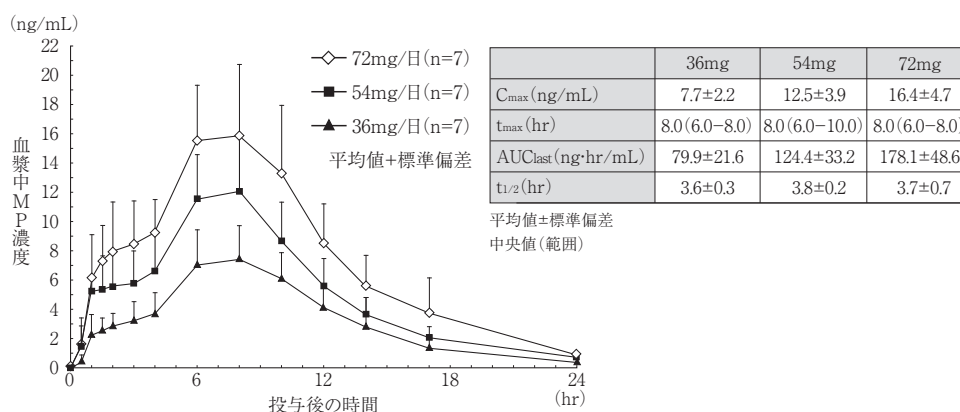
健康成人男性に、本剤18、36及び54mg (18mg錠×1、2及び3錠) を単回経口投与したときの血漿中メチルフェニデート (MP) 濃度は、投与後まず薬物コーティング部分の溶解による速やかな上昇を示した後、内部充填された薬物が浸透圧変化で徐々に放出されることにより緩やかな上昇を示した。血漿中MPのほとんどは*d*-異性体であり、*l*-異性体はほとんどが定量下限未満であった。*d*-異性体は投与5~8時間後にC_{max}を示し、約4時間のt_{1/2}で消失し、本剤18~54mgの用量範囲内で用量比例性を示した¹⁾。

健康成人男性に本剤18、36及び54mgを単回経口投与したときのMPの血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ (各n=6)



また、健康成人男性に本剤36、54及び72mg (36mg錠×1錠、18mg錠×3錠及び36mg錠×2錠) を単回経口投与したときの血漿中MP濃度も同様の推移を示し、投与剤型による大きな差異はなく、本剤36 ~ 72mg/日の用量範囲内で用量比例性を示した⁸⁾。

健康成人男性に本剤36、54及び72mgを単回経口投与したときのMPの血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ (各n=7)



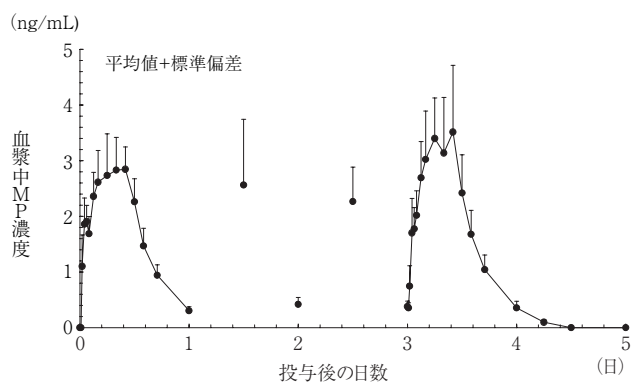
1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

2) 反復投与¹⁾

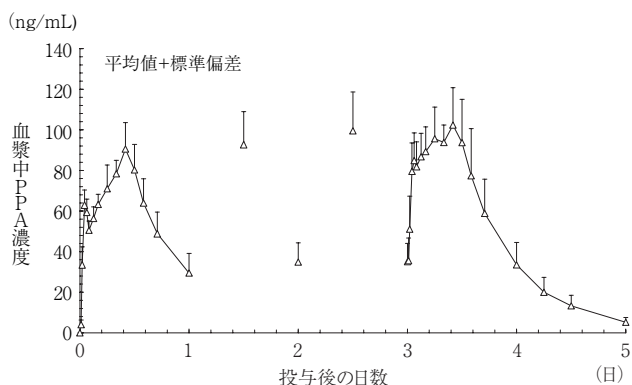
健康成人男性に、本剤 18mg/日 を 1日1回、4日間反復経口投与したとき、血漿中メチルフェニデート(MP)濃度は1日目と4日目で類似しており、蓄積性は認められなかった。また、MPから薬理活性のない主代謝物 *α*-フェニル-2-ピペリジン酢酸(PPA)への代謝において、反復投与による影響は認められなかった。

健康成人に対する反復投与時の血漿中MP、PPA濃度推移、薬物動態パラメータ(18mg/日、4日間)

〈血漿中MP濃度(n=6)〉



〈血漿中PPA濃度(n=6)〉



	MP		PPA	
	1日目	4日目	1日目	4日目
C _{max} (ng/mL)	3.12±0.58	3.97±1.21	92.9±9.81	106.1±16.5
t _{max} (hr)	8.7±2.1	8.0±2.5	9.0±1.7	9.0±2.8
AUC (ng·hr/mL)	42.6±7.0	46.5±9.6 ^{*2}	1797.1±354.2	1772.3±319.4 ^{*2}
t _{1/2} (hr)	4.3±0.2	4.1±0.4	8.8±1.5	9.0±0.7
AUC比(MP/PPA)	-	-	0.025±0.007	0.027±0.009
蓄積率 ^{*1} (AUC)	-	1.09±0.09	-	0.99±0.07

平均値±標準偏差

MP:メチルフェニデート PPA: *α*-フェニル-2-ピペリジン酢酸(主代謝物)

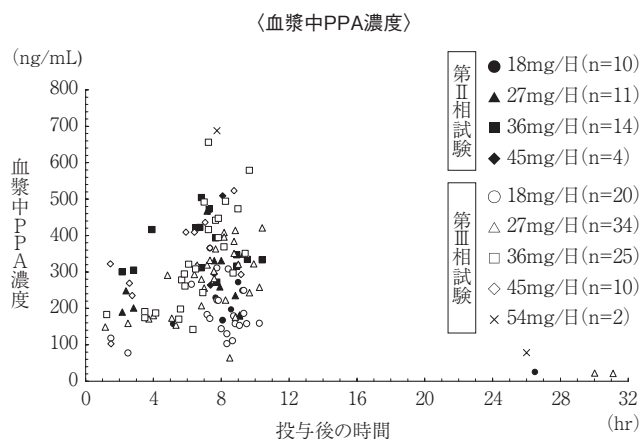
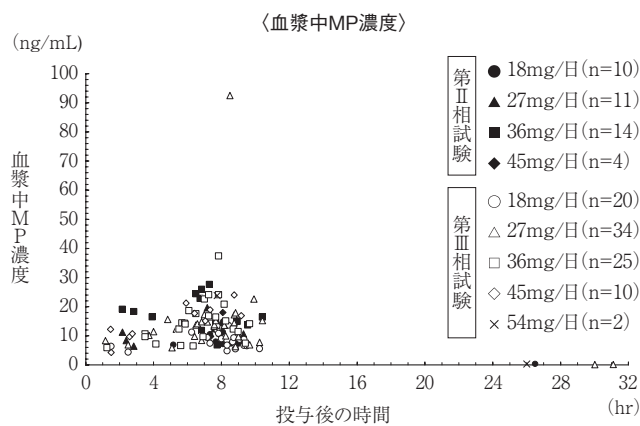
*1 蓄積率:4日目のパラメータ/1日目のパラメータ *2 AUC (0-24)

1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

3) 患児における薬物動態¹⁷⁾

AD/HD 患児に、本剤 18、27、36、45 又は 54mg/日 を反復経口投与したときのメチルフェニデート(MP) 及び主代謝物 α -フェニル-2-ピペリジン酢酸 (PPA) の各血漿中濃度は、健康成人より高値を示すが、用量に比例した増加を示した。これは、同様の知見が海外でも得られていることから、体重の違いに起因する分布容積の違いに基づくものと考えられる。

患児における血漿中MP、PPA濃度



(4) 中毒域
 該当資料なし

1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

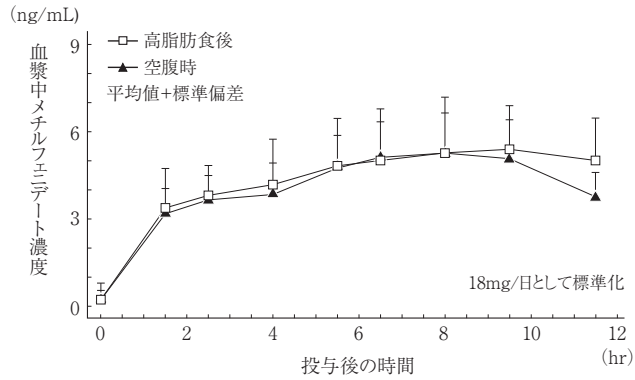
(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)^{9,18)}

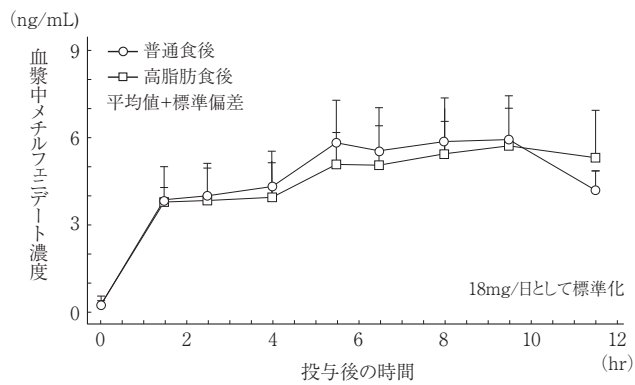
外国人 AD/HD 患児及び健康成人を対象に、本剤を空腹時、普通食後又は高脂肪食後にそれぞれ単回経口投与したときの薬物動態に差は認められず、食事による影響は認められなかった。

患児における食事による影響

(空腹時投与と高脂肪食後投与の血漿中メチルフェニデート濃度推移 (各n=13))



(普通食後投与と高脂肪食後投与の血漿中メチルフェニデート濃度推移 (各n=14))



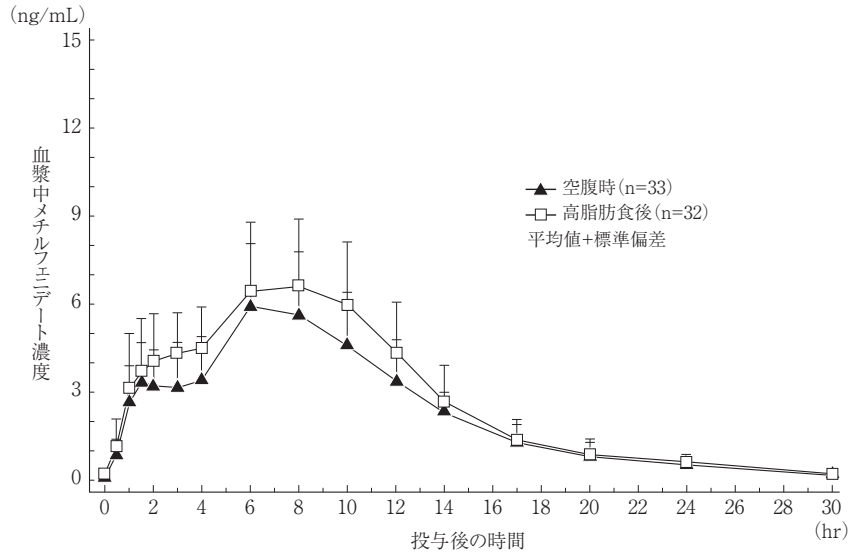
高脂肪食後投与との比較	空腹時投与	18mg (各n=3)			36mg (各n=7)			54mg (各n=3)		
		C _{max} (ng/mL)	高脂肪食後	7.19±0.51	12.49±3.84	16.05±4.94	空腹時	5.96±1.27	11.31±2.61	15.01±3.79
	t _{max} (hr)	高脂肪食後	9.6±1.7	8.0±2.8	10.3±2.0	空腹時	9.4±0.0	8.1±1.1	9.1±2.5	
	AUC _(0→11.5) (ng·hr/mL)	高脂肪食後	57.1±2.8	92.6±30.4	118.9±45.3	空腹時	50.4±7.8	87.7±18.2	121.5±37.3	
高脂肪食後投与との比較	普通食後投与	18mg (各n=3)			36mg (各n=7)			54mg (各n=4)		
		C _{max} (ng/mL)	高脂肪食後	6.19±1.01	12.44±3.42	17.17±3.68	普通食後	6.02±1.11	13.17±3.19	20.26±4.80
	t _{max} (hr)	高脂肪食後	10.8±1.1	8.1±2.8	7.7±2.1	普通食後	7.7±3.3	7.2±1.5	8.3±1.5	
	AUC _(0→11.5) (ng·hr/mL)	高脂肪食後	43.1±2.8	98.0±24.9	155.4±49.3	普通食後	47.2±9.1	106.4±25.6	151.2±38.9	

平均値±標準偏差

1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

健康成人における食事の影響

〈36mg錠を空腹時と高脂肪食後に投与したときの血漿中メチルフェニデート濃度推移〉



	空腹時 (n=33)	高脂肪食後 (n=32)
C _{max} (ng/mL)	6.196 (2.208)	6.871 (2.324)
t _{max} (hr)	6.536 (1.036)	7.362 (1.293)
t _{1/2} (hr)	3.543 ^a (0.518)	3.268 (0.306)
AUC _{last} (ng·hr/mL)	66.9 ^b (23.4)	78.4 (26.6)
AUC _∞ (ng·hr/mL)	67.6 ^b (23.7)	79.0 (26.8)

^a: n=31, ^b: n=32

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数¹⁾

単回投与 0.18 ~ 0.19 (hr⁻¹)

反復投与 0.16 ~ 0.17 (hr⁻¹)

(健康成人男性を対象に本剤 18mg、36mg、54mg を単回投与したとき、又は本剤 18mg/日を4日間投与したときの1日目、4日目の消失速度係数)

(5) クリアランス¹⁹⁾

成人の CL (平均値±標準偏差) 497±162 (L/hr)

(外国人の健康成人に投与したときのクリアランス)

(6) 分布容積¹⁹⁾

成人の V_z (平均値±標準偏差) 2,508±909 (L)

(外国人の健康成人に投与したときの分布容積)

(7) 血漿蛋白結合率²⁰⁾

小児: 15.2±5.2 (%) 成人: 16.2±1.1 (%)

(外国人小児 (n=8) 及び成人 (n=2) の血漿に、¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩 (1.0 μg/mL) を添加し、メチルフェニデートの血漿蛋白結合率を平衡透析法で測定したときの血漿蛋白結合率)

3. 吸 収 外国人健康成人男性 6 例を対象に、クロスオーバー法にてメチルフェニデート塩酸塩 (MPH) 溶液 (MPH として 10mg) を経口投与、また経管により結腸内に持続投与及び急速投与、さらに MPH 普通錠 10mg を経口投与した。MPH 溶液を経口及び結腸内急速投与したときの AUC は、それぞれ 19.3 及び 19.1ng・hr/mL と大きな差はなく、相対的バイオアベイラビリティが 98.5% であったことから、メチルフェニデートが完全に結腸から吸収されることが示唆された²¹⁾。

4. 分 布

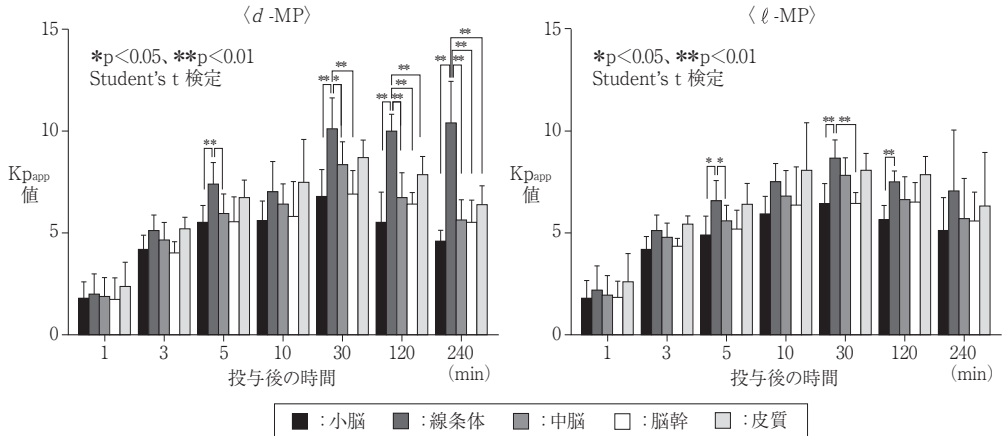
(1) 血液-脳関門透過性

1) 脳内の各部位への分布²²⁾

雄 Wistar ラット (n=3~6) にメチルフェニデート塩酸塩 (MPH) を 2mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、投与 5 分後までに線条体及び小脳中の *d*-メチルフェニデート (MP) 及び *l*-MP 濃度は最高濃度に達し、それ以降、いずれも血漿中 *d*-MP 及び *l*-MP 濃度とほぼ平行して低下した。

血漿中 MP 濃度に対する小脳、線条体、中脳、脳幹及び皮質中 MP 濃度の見かけの比 (K_{papp}) を比較したところ、*d*-MP は時間の経過とともに線条体が最も大きくなり、線条体の K_{papp} は *d*-MP の方が *l*-MP よりも大きかった。

MPの血漿中濃度に対する脳内各部位の濃度の見かけの比 (平均値+標準偏差, n=3~6)



2) 代謝物の脳内移行²³⁾

ラット (n=4) に ¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩を 20mg/kg の用量で腹腔内投与したとき、メチルフェニデート (MP) 及び *p*-OH MP (活性代謝物) の脳 / 血漿中濃度比はそれぞれ 3.4 及び 6.2 で、*p*-OH MP も血液脳関門を通過し、脳内で薬効発現に寄与していることが推察された。*p*-OH MP 及び MP のドミナントトランスポーター阻害活性は同程度であるが、脳内では MP 濃度の方が *p*-OH MP 濃度よりも高いことから、MP の方が薬効発現への寄与は大きいと思われる。

血漿中には *a*-フェニル-2-ピペリジン酢酸が最も多く認められたが、脳 / 血漿中濃度比は代謝物の中で最も小さいため、血液脳関門を通過しにくいことが認められた。

(2) 血液-胎盤関門透過性²⁴⁾

New Zealand Whiteウサギ (n=4) に妊娠 7 日から 20 日までメチルフェニデート塩酸塩を 200mg/kg/日の用量で反復投与したとき、ほとんどの動物で胎児中に *d*-メチルフェニデート (MP) が検出された。1 例においては *l*-MP も検出されていることから、*l*-MP も胎盤を通過することが認められた。

(3) 乳汁中への移行性²⁵⁾

哺育 SD ラット (n=3) に ¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩 (MPH) を 5mg/kg の用量で摂食下单回経口投与したとき、放射能の乳汁中への移行は、投与 2 時間後で血漿中放射能濃度と同程度であり、投与 24 時間後においても、乳汁中に放射能が検出された。

¹⁴C-MPH投与時の血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比 (SDラット, 平均値±標準偏差, n=3)

時間 (hr)	0.25	1	2	4	8	24
乳汁/血漿比	0.53 ± 0.20	0.86 ± 0.29	0.96 ± 0.09	1.07 ± 0.04	1.24 ± 0.04	1.45 ± 0.88

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

4. 分 布
(つ づ き)

(5) その他の組織への移行性

1) 臓器・組織内分布^{26,27)}

雄 B6C3F₁ マウス (n=2~3) 及び雄 Fisher344 ラット (n=3) に ¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩 (MPH) を 19mg/kg の用量で絶食下单回経口投与したとき、臓器・組織内放射能は、ラットの大腸を除き全て投与 0.5~1 時間後に最も高く、MPH は種々の臓器・組織に速やかに分布することが認められた。臓器・組織内放射能は、マウスでは筋肉、胃、肝臓、小腸、皮膚及び腎臓の順に多く、ラットでは肝臓、筋肉、血液、皮膚、小腸、胃及び腎臓の順に多かった。脳内放射能はマウス、ラットにおいて血液中放射能より低かった。投与 24 時間後の臓器・組織内放射能は、マウスの全ての組織で投与量の約 0.3% 以下、ラットのほとんどの組織で投与量の約 0.2% 以下であったことから、組織中の放射能の残留は少ないことが示唆された。

¹⁴C-MPH投与時の臓器・組織内放射能
(雄B6C3F₁マウス.平均値±標準偏差, n=2~3)

臓器・組織	臓器・組織内放射能の投与量に対する割合 (% of dose)						
	0.5時間	1時間	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間
血液	1.27 ± 0.46	1.35 ± 0.54	0.25 ± 0.07	0.08 ± 0.05	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.10 ± 0.02
脳	0.25 ± 0.15	0.21 ± 0.06	0.05 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	<0.01	0.02 ± 0.01
心臓	0.13 ± 0.06	0.11 ± 0.03	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	<0.01	<0.01	0.01 ± 0.00
肺	0.21 ± 0.12	0.20 ± 0.06	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
胃	5.57 ± 2.59	1.33 ± 0.82	0.37 ± 0.28	0.15 ± 0.16	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	<0.01
肝臓	3.76 ± 1.39	3.19 ± 1.40	0.92 ± 0.01	0.65 ± 0.20	0.27 ± 0.03	0.32 ± 0.08	0.19 ± 0.01
腎臓	2.21 ± 1.17	1.29 ± 0.46	0.30 ± 0.01	0.10 ± 0.03	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.02 ^a
脾臓	0.06 ± 0.03	0.05 ± 0.02	0.01 ± 0.00	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大腸	0.34 ± 0.10	0.80 ± 0.43	0.65 ± 0.14	0.30 ± 0.12	0.06 ± 0.02	0.16 ± 0.12	0.01 ± 0.00
小腸	3.38 ± 0.61	2.56 ± 1.47	0.44 ± 0.09	0.15 ± 0.16	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.03	0.03 ± 0.01
脂肪	1.79 ± 0.78	1.51 ± 0.50	0.30 ± 0.01	0.12 ± 0.04	0.13 ± 0.02	0.06 ± 0.03	0.32 ± 0.08
筋肉	8.04 ± 4.09	7.54 ± 2.12	2.43 ± 0.10	0.75 ± 0.17	0.21 ± 0.02	0.21 ± 0.15	0.18 ± 0.04
皮膚	2.55 ± 1.12	2.86 ± 0.99	0.63 ± 0.10	0.23 ± 0.07	0.14 ± 0.05	0.08 ± 0.04	0.10 ± 0.02
精巣	0.10 ± 0.05	0.11 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	<0.01	<0.01

a : n=2

2) 血球移行性²⁸⁾

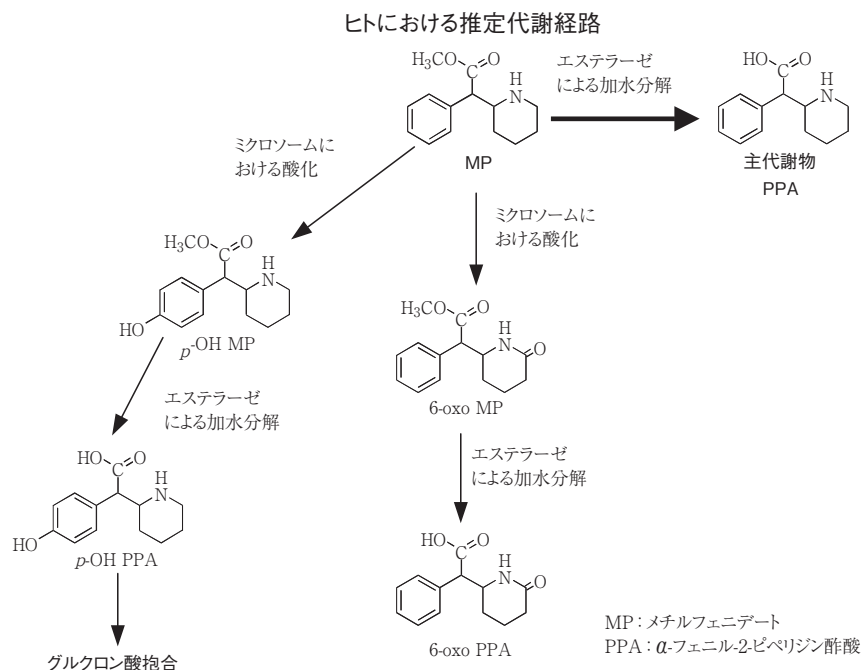
雄幼若 SD ラット (n=3) に ¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩を 5mg/kg の用量で絶食下单回経口投与したとき、投与 24 時間後までの血球移行率は 28.6 ~ 58.2% であった。

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁹⁾

代謝部位：ヒトにおいては、肝臓中のエステラーゼであるカルボキシルエステラーゼによって代謝されるものと推察される。

代謝経路：ヒトにおいて、メチルフェニデート (MP) はエステラーゼにより脱エステル化され、薬理的活性をほとんど有さない α -フェニル-2-ピペリジン酢酸 (PPA) に代謝される。



<p>5. 代謝 (つづき)</p>	<p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種³⁰⁾ CYP2D6 が主にメチルフェニデートの酸化的代謝に関与するものと考えられるが、<i>in vivo</i> においてはその寄与は小さいものと推察される。</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当資料なし</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率¹²⁻¹⁴⁾ メチルフェニデート (MP) は 2 つのエナンチオマーを持つ <i>d, l</i>-threo ラセミ混合物である。ドパミントランスポーター (DAT) の阻害物質であり MP と競合阻害を示す β-CIT (2-β-carbomethoxy-3-β-[4'-iodophenyl]tropane) の阻害活性は、<i>d</i>-体の方が約 12 倍高いことから、本剤の薬効は主に <i>d</i>-threo-MP によるものと考えられる。 本剤の主代謝物である α-フェニル-2-ピペリジン酢酸 (PPA) は、血液脳関門を通過しにくい。さらに DAT が多く発現しているラット脳線条体において MP の結合を阻害しないことから、PPA の薬理活性はほとんどないと考えられる。</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし</p>																							
<p>6. 排泄</p>	<p>(1) 排泄部位及び経路¹⁾ 主に尿中に α-フェニル-2-ピペリジン酢酸として排泄される。</p> <p>(2) 排泄率¹⁾ 健康成人男性に本剤を単回 (18、36 及び 54mg/日、各 n=6) 及び反復 (18mg/日、4 日間、n=6) 経口投与したとき、メチルフェニデート及び α-フェニル-2-ピペリジン酢酸の累積尿中排泄率 (単回: 投与後 48 時間、反復: 初回投与後 120 時間) は、それぞれ投与量の約 1% 及び約 73 ~ 78% であり、増量や反復経口投与による影響は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">累積尿中排泄率 (%、平均値 ± 標準偏差)</p> <table border="1" data-bbox="395 1070 1414 1261"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>18mg/日</th> <th>36mg/日</th> <th>54mg/日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">単回投与 (投与後 48 時間、n=6)</td> <td>メチルフェニデート</td> <td>0.97 ± 0.31</td> <td>0.90 ± 0.27</td> <td>0.94 ± 0.25</td> </tr> <tr> <td>α-フェニル-2-ピペリジン酢酸</td> <td>75.38 ± 9.81</td> <td>73.05 ± 10.94</td> <td>77.78 ± 4.02</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">反復投与 (初回投与後 120 時間、n=6)</td> <td>メチルフェニデート</td> <td>1.05 ± 0.22</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>α-フェニル-2-ピペリジン酢酸</td> <td>76.65 ± 3.43</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 排泄速度 該当資料なし</p>			18mg/日	36mg/日	54mg/日	単回投与 (投与後 48 時間、n=6)	メチルフェニデート	0.97 ± 0.31	0.90 ± 0.27	0.94 ± 0.25	α -フェニル-2-ピペリジン酢酸	75.38 ± 9.81	73.05 ± 10.94	77.78 ± 4.02	反復投与 (初回投与後 120 時間、n=6)	メチルフェニデート	1.05 ± 0.22	-	-	α -フェニル-2-ピペリジン酢酸	76.65 ± 3.43	-	-
		18mg/日	36mg/日	54mg/日																				
単回投与 (投与後 48 時間、n=6)	メチルフェニデート	0.97 ± 0.31	0.90 ± 0.27	0.94 ± 0.25																				
	α -フェニル-2-ピペリジン酢酸	75.38 ± 9.81	73.05 ± 10.94	77.78 ± 4.02																				
反復投与 (初回投与後 120 時間、n=6)	メチルフェニデート	1.05 ± 0.22	-	-																				
	α -フェニル-2-ピペリジン酢酸	76.65 ± 3.43	-	-																				
<p>7. トランスポーターに関する情報</p>	<p>該当資料なし</p>																							
<p>8. 透析等による除去率</p>	<p>腹膜透析 該当資料なし</p> <p>血液透析 該当資料なし</p> <p>直接血液還流 該当資料なし</p>																							

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

<p>1. 警告内容とその理由</p>	<p style="text-align: center;">【警告】</p> <p>本剤の投与は、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) 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。</p> <p>(解説) 本剤は、AD/HD 患者専用の放出制御型の徐放錠である。有効成分であるメチルフェニデート塩酸塩は第一種向精神薬に指定されているため、適切に診断された患者に対して適正に使用する必要がある。本剤の承認条件として、「本剤の投与が、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) 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・管理薬剤師のいる保険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。」と付されたため設定した。</p>
<p>2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)</p>	<p style="text-align: center;">【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) 不整頻拍、狭心症のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。] 5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 6) 運動性チックのある患者、Tourette 症候群又はその既往歴・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。] 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 [「相互作用」の項参照] <p>(解説)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。過度の不安、緊張、興奮性 (激越) のある患者においては、メチルフェニデート塩酸塩の有する中枢神経刺激作用により、これらの症状を悪化させることがあるため、投与しないこと。 2) 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。メチルフェニデート塩酸塩には昇圧作用があり、眼圧を上昇させるおそれがあるため、緑内障のある患者には投与しないこと。海外での市販後自発報告において、緑内障及び閉塞隅角緑内障が報告されている。 3) 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。メチルフェニデート塩酸塩の交感神経刺激作用により心血管系へ影響を及ぼす可能性があるため、甲状腺機能亢進のある患者には投与しないこと。 4) 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。本剤の国内臨床試験及び海外での市販後自発報告において、期外収縮等の不整脈や狭心症等の報告があり、国内臨床試験でも上室性期外収縮、QT 延長、心電図異常 Q 波の有害事象が報告されているため、不整頻拍、狭心症のある患者には投与しないこと。 5) 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の再投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。 6) 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。運動性チックのある患者、Tourette 症候群又はその既往歴・家族歴のある患者においては、メチルフェニデート塩酸塩により症状を悪化又は誘発させることがあるため、投与しないこと。国内外の臨床試験成績や海外での市販後自発報告において、チックの発現や悪化が報告されている。 7) 国内のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。重症うつ病に使用した場合、症状がさらに悪化する可能性があるため、投与しないこと。 8) 国内のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。メチルフェニデート塩酸塩には昇圧作用があるため、褐色細胞腫のある患者には投与しないこと。 9) 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。MAO 阻害剤の作用を増強させる可能性があるため、併用しないこと。(「相互作用」の項 (p.26) 参照)。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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、発作を誘発させるおそれがある。]
- 2) 高血圧、心不全、心筋梗塞を起こしたことがある患者[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。]
- 7) 高度な消化管狭窄のある患者[本剤は消化管内でほとんど変形しない錠剤であり、本剤の服用により、まれに閉塞症状が報告されている。〔適用上の注意〕の項参照]

(解説)

- 1) 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通して記載されている注意事項である。動物実験において、メチルフェニデート塩酸塩が痙攣閾値を低下させ、発作を誘発させたとの報告があり、ヒトにおいてもそのおそれがあると考えられたことから、本剤においても慎重投与とした。なお、海外では抗てんかん剤でコントロールすることにより発作の誘発が起らないという報告もあるので³¹⁾、やむを得ず投与する場合には併用を検討すること。
- 2) 本剤の交感神経刺激作用により心血管系へ影響を及ぼす可能性があるため、高血圧の患者、心不全の患者及び心筋梗塞を起こしたことがある患者は慎重投与とした。
- 3) 国内のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する注意事項である。
- 4) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「注意欠陥/多動性障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」研究班を母体としたAD/HDの診断・治療研究会が2003年8月に公表した「注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン」、並びに2006年10月にAD/HDの診断・治療方針に関する研究会が公表した同ガイドラインの改訂版では、メチルフェニデート塩酸塩製剤の禁忌として「統合失調症」に限定しているが、本剤の米国添付文書に準じて、統合失調症以外に精神病性障害や双極性障害でも症状が悪化するおそれがあるため、慎重投与とした。
- 5) 薬物依存やアルコール中毒の既往歴のある患者においては、メチルフェニデート塩酸塩の依存性や乱用のリスクが懸念されている。また、海外での市販後自発報告(2000年8月1日～2006年7月31日)で乱用関連事象(薬物乱用者、薬剤誤投与、企图的薬剤誤用)と報告された11例のうち、病歴に関する情報が確認された8例中6例で薬物乱用歴を有していたことから、本剤の米国添付文書に準じて、慎重投与とした。
- 6) 心臓に構造的異常や他の重篤な問題が認められるAD/HD患者において、中枢神経刺激薬(メチルフェニデート、アンフェタミン、メタンフェタミン製剤)投与時の突然死の報告が、米国FDAのデータベースに集積された。このような患者においては、元々突然死のリスクが高く、中枢神経刺激薬との因果関係は確立していないが、国内外の中枢神経刺激薬において注意喚起されている事項のため、本剤においても、慎重投与とした。
- 7) 本剤は服用後ほとんど変形せず、外皮は不溶性の核の成分と一緒に糞便中に排出されるため、消化管狭窄が認められる患者においては閉塞症状をきたす可能性がある。本剤との関連性が強く疑われる事例はなかったが、海外での市販後自発報告(2000年8月1日～2006年3月14日)で6例の報告がある。したがって、高度な消化管狭窄のある患者には投与しないことを原則とするが、本剤の有用性がリスクを上回ると判断されるなど、特に必要とする場合には慎重に投与すること。本剤が消化管内に滞留した可能性が疑われる場合には、腹部デジタルX線において可視化できるので、必要に応じて滞留の有無を確認し、緩下剤や腸管運動を促進する薬剤の投与など、適切な処置をすること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）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²⁸⁻³¹⁾。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。〔小児等への投与〕の項参照]
また、成人においても体重減少が報告されているので、観察を十分に行い、体重減少が著しい場合には投与を中断するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 本剤を長期間投与する場合には、個々の患者に対して定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施すること。また、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) まれに視覚障害の症状（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) 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。
- 8) 攻撃性はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動の発現又は悪化について観察すること。
- 9) 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。

（解説）

- 1) 本剤の投与前に、患者や保護者等に本剤に関する十分な情報を提供し、適切な使用法を指導することは、リスク軽減及び適正使用の上で重要であることから記載した。〔コンサータ®錠を服用される方とご家族の方へ〕を用意しているので、本剤投与前に患者及び家族に手渡し、十分な説明をすること。
- 2) 海外では、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おり³²⁻³⁵⁾、また、国内で実施した長期投与試験（最長投与期間23ヵ月）において、軽度の体重増加不良が2例報告されていることから、本剤の米国添付文書に準じて設定した（〔小児等への投与〕の項（p.36）参照）。
- 3) AD/HDは、患者自身の問題行動への対処方法の取得により薬物治療が不要となる場合や、発達の程度、加齢、環境の変化などに応じて問題となる症状や様相が変化するため、本剤を長期間投与する場合には、薬物療法からの離脱を含めて、本剤の有用性に関して定期的な再評価が必要と判断し記載した。また、国内外の臨床試験や市販後自発報告において、発現頻度は低いものの、血球数、白血球分画、血小板等の血液学的検査値の異常が認められており、定期的に血液学的検査を実施することが望ましいと判断し記載した。
- 4) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者において、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（〔慎重投与内容とその理由〕の項（p.24）参照）。突然死のリスクを軽減する方法として、本剤の米国添付文書において中枢神経刺激薬の投与を検討する際に心疾患の病歴や家族歴など、リスクがあると考えられる患者においては心血管系の状態を評価すべきとの記載があるため、注意喚起のため記載した。
- 5) メチルフェニデート塩酸塩には昇圧作用があり、本剤の国内外の臨床試験においても、服用後に若干の収縮期血圧や拡張期血圧の上昇が確認されている。本剤の米国添付文書において高血圧や他の心血管系症状を観察する手段として、中枢神経刺激薬の投与を受けているすべての患者において心拍数と血圧をモニタリングすべきとの記載があるため、注意喚起のため記載した。
- 6) 本剤の米国添付文書に準じて設定した。国内外の臨床試験や市販後自発報告等で、このような眼障害に関する有害事象が報告されている。霧視等が一過性ではなく継続しているようなケースでは、禁忌である緑内障等の眼の障害も疑われるため、眼の検査を実施し、必要に応じて投与

<p>6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（つづき）</p>	<p>を中断して様子を見たり、時には投与を中止するなどの処置を検討するよう、注意喚起のため記載した。</p> <p>7) 国内のメチルフェニデート塩酸塩製剤の添付文書及び本剤の米国添付文書に準じて設定した。本剤の国内外における臨床試験や市販後自発報告等で、浮動性めまい、体位性めまいが報告されている。</p> <p>8) AD/HD の症状の中には攻撃性の問題もあり、必ずしも薬剤との関連性は明らかにされていないが、中枢神経刺激薬の服用開始後に攻撃的行動の発現や悪化が認められている。米国において、AD/HD に対する適応を有する中枢神経刺激薬に共通して特に投与初期に注意するよう記載されている事項だが、投与初期に限らず投与中は継続して注意が必要と判断し、重要な基本的注意として記載した。</p> <p>9) 米国 FDA によるプラセボを対象とした中枢神経刺激薬の多数の臨床試験のメタ解析で、精神病性又は躁病の症状がプラセボ投与群では認められず、中枢神経刺激薬投与群の約 0.1% (4 例 / 3482 例) で認められた。国内外の AD/HD に対する適応を有する中枢神経刺激薬に共通して注意喚起されている事項であり、本剤においても重要な基本的注意とした。</p>						
<p>7. 相互作用</p>	<p>(1) 併用禁忌とその理由</p> <table border="1" data-bbox="432 790 1458 913"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 790 743 835">薬剤名等</th> <th data-bbox="743 790 1099 835">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1099 790 1458 835">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 835 743 913">MAO阻害剤 セレギリン（エフピー）</td> <td data-bbox="743 835 1099 913">MAO阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。</td> <td data-bbox="1099 835 1458 913">本剤は交感神経刺激作用を有するため。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(解説) セレギリンのような MAO 阻害剤と本剤のような交感神経刺激薬の併用により、MAO 阻害剤の作用が増強され、高血圧を起こす可能性が想定される。(「禁忌内容とその理由」の項(p.22)参照)</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	MAO阻害剤 セレギリン（エフピー）	MAO阻害剤の作用を増強させ、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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
MAO阻害剤 セレギリン（エフピー）	MAO阻害剤の作用を増強させ、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。					

7. 相互作用
(つ づ き)

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧剤	昇圧作用を増強することがある。	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 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがある。	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	抗痙攣剤の作用を増強することがある。	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を増強することがある。	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	メチルフェニデート塩酸塩製剤との併用により、突然死の報告がある ³⁶⁾ 。 [「その他の注意」の項参照]	機序不明
アルコール	精神神経系の副作用を増強することがある。	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)

<昇圧剤>

本剤と昇圧剤との相互作用は検討されていないが、本剤の交感神経刺激作用により昇圧作用が増強される可能性がある。

<クマリン系抗凝血剤><抗痙攣剤>

国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通して記載されている相互作用である。メチルフェニデートには、CYP2C9 及び CYP2D6 に対する弱い阻害作用がある。

<三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤>

三環系抗うつ剤は、国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通して記載されている相互作用である。また、選択的セロトニン再取り込み阻害剤は、国内のメチルフェニデート塩酸塩製剤及び本剤の米国添付文書に記載されている相互作用である。メチルフェニデートには、CYP2C9 及び CYP2D6 に対する弱い阻害作用がある。

<選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤>

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>

機序は明らかではなく、また、因果関係は確立していないが、海外でメチルフェニデート塩酸塩製剤との併用により、突然死が報告されている³²⁾。米国で市販されているメチルフェニデート塩酸塩製剤に記載されている相互作用である(「その他の注意」の項(p38)参照)。

<アルコール>

国内及び EU 諸国のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通して記載されている相互作用である。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<小児 AD/HD 承認時>
 AD/HD 患児を対象として国内で実施した第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験の総症例 216 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 174 例（80.6%）に認められた。その主なものは、食欲減退 91 例（42.1%）、不眠症 40 例（18.5%）、体重減少 26 例（12.0%）、頭痛 18 例（8.3%）、腹痛 12 例（5.6%）、悪心 12 例（5.6%）、チック 11 例（5.1%）、発熱 11 例（5.1%）であった。

<成人 AD/HD 承認時>
 成人 AD/HD 患者を対象として国内で実施した第Ⅲ相試験及び長期投与試験の総症例 272 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 209 例（76.8%）に認められた。その主なものは、食欲減退 108 例（39.7%）、動悸 59 例（21.7%）、体重減少 54 例（19.9%）、不眠症 49 例（18.0%）、悪心 45 例（16.5%）、口渇 40 例（14.7%）、頭痛 29 例（10.7%）であった。

<小児 AD/HD 再審査終了時>
 AD/HD 患児を対象とした特定使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、1385 例中 529 例（38.2%）に認められた。その主なものは、食欲減退 386 例（27.9%）、不眠症 69 例（5.0%）、体重減少 69 例（5.0%）、チック 47 例（3.4%）、睡眠障害 42 例（3.0%）、頭痛 37 例（2.7%）、腹痛 25 例（1.8%）、悪心 23 例（1.7%）であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

- (1) 剥脱性皮膚炎 (0.1%)：広範囲の皮膚の潮紅、浸潤、強いそう痒等の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。
- (2) 狭心症 (頻度不明)：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) (頻度不明)：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) (頻度不明)：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) 海外において報告された剥脱性皮膚炎の症例概要を示す。

事象名	年齢性別	使用理由	発現時の投与量	経過及び処置	転帰
剥脱性皮膚炎 ----- ステイブンス・ジョンソン症候群	15歳 ^{注)} 男性	AD/HD	不明	投与開始日不明。剥脱性皮膚炎の発現日は不明。合併症及び併用薬の有無は不明。過去2年間AD/HDに対してメチルフェニデート塩酸塩製剤が投与されていたが、剥脱性皮膚炎が疑われる発疹が3回発現している。	軽快

注)「6歳未満の幼児における有効性及び安全性は確立していない。」(「効能・効果に関連する使用上の注意」より)

(2) 海外において報告された狭心症の症例概要を示す。

事象名	年齢性別	使用理由	発現時の投与量	経過及び処置	転帰
狭心症	8歳 女性	AD/HD	54mg/日	投与開始日不明。狭心症の発現日は不明。合併症は喘息。併用薬はSeretide。 発現日:本剤服用後胸痛を訴えたが、心電図及び胸部X線では異常がなかった。本剤の投与を中止したところ、胸痛は消失した。	回復

8. 副作用
(つ づ き)

(3) 悪性症候群(向精神薬悪性症候群)とは、①発熱(38℃以上)、②著しい筋強剛、嚥下障害などの錐体外路症状、③無動緘黙、④発汗、頻脈などの自律神経症状が出現し、致死的となる可能性のある副作用である。発症機序は不明だが、ドパミン受容体遮断仮説、GABA 欠乏仮説、ドパミン・ノルアドレナリン不均衡仮説、ドパミン・セロトニン不均衡仮説等が考えられている。その対処法としては、原因薬剤の投与中止、輸液、全身の冷却、呼吸管理などのほか、筋弛緩薬(ダントロレン)やドパミン作動薬(プロモクリプチン、アマンタジン等)の投与も有効である。海外において報告された悪性症候群の症例概要を示す。なお、本症例は悪性症候群発現前にメチルフェニデート塩酸塩製剤が投与されていたものである。

事象名	年齢性別	使用理由	発現時の投与量	経過及び処置	転帰
向精神薬悪性症候群	12歳女性	AD/HD	不明	合併症は双極性障害、軽度精神発達遅滞。投与開始日は不明であるが、向精神薬悪性症候群発現前にメチルフェニデート塩酸塩製剤を投与されていた(投与量は不明)。攻撃性行動及び暴力行為のためリスパリドン及びカルバマゼピン(後にバルプロ酸に変更)による入院治療を受けていた。投与開始25日後に高熱、筋痛、咽頭感染が認められ、当初急性咽頭炎が疑われたことから、アセトアミノフェンが投与され、リスパリドン等による治療は継続されたが、投与開始29日後に精神状態が昏迷となり、嗜眠傾向が認められた。引き続き高熱も続いており、筋不快感等も認められていたことから向精神薬悪性症候群とされた。攻撃性行動及び暴力行為のためすべての薬剤は中止され、イブプロフェンの投与及び輸液治療が行われた。	軽快

(4) 海外において報告された脳梗塞の症例概要を示す。

事象名	年齢性別	使用理由	発現時の投与量	経過及び処置	転帰
脳梗塞 ----- 頸動脈閉塞 全身健康状態悪化	8歳女性	AD/HD	18mg/日	投与開始日不明。合併症及び併用薬の有無は不明。発現日：本剤18mg/日の投与開始後、前頭部の頭痛から発作に至った。神経学的検査で右顔面神経の中核不全麻痺を認めた。発現3日後：頭蓋部MRIにより左レンズ核及び線条体の梗塞及び側脳室の圧迫を伴う島状病変を認めた。また、頭蓋外超音波ドップラー検査で左内頸動脈の閉塞のため血流量の減少、ドップラー超音波検査で中脳動脈の分岐部に閉塞が認められたため、ヘパリン250IU/kgによる抗凝固療法を開始。発現7日後：一般状態が悪化し、傾眠、反応の減少が認められた。その後一般状態は改善して発現24日後にリハビリテーションのため退院。	軽快

8. 副作用
(つづき)

(3) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症		鼻咽頭炎、胃腸炎、鼻炎、ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ、麦粒腫、中耳炎、咽頭炎	上気道感染、副鼻腔炎
血液障害		血小板減少症	白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少性紫斑病
免疫系障害		季節性アレルギー	アナフィラキシー反応、過敏症反応、耳介腫脹、水疱形成、表皮剥脱
代謝障害	食欲減退(31.2%)	体重増加不良、食欲亢進	
精神障害	不眠症、チック、睡眠障害	不安、抑うつ気分、攻撃性、激越、うつ病、抜毛、幻聴、気分変動、過覚醒、感情不安定、精神病性障害、妄想、神経過敏、落ち着きのなさ、緊張、怒り、無感情、歯ざしり、幻視、リビドー減退、多弁、気分動揺	涙ぐむ、錯乱状態、失見当識、幻覚、躁病、パニック発作
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	振戦、鎮静、傾眠、体位性めまい、ジスキネジー、痙攣、自律神経失調、錯覚、緊張性頭痛	精神運動亢進、大発作痙攣、嗜眠
眼障害		ドライアイ、アレルギー性結膜炎、結膜充血、近視、眼そう痒症	霧視、複視、散瞳、視覚障害
耳障害		難聴、耳痛、回転性めまい	
心臓障害	動悸、頻脈	徐脈、上室性期外収縮	期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮
血管障害		ほてり、高血圧、血圧変動	レイノー現象
呼吸器障害		呼吸困難、上気道の炎症、喘息、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、咽頭紅斑	咽喉頭疼痛
胃腸障害	悪心、腹痛、口渇、嘔吐、下痢	腹部不快感、口内乾燥、口内炎、便秘、上腹部痛、消化不良、腹部膨満、異常便、歯肉腫脹	
皮膚障害		発疹、蕁麻疹、湿疹、脱毛症、ざ瘡、アトピー性皮膚炎、多汗症、そう痒症、接触性皮膚炎	斑状皮膚疹、紅斑
筋骨格系障害		筋緊張、関節痛、筋痙縮、筋痛、四肢痛	筋痙縮
泌尿器系障害		頻尿	
生殖系障害		精巣上体炎、陰茎癒着、勃起不全	
全身障害	発熱、倦怠感	易刺激性、胸部不快感、無力症、悪寒、疲労、胸痛	異常高熱
臨床検査	体重減少	血圧上昇、拡張期血圧上昇、脈拍異常、QT延長、異常Q波、白血球数減少、好中球数減少、好酸球数増加、血中アマラーゼ増加、CK(CPK)増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、肝機能異常、血中ビリルビン増加、トリグリセリド増加、血糖増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、蛋白尿、尿中ケトン体陽性、尿潜血	心雑音、ALP増加、肝酵素上昇、血小板数減少、白血球数異常
傷害、中毒		足骨折、手骨折	

(解説)

国内の臨床試験において発現したすべての副作用(臨床検査値異常を含む)について、頻度別に記載した。また、国内では認められなかったが、海外臨床試験及び市販後自発報告で報告され、本剤の米国添付文書に記載されている副作用を頻度不明欄に記載した。なお、掲載している副作用の用語は、いずれも MedDRA/J PT で示している。

8. 副作用
(つづき)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<小児 AD/HD 承認時>

AD/HD 患児を対象として国内で実施した第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験の総症例 216 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 174 例（80.6%）に認められた。その主なものは、食欲減退 91 例（42.1%）、不眠症 40 例（18.5%）、体重減少 26 例（12.0%）、頭痛 18 例（8.3%）、腹痛 12 例（5.6%）、悪心 12 例（5.6%）、チック 11 例（5.1%）、発熱 11 例（5.1%）であった。

<成人 AD/HD 承認時>

成人 AD/HD 患者を対象として国内で実施した第Ⅲ相試験及び長期投与試験の総症例 272 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 209 例（76.8%）に認められた。その主なものは、食欲減退 108 例（39.7%）、動悸 59 例（21.7%）、体重減少 54 例（19.9%）、不眠症 49 例（18.0%）、悪心 45 例（16.5%）、口渇 40 例（14.7%）、頭痛 29 例（10.7%）であった。

<小児 AD/HD 再審査終了時>

AD/HD 患児を対象とした特定使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、1385 例中 529 例（38.2%）に認められた。その主なものは、食欲減退 386 例（27.9%）、不眠症 69 例（5.0%）、体重減少 69 例（5.0%）、チック 47 例（3.4%）、睡眠障害 42 例（3.0%）、頭痛 37 例（2.7%）、腹痛 25 例（1.8%）、悪心 23 例（1.7%）であった。

	承認時 臨床試験 (小児AD/HD)	特定使用成績 調査 (小児AD/HD)	承認時臨床試験 (小児AD/HD) +特定使用成績調査 (小児AD/HD)	承認時 臨床試験 (成人AD/HD)	合計 (承認時臨床試験 【小児/成人】合計 +特定使用成績調査)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
総症例数	216	1385	1601	272	1873
副作用発現症例数	174 (80.6)	529 (38.2)	703 (43.9)	209 (76.8)	912 (48.7)
感染症および寄生虫症	15 (6.9)	1 (0.1)	16 (1.0)	5 (1.8)	21 (1.1)
鼻咽頭炎	5 (2.3)	1 (0.1)	6 (0.4)	2 (0.7)	8 (0.4)
胃腸炎	3 (1.4)	0	3 (0.2)	1 (0.4)	4 (0.2)
鼻炎	3 (1.4)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
気管支炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
膀胱炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
インフルエンザ	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
中耳炎	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
咽頭炎	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (1.5)	5 (0.3)
貧血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.1)
好酸球増加症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
血小板減少症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
免疫系障害	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.4)	3 (0.2)
季節性アレルギー	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
薬物過敏症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
内分泌障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
思春期早発症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	92 (42.6)	389 (28.1)	481 (30.0)	109 (40.1)	590 (31.5)
食欲減退	91 (42.1)	386 (27.9)	477 (29.8)	108 (39.7)	585 (31.2)
体重増加不良	2 (0.9)	7 (0.5)	9 (0.6)	0	9 (0.5)
食欲亢進	1 (0.5)	2 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.4)	4 (0.2)
過食	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
過小食	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
精神障害	56 (25.9)	168 (12.1)	224 (14.0)	72 (26.5)	296 (15.8)
不眠症	13 (6.0)	39 (2.8)	52 (3.2)	42 (15.4)	94 (5.0)
初期不眠症	29 (13.4)	31 (2.2)	60 (3.7)	6 (2.2)	66 (3.5)
チック	11 (5.1)	47 (3.4)	58 (3.6)	1 (0.4)	59 (3.2)
睡眠障害	2 (0.9)	39 (2.8)	41 (2.6)	3 (1.1)	44 (2.3)
不安	0	2 (0.1)	2 (0.1)	8 (2.9)	10 (0.5)
攻撃性	0	5 (0.4)	5 (0.3)	0	5 (0.3)
激越	0	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.7)	4 (0.2)
抑うつ気分	3 (1.4)	0	3 (0.2)	1 (0.4)	4 (0.2)
うつ病	0	3 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.4)	4 (0.2)
抜毛癖	1 (0.5)	3 (0.2)	4 (0.2)	0	4 (0.2)

8. 副作用
(つづ き)

	承認時 臨床試験 (小児AD/HD)	特定使用成績 調査 (小児AD/HD)	承認時臨床試験 (小児AD/HD) +特定使用成績調査 (小児AD/HD)	承認時 臨床試験 (成人AD/HD)	合計 (承認時臨床試験 【小児/成人】合計 +特定使用成績調査)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
幻聴	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.7)	3 (0.2)
気分変化	3 (1.4)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
過覚醒	0	0	0	3 (1.1)	3 (0.2)
感情不安定	0	3 (0.2)	3 (0.2)	0	3 (0.2)
精神病性障害	0	0	0	3 (1.1)	3 (0.2)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.4)	3 (0.2)
妄想	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.1)
高揚状態	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
中期不眠症	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
神経過敏	2 (0.9)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
落ち着きのなさ	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
緊張	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.1)
抑うつ症状	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
感情障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
怒り	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
無感情	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歯ざしり	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
活動性低下	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
離人症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
多幸気分	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
自慰過剰	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
幻視	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
故意の自傷行為	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
リビドー減退	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
言葉もれ	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
気分動揺	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
強迫性障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
自殺念慮	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
せっかち	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
爪咬癖	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
自傷行動	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
神経系障害	22 (10.2)	54 (3.9)	76 (4.7)	54 (19.9)	130 (6.9)
頭痛	18 (8.3)	37 (2.7)	55 (3.4)	29 (10.7)	84 (4.5)
浮動性めまい	1 (0.5)	3 (0.2)	4 (0.2)	15 (5.5)	19 (1.0)
振戦	0	1 (0.1)	1 (0.1)	7 (2.6)	8 (0.4)
鎮静	3 (1.4)	3 (0.2)	6 (0.4)	0	6 (0.3)
傾眠	0	3 (0.2)	3 (0.2)	3 (1.1)	6 (0.3)
体位性めまい	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.7)	4 (0.2)
ジスキネジー	1 (0.5)	2 (0.1)	3 (0.2)	0	3 (0.2)
睡眠の質低下	0	3 (0.2)	3 (0.2)	0	3 (0.2)
痙攣	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
てんかん	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
自律神経失調	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
熱性痙攣	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頭部不快感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
運動過多	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
思考散乱	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
ミオクローヌス	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
錯感覚	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
嗅覚錯誤	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
感覚障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
平衡障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
眼障害	5 (2.3)	1 (0.1)	6 (0.4)	6 (2.2)	12 (0.6)
眼乾燥	0	0	0	3 (1.1)	3 (0.2)
アレルギー性結膜炎	2 (0.9)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
結膜充血	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
眼精疲労	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
眼瞼痙攣	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
近視	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
羞明	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
眼そう痒症	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

8. 副作用
(つづき)

	承認時 臨床試験 (小児AD/HD)	特定使用成績 調査 (小児AD/HD)	承認時臨床試験 (小児AD/HD) +特定使用成績調査 (小児AD/HD)	承認時 臨床試験 (成人AD/HD)	合 計 (承認時臨床試験 【小児/成人】合計 +特定使用成績調査)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
耳および迷路障害	1 (0.5)	3 (0.2)	4 (0.2)	6 (2.2)	10 (0.5)
聴覚過敏	0	3 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.4)	4 (0.2)
難聴	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
感音性難聴	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
耳痛	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
耳鳴	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
回転性めまい	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
耳不快感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
突発難聴	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
心臓障害	2 (0.9)	6 (0.4)	8 (0.5)	76 (27.9)	84 (4.5)
動悸	0	5 (0.4)	5 (0.3)	59 (21.7)	64 (3.4)
頻脈	0	0	0	22 (8.1)	22 (1.2)
徐脈	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
右脚ブロック	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
洞性頻脈	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
上室性期外収縮	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血管障害	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)	9 (3.3)	11 (0.6)
ぼてり	0	0	0	5 (1.8)	5 (0.3)
高血圧	0	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (1.1)	4 (0.2)
血圧変動	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
収縮期高血圧	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.6)	4 (0.3)	14 (0.9)	6 (2.2)	20 (1.1)
呼吸困難	0	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (1.5)	5 (0.3)
上気道の炎症	2 (0.9)	2 (0.1)	4 (0.2)	0	4 (0.2)
喘息	2 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	3 (0.2)
咳嗽	3 (1.4)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
アレルギー性鼻炎	3 (1.4)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
鼻出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
過換気	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
鼻漏	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
窒息感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
咽頭紅斑	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胃腸障害	34 (15.7)	59 (4.3)	93 (5.8)	80 (29.4)	173 (9.2)
悪心	12 (5.6)	23 (1.7)	35 (2.2)	45 (16.5)	80 (4.3)
腹痛	12 (5.6)	25 (1.8)	37 (2.3)	5 (1.8)	42 (2.2)
嘔吐	8 (3.7)	6 (0.4)	14 (0.9)	8 (2.9)	22 (1.2)
下痢	5 (2.3)	2 (0.1)	7 (0.4)	14 (5.1)	21 (1.1)
腹部不快感	1 (0.5)	2 (0.1)	3 (0.2)	13 (4.8)	16 (0.9)
口内炎	2 (0.9)	3 (0.2)	5 (0.3)	5 (1.8)	10 (0.5)
口内乾燥	0	0	0	9 (3.3)	9 (0.5)
便秘	2 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (1.5)	7 (0.4)
上腹部痛	1 (0.5)	0	1 (0.1)	4 (1.5)	5 (0.3)
消化不良	0	0	0	4 (1.5)	4 (0.2)
腹部膨満	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.1)
胃炎	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.1)
異常便	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
おくび	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
歯肉腫脹	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
舌炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
メレナ	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
食道炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
舌乾燥	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
肝機能異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肝障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	12 (5.6)	7 (0.5)	19 (1.2)	11 (4.0)	30 (1.6)
発疹	4 (1.9)	2 (0.1)	6 (0.4)	1 (0.4)	7 (0.4)
湿疹	2 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.7)	5 (0.3)
蕁麻疹	4 (1.9)	1 (0.1)	5 (0.3)	0	5 (0.3)
ざ瘡	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.1)
脱毛症	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.1)

8. 副作用
(つ づ き)

	承認時 臨床試験 (小児AD/HD)	特定使用成績 調査 (小児AD/HD)	承認時臨床試験 (小児AD/HD) +特定使用成績調査 (小児AD/HD)	承認時 臨床試験 (成人AD/HD)	合 計 (承認時臨床試験 【小児/成人】合計 +特定使用成績調査)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
アトピー性皮膚炎	2 (0.9)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
多汗症	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.1)
そう痒症	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.1)
円形脱毛症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
冷汗	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
接触性皮膚炎	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
剥脱性皮膚炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
薬疹	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ヘンッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乾皮症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.4)	4 (0.3)	7 (0.4)	11 (4.0)	18 (1.0)
筋骨格硬直	0	0	0	7 (2.6)	7 (0.4)
関節痛	2 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	3 (0.2)
筋緊張	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.1)
成長遅延	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
筋痙縮	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
筋力低下	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
筋肉痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
横紋筋融解症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
運動性低下	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (1.5)	5 (0.3)
頻尿	0	0	0	3 (1.1)	3 (0.2)
排尿困難	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
排尿躊躇	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0	1 (0.1)	3 (1.1)	4 (0.2)
精巣上体炎	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
閉経期症状	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
精巣痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
陰茎癒着	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
勃起不全	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (6.0)	20 (1.4)	33 (2.1)	72 (26.5)	105 (5.6)
口渇	0	2 (0.1)	2 (0.1)	40 (14.7)	42 (2.2)
発熱	11 (5.1)	4 (0.3)	15 (0.9)	11 (4.0)	26 (1.4)
倦怠感	1 (0.5)	4 (0.3)	5 (0.3)	13 (4.8)	18 (1.0)
易刺激性	2 (0.9)	8 (0.6)	10 (0.6)	7 (2.6)	17 (0.9)
胸部不快感	0	1 (0.1)	1 (0.1)	8 (2.9)	9 (0.5)
無力症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.7)	3 (0.2)
悪寒	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.7)	3 (0.2)
疲労	0	0	0	3 (1.1)	3 (0.2)
胸痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
泣き	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
びくびく感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
活動状態低下	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
臨床検査	61 (28.2)	71 (5.1)	132 (8.2)	68 (25.0)	200 (10.7)
体重減少	26 (12.0)	69 (5.0)	95 (5.9)	54 (19.9)	149 (8.0)
尿中蛋白陽性	8 (3.7)	0	8 (0.5)	0	8 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.3)	0	5 (0.3)	2 (0.7)	7 (0.4)
尿中ケトン体陽性	6 (2.8)	0	6 (0.4)	1 (0.4)	7 (0.4)
心電図QT延長	5 (2.3)	0	5 (0.3)	1 (0.4)	6 (0.3)
アマラーゼ増加	4 (1.9)	0	4 (0.2)	0	4 (0.2)
血圧上昇	1 (0.5)	0	1 (0.1)	3 (1.1)	4 (0.2)
好酸球数増加	4 (1.9)	0	4 (0.2)	0	4 (0.2)
白血球数減少	4 (1.9)	0	4 (0.2)	0	4 (0.2)
尿中血陽性	2 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	3 (0.2)
好中球数減少	3 (1.4)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
体重増加	0	0	0	3 (1.1)	3 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.1)
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
心拍数増加	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.1)
肝機能検査異常	2 (0.9)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
血中コレステロール増加	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)

8. 副作用 (つづき)	承認時 臨床試験 (小児AD/HD)	特定使用成績 調査 (小児AD/HD)	承認時臨床試験 (小児AD/HD) +特定使用成績調査 (小児AD/HD)	承認時 臨床試験 (成人AD/HD)	合計 (承認時臨床試験 【小児/成人】合計 +特定使用成績調査)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
拡張期血圧上昇	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中尿酸増加	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
体温低下	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脈拍異常	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心電図異常Q波	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
尿中ケトン体	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9)	0	2 (0.1)	1 (0.4)	3 (0.2)
足骨折	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
手骨折	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
挫傷	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）【禁忌】5）」の項を参照。

9. 高齢者への投与	<p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、投与する場合には注意すること。[高齢者を対象とした試験は実施されていない。]</p> <p>(解説) AD/HD を有する高齢患者を対象とした本剤の臨床試験は、国内及び海外で実施していない。</p>
------------	--

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>1) 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、最大推奨用量の約 100 倍に相当する 200mg/kg/日の投与により催奇形性が報告されている。]</p> <p>2) 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^{37,38)}。]</p> <p>(解説) 1) 本剤開発時に実施した生殖発生毒性試験においては催奇形性を示す所見は認められていないが、他のメチルフェニデート塩酸塩製剤でウサギの試験において 200mg/kg/日の用量で催奇形性(二分脊椎)が認められているため、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旨を注意喚起している。 2) 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ため、授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させるよう注意喚起している。</p>
--------------------	---

<p>11. 小児等への投与</p>	<p>1) 低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[6歳未満の患者を対象とした試験は、実施されていない。]</p> <p>2) 長期投与時に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。[[重要な基本的注意]の項参照]</p> <p>(解説)</p> <p>1) 6歳未満のAD/HD患児を対象とした本剤の臨床試験は、国内及び海外で実施していない。</p> <p>2) 国内で実施した長期投与試験において、体重増加不良が2例報告されている。また、海外では小児にメチルフェニデート塩酸塩製剤を長期投与した場合に、体重増加の抑制、成長遅延の可能性を示唆する報告がある²⁸⁻³¹⁾。体重増加の抑制及び成長遅延は、メチルフェニデート塩酸塩製剤による食欲の低下と密接な関連があると考えられる。通常、メチルフェニデートの血漿中濃度が高い昼食時間帯に食欲が低下し、夕方から夜には食欲を回復していく。食欲の低下やその徴候が認められた場合には、必要に応じて、朝の服用を朝食後行う、食事内容の工夫(栄養価の高いものを朝食や夕食に摂取したり、軽い夜食を摂取したりすること等)や休薬日を設定するなど食欲の低下に対する予防・軽減策を行うこと。「第3版 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン」には投与量の調節で対応できる場合も多いと述べられているが、身長や体重の増加が思わしくない時には投与を中断すること(「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(p.25)参照)。</p>
<p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</p>	<p>該当しない</p>
<p>13. 過量投与</p>	<p>徴候、症状：</p> <p>主として中枢神経系の過刺激及び過度の交感神経作用に起因する以下の徴候及び症状があらわれることがある。</p> <p>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、動悸、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜乾燥</p> <p>処置：</p> <p>症状に応じた適切な支持療法を行うこと。自傷行為及び過刺激症状を悪化させる外部刺激を排除するように留意すること。必要に応じて胃洗浄によって胃内容物を除去する、又は活性炭や下剤の投与を行うこと。激越や発作がある場合には、胃洗浄の前にコントロールを行い、気道を確保すること。十分な血液循環及び呼吸を維持するために集中治療を行うこと。高熱に対しては物理的な解熱処置をとること。過量投与に対する腹膜透析又は血液透析の有効性は確立していない。過量投与と患者の治療に際しては、メチルフェニデートが長時間かけて放出されることを考慮すべきである。</p> <p>(解説)</p> <p>国内のメチルフェニデート塩酸塩製剤の添付文書及び本剤の米国添付文書に準じて設定した。</p>

14. 適用上の注意

薬剤交付時

- 1) PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- 2) 本剤は徐放性製剤であるため、嚙んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりせず、必ず飲み物と一緒にそのまま服用するよう指導すること。
- 3) 本剤の外皮は内部の不溶性の成分と一緒に糞便中に排泄されるが、正常なことであり心配する必要はないことを説明すること。

薬剤服用時

本剤が消化管内に滞留した可能性がある場合には、腹部デジタル X 線において可視化できるので、必要に応じて滞留の有無を確認すること。

(解説)

<薬剤交付時>

- 1) PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。誤飲の要因として、外出のためあわてて服用、会話をしながら服用など、服用の際に注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている³⁹⁾。また、PTP シートの誤飲により、非常に重篤な合併症を呈するケースが報告されている⁴⁰⁾。
- 2) 本剤はそのまま服薬することにより、12 時間の効果を持続するよう製剤設計されている。嚙んだり、割ったりすることで、放出制御膜が破損している場合には、通常の服用よりも放出が早くなり、血漿中濃度の上昇や効果の持続時間が短くなることが想定される。また、予想外の副作用を発現するおそれもあるため、もし誤って嚙んだりしてしまった場合には、その錠剤の服用をやめるように指導すること。なお、本剤の服用に際して、一般的な飲み物(水、白湯など)の中で本剤の吸収等に影響を与える飲み物は、今のところ報告されていない。
- 3) 本剤は服用後ほとんど変形せず、外皮は不溶性の核の成分と一緒に糞便中に排出される錠剤である。そのため、糞便中に本剤を発見した場合でも異常ではないことを必ず患者に説明する必要があることから記載した。

<薬剤服用時>

本剤は服用後、消化管内でほとんど変形せず、糞便中に排泄される錠剤であり、本剤の服用により閉塞症状が報告されている(「慎重投与内容とその理由」の項(p.24)参照)。消化管内における本剤滞留のおそれがある場合の確認方法として、腹部デジタル X 線での確認が本剤の米国添付文書にも記載されているため、薬剤服用時の注意として設定した。

本剤の滞留が確認された場合には、緩下剤や腸管運動を促進する薬剤の投与など、適切な処置を行うこと。

<p>15. その他の注意</p>	<p>1) 因果関係は確立していないが、メチルフェニデート塩酸塩製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³⁶⁾。</p> <p>2) メチルフェニデート塩酸塩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、約 60mg/kg/日投与群の雄で肝芽腫の発現がみられている⁴¹⁾。</p> <p>3) メチルフェニデート塩酸塩は、<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³⁶⁾。</p> <p>(解説)</p> <p>1) 他のメチルフェニデート塩酸塩製剤とクロニジンを併用していた患者において、海外で突然死 3 例の自発報告があるが³⁶⁾、他の要因の可能性や他剤の併用も報告されているため、因果関係は明らかになっていない。</p> <p>2) B6C3F₁ マウス及び F344/N ラットを用いたメチルフェニデート塩酸塩の 2 年間混餌投与による癌原性試験において、ラットでは腫瘍発生の増加は認められなかったが、マウスでは腫瘍性所見として雌雄で肝細胞腺腫の増加が、雄で肝芽腫の増加が認められている。マウスの所見は種特異的だが、注意喚起として記載した。</p> <p>3) メチルフェニデート塩酸塩のネズミチフス菌を用いた遺伝子復帰突然変異試験 (Ames 試験) においては、代謝活性化系の有無にかかわらず、検討された最高濃度まで復帰突然変異の増加は認められていないが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず、高濃度で染色体異常数の増加が認められているため、注意喚起として記載した。なお、マウスを用いた経口投与による小核試験では小核誘発作用は示していない。</p>
<p>16. その他</p>	<p>該当しない</p>

IX. 非臨床試験に関する項目

<p>1. 薬理試験^{42,47)}</p>	<p>(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)</p> <p>(2) 副次的薬理試験 該当資料なし</p> <p>(3) 安全性薬理試験</p> <table border="1" data-bbox="400 371 1418 1205"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験項目</th> <th>試験系</th> <th>投与経路</th> <th>投与量</th> <th>性別動物数</th> <th>特記すべき所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">中枢神経系</td> <td>ホームケージ観察 (姿勢、行動)</td> <td rowspan="5">SDラット</td> <td rowspan="5">経口</td> <td rowspan="5">3, 10, 30, 100 mg/kg</td> <td rowspan="5">雄 8</td> <td>10mg/kg以上: 落ち着きがなくなる 100mg/kg: ケージを噛み続ける、自傷</td> </tr> <tr> <td>オープンフィールド観察 (移動区画数、立ち上がり数、常同行動、異常行動、覚醒状態)</td> <td>10, 30mg/kg: 立ち上がり数増加 30mg/kg以上: 移動区画数増加、覚醒レベル亢進 100mg/kg: 常同行動、異常行動</td> </tr> <tr> <td>感覚・運動機能 (視覚反応、接触反応)</td> <td>100mg/kg: 視覚反応、接触反応亢進</td> </tr> <tr> <td>体温 (直腸温)</td> <td>30mg/kg以上: わずかに上昇</td> </tr> <tr> <td>痙攣増強・抗痙攣作用</td> <td>PTZ誘発痙攣 電気ショック誘発痙攣</td> <td>ICRマウス</td> <td>経口</td> <td>10, 30, 100 mg/kg</td> <td>雄 10</td> <td>30mg/kg以上: PTZ誘発痙攣及び電気ショック誘発痙攣増強 100mg/kgまで: 抗痙攣作用は認められない</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">心血管系</td> <td>血圧、心拍数、心電図、不整脈</td> <td>ビーグル犬 (無麻酔、無拘束)</td> <td>経口</td> <td>3, 10, 30 mg/kg</td> <td>雄 4</td> <td>30mg/kg: 血圧上昇、心拍数増加、心電図QT/PR/RR間隔短縮</td> </tr> <tr> <td>急速活性化遅延整流カリウム電流に対する作用</td> <td>hERGを導入したヒト胎児腎臓由来細胞株</td> <td><i>in vitro</i></td> <td>0.1, 0.3, 1.0 µg/mL</td> <td>- 5</td> <td>1.0µg/mLまで: 無影響</td> </tr> <tr> <td>活動電位に対する作用</td> <td>モルモット乳頭筋</td> <td><i>in vitro</i></td> <td>0.1, 0.3, 1.0 µg/mL</td> <td>- 5</td> <td>1.0µg/mLまで: 無影響</td> </tr> <tr> <td>呼吸系</td> <td>呼吸数、1回換気量、分時換気量</td> <td>SDラット (無麻酔、無拘束)</td> <td>経口</td> <td>3, 10, 30 mg/kg</td> <td>雄 6</td> <td>10mg/kg以上: 呼吸数増加 30mg/kg: 分時換気量増加</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">PTZ: ペンチレンテトラゾール</p> <p>(4) その他の薬理試験 該当資料なし</p>	試験項目		試験系	投与経路	投与量	性別動物数	特記すべき所見	中枢神経系	ホームケージ観察 (姿勢、行動)	SDラット	経口	3, 10, 30, 100 mg/kg	雄 8	10mg/kg以上: 落ち着きがなくなる 100mg/kg: ケージを噛み続ける、自傷	オープンフィールド観察 (移動区画数、立ち上がり数、常同行動、異常行動、覚醒状態)	10, 30mg/kg: 立ち上がり数増加 30mg/kg以上: 移動区画数増加、覚醒レベル亢進 100mg/kg: 常同行動、異常行動	感覚・運動機能 (視覚反応、接触反応)	100mg/kg: 視覚反応、接触反応亢進	体温 (直腸温)	30mg/kg以上: わずかに上昇	痙攣増強・抗痙攣作用	PTZ誘発痙攣 電気ショック誘発痙攣	ICRマウス	経口	10, 30, 100 mg/kg	雄 10	30mg/kg以上: PTZ誘発痙攣及び電気ショック誘発痙攣増強 100mg/kgまで: 抗痙攣作用は認められない	心血管系	血圧、心拍数、心電図、不整脈	ビーグル犬 (無麻酔、無拘束)	経口	3, 10, 30 mg/kg	雄 4	30mg/kg: 血圧上昇、心拍数増加、心電図QT/PR/RR間隔短縮	急速活性化遅延整流カリウム電流に対する作用	hERGを導入したヒト胎児腎臓由来細胞株	<i>in vitro</i>	0.1, 0.3, 1.0 µg/mL	- 5	1.0µg/mLまで: 無影響	活動電位に対する作用	モルモット乳頭筋	<i>in vitro</i>	0.1, 0.3, 1.0 µg/mL	- 5	1.0µg/mLまで: 無影響	呼吸系	呼吸数、1回換気量、分時換気量	SDラット (無麻酔、無拘束)	経口	3, 10, 30 mg/kg	雄 6	10mg/kg以上: 呼吸数増加 30mg/kg: 分時換気量増加
試験項目		試験系	投与経路	投与量	性別動物数	特記すべき所見																																																
中枢神経系	ホームケージ観察 (姿勢、行動)	SDラット	経口	3, 10, 30, 100 mg/kg	雄 8	10mg/kg以上: 落ち着きがなくなる 100mg/kg: ケージを噛み続ける、自傷																																																
	オープンフィールド観察 (移動区画数、立ち上がり数、常同行動、異常行動、覚醒状態)					10, 30mg/kg: 立ち上がり数増加 30mg/kg以上: 移動区画数増加、覚醒レベル亢進 100mg/kg: 常同行動、異常行動																																																
	感覚・運動機能 (視覚反応、接触反応)					100mg/kg: 視覚反応、接触反応亢進																																																
	体温 (直腸温)					30mg/kg以上: わずかに上昇																																																
	痙攣増強・抗痙攣作用					PTZ誘発痙攣 電気ショック誘発痙攣	ICRマウス	経口	10, 30, 100 mg/kg	雄 10	30mg/kg以上: PTZ誘発痙攣及び電気ショック誘発痙攣増強 100mg/kgまで: 抗痙攣作用は認められない																																											
心血管系	血圧、心拍数、心電図、不整脈	ビーグル犬 (無麻酔、無拘束)	経口	3, 10, 30 mg/kg	雄 4	30mg/kg: 血圧上昇、心拍数増加、心電図QT/PR/RR間隔短縮																																																
	急速活性化遅延整流カリウム電流に対する作用	hERGを導入したヒト胎児腎臓由来細胞株	<i>in vitro</i>	0.1, 0.3, 1.0 µg/mL	- 5	1.0µg/mLまで: 無影響																																																
	活動電位に対する作用	モルモット乳頭筋	<i>in vitro</i>	0.1, 0.3, 1.0 µg/mL	- 5	1.0µg/mLまで: 無影響																																																
呼吸系	呼吸数、1回換気量、分時換気量	SDラット (無麻酔、無拘束)	経口	3, 10, 30 mg/kg	雄 6	10mg/kg以上: 呼吸数増加 30mg/kg: 分時換気量増加																																																
<p>2. 毒性試験</p>	<p>(1) 単回投与毒性試験^{48,49)}</p> <table border="1" data-bbox="400 1375 1418 1991"> <thead> <tr> <th>動物種系統</th> <th>投与方法 (溶媒/投与形態)</th> <th>投与量</th> <th>性別動物数</th> <th>最大非致死量</th> <th>概略の致死量</th> <th>特記すべき所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ICRマウス^a</td> <td>経口 (0.1mol/L リン酸緩衝液に溶解)</td> <td>(群飼育時) 雄: 0, 350, 500, 680, 800mg/kg 雌: 0, 125, 250, 350, 500mg/kg (個別飼育時) 雄: 500mg/kg 雌: 350mg/kg</td> <td>雌雄: 各群6^b (対照群は雌雄各群3)</td> <td>(群飼育時) 雄: <350 mg/kg 雌: 250 mg/kg</td> <td>(群飼育時) 雄: ≤350 mg/kg 雌: 350 mg/kg</td> <td>(群飼育時) 雌雄350mg/kg以上: 死亡例は投与1時間以内に死亡^c(死亡は雄350, 500, 680及び800mg/kg投与群でそれぞれ2/6例, 3/6例, 5/6例及び5/6例, 雌350及び500mg/kg投与群でそれぞれ3/6例及び2/6例) 全投与群: 投与日に活動亢進、呼吸促進、嘔み動作、振戦、流涎、体重減少 (個別飼育時) 雄: 2/5例が投与直後及び投与翌日に死亡 雌: 死亡例認められず 雌雄: 投与日に活動亢進、呼吸促進、嘔み動作、痙攣</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 小核試験の予備試験として実施 b: 雄の個別飼育群は5例 c: 雄800mg/kg群の1例のみ投与6時間後に死亡</p> <p style="text-align: right;">(つづく)</p>	動物種系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量	性別動物数	最大非致死量	概略の致死量	特記すべき所見	ICRマウス ^a	経口 (0.1mol/L リン酸緩衝液に溶解)	(群飼育時) 雄: 0, 350, 500, 680, 800mg/kg 雌: 0, 125, 250, 350, 500mg/kg (個別飼育時) 雄: 500mg/kg 雌: 350mg/kg	雌雄: 各群6 ^b (対照群は雌雄各群3)	(群飼育時) 雄: <350 mg/kg 雌: 250 mg/kg	(群飼育時) 雄: ≤350 mg/kg 雌: 350 mg/kg	(群飼育時) 雌雄350mg/kg以上: 死亡例は投与1時間以内に死亡 ^c (死亡は雄350, 500, 680及び800mg/kg投与群でそれぞれ2/6例, 3/6例, 5/6例及び5/6例, 雌350及び500mg/kg投与群でそれぞれ3/6例及び2/6例) 全投与群: 投与日に活動亢進、呼吸促進、嘔み動作、振戦、流涎、体重減少 (個別飼育時) 雄: 2/5例が投与直後及び投与翌日に死亡 雌: 死亡例認められず 雌雄: 投与日に活動亢進、呼吸促進、嘔み動作、痙攣																																							
動物種系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量	性別動物数	最大非致死量	概略の致死量	特記すべき所見																																																
ICRマウス ^a	経口 (0.1mol/L リン酸緩衝液に溶解)	(群飼育時) 雄: 0, 350, 500, 680, 800mg/kg 雌: 0, 125, 250, 350, 500mg/kg (個別飼育時) 雄: 500mg/kg 雌: 350mg/kg	雌雄: 各群6 ^b (対照群は雌雄各群3)	(群飼育時) 雄: <350 mg/kg 雌: 250 mg/kg	(群飼育時) 雄: ≤350 mg/kg 雌: 350 mg/kg	(群飼育時) 雌雄350mg/kg以上: 死亡例は投与1時間以内に死亡 ^c (死亡は雄350, 500, 680及び800mg/kg投与群でそれぞれ2/6例, 3/6例, 5/6例及び5/6例, 雌350及び500mg/kg投与群でそれぞれ3/6例及び2/6例) 全投与群: 投与日に活動亢進、呼吸促進、嘔み動作、振戦、流涎、体重減少 (個別飼育時) 雄: 2/5例が投与直後及び投与翌日に死亡 雌: 死亡例認められず 雌雄: 投与日に活動亢進、呼吸促進、嘔み動作、痙攣																																																

2. 毒性試験
(つづき)

動物種 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量	性別 動物数	最大 非致死量	概略の 致死量	特記すべき所見
NZW ウサギ	経口	(経口) 雌：183、 280、416、 600mg/kg	(経口) 雌： 各群1~3	(経口) 183mg/kg	(経口) 280mg/kg	(経口) 280mg/kg以上：投与0.5~12 時間後に死亡又は切迫屠殺
	静脈内	(静脈内) 雌：7、10、 15mg/kg	(静脈内) 雌： 各群1~3	(静脈内) 15mg/kg	(静脈内) >15mg/kg	(静脈内) 死亡例なし
	皮下 (0.025mol/L リン酸緩衝生理 食塩液に溶解)	(皮下) 雌：7、16、 24、35、54、 79mg/kg	(皮下) 雌： 各群1~2	(皮下) 7mg/kg	(皮下) 16mg/kg	(皮下) 16mg/kg以上：投与後3時間 以内に全身毒性により切迫屠殺 各投与経路ともに、一般状態所 見として散瞳、興奮、活動亢進、 呼吸促進、運動失調、流涎、舌 なめずり、嘔み動作及び毛繕い 行動の増加 経口では5時間以内、静脈内では 7時間以内、皮下では9時間 以内に回復

(2) 反復投与毒性試験⁵⁰⁻⁵³⁾

動物種 系統	投与 経路	投与期間	投与量	性別 動物数	無毒性量	特記すべき所見
SD ラット ^a	経口	21日齢~ 出産後33日 又は46日	雌雄： 0、5、 12.5、30 mg/kg/日 ^b	雌雄： 各群25	雄：12.5mg/ kg/日 雌：30mg/ kg/日	雌5、雄12.5mg/kg/日以上：眼球突出 雌雄12.5mg/kg/日以上：活動亢進 雄12.5mg/kg/日以上：自発運動量減少 雄30mg/kg/日：体重増加抑制 雌30mg/kg/日：常同行動
NZW ウサギ	経口	14日間	0、30、100、 200、400 mg/kg/日 ^b	雌： 各群4	30mg/kg/日	全用量：散瞳、眼球突出、呼吸促進 100mg/kg/日以上：好中球数増加 200mg/kg/日以上：反応過敏、常同行動 (探索行動等) 400mg/kg/日：2例が薬物に起因すると考え られる死亡、投与2週目に体重減少、血小板 数/白血球数/リンパ球数減少
ビーグル 犬	経口 ^c	30日間	雌雄： 0、18、36、 54、72 mg/日	雌雄： 各群4	72mg/日	雄18、36、54mg/日：流涎
	経口 ^d	30日間	雌雄： 0、72、 144、216 mg/日	雌雄： 各群6	144mg/日	雌72mg/日以上、雄144mg/日以上：活動亢進 雌雄144mg/日以上：流涎、体重増加抑制、摂 餌量低下、アルブミン低値 雄144mg/日以上、雌216mg/日以上：消瘦 雌144mg/日以上：赤血球数、ヘモグロビン量 及びヘマトクリット値の低下 雌雄216mg/日以上：意識障害、カルシウム低 値、肝臓相対重量増加

a: 幼若期より投与を開始した生殖発生毒性試験における反復投与毒性試験結果

b: 等量に分割して1日2回約4時間間隔で投与

c: コンサータ®18mg錠を投与

d: コンサータ®36mg錠を投与

2. 毒性試験
(つづき)

(3) 生殖発生毒性試験 (50,54,55)

	動物種 系統	投与 経路	投与期間	投与量 ^a	性別 動物数	無毒性量	特記すべき所見
交配、 妊娠、 授乳期間	SD ラット	経口	21日齢～ 出産後33日 又は46日	雌雄： 0.5、 12.5、30 mg/kg/日	雌雄： 各群25	(一般毒性) 雄：12.5 mg/kg/日、 雌：30 mg/kg/日 (母動物生殖能) 30mg/kg/日 (出生児) 12.5mg/kg/日	(生殖能) 30mg/kg/日まで影響認められず (出生児) 30mg/kg/日:出生時及び離乳時 体重の低値
胚・ 胎児発生	SD ラット	経口	妊娠6日～ 妊娠17日	雌： 0.5、 12.5、30 mg/kg/日	雌： 各群25	(母動物一般毒性) 5mg/kg/日 (母動物生殖能) 30mg/kg/日 (胎児) 30mg/kg/日	(母動物) 5mg/kg/日以上：眼球突出 12.5mg/kg/日以上：活動亢進、 常同行動、反応過敏、体重増加 抑制、摂餌量減少 30mg/kg/日：体重減少 (胚・胎児発生) 影響は認められなかった
出生前後 の発生、 母体機能	SD ラット	経口	妊娠6日～ 出産後20日	雌： 0.5、 12.5、30 mg/kg/日	雌： 各群25	(母動物一般毒性) 5mg/kg/日 (母動物生殖能) 30mg/kg/日 (出生児) 12.5mg/kg/日	(母動物) 12.5mg/kg/日以上：常同行動、活 動亢進、反応過敏、摂餌量減少 30mg/kg/日：眼球突出、体重増 加抑制、脾臓の髄外造血 (出生児) 30mg/kg/日：雌雄で離乳後体重 低値 雄で脳絶対重量の減量、覚醒低 下、ローターロッド時間短縮、後肢 握力低下 雌でテイルピンチ反応上昇、前後 肢握力低下、聴覚性驚愕反応検 査で最大反応及び平均反応の低 下、反応潜時の延長、自発運動量 低下

a：等量に分割して1日2回約4時間間隔で投与

2. 毒性試験
(つづき)

(4) その他の特殊毒性

1) 癌原性試験⁴¹⁾

動物種	投与経路	投与期間	混餌濃度	平均摂取量	性別動物数	特記すべき所見
B6C3F ₁ マウス	経口(混餌)	2年間	0, 50, 250, 500ppm	雄: 0, 5, 28, 56mg/kg/日 雌: 0, 7, 34, 67mg/kg/日	雌雄各群70	雄250ppm以上、雌250ppm: 体重増加抑制傾向 雌雄500ppm: 肝臓の好酸性変性巣、肝細胞腺腫の増加 雄500ppm: 肝芽腫の増加
F344/Nラット	経口(混餌)	2年間	0, 100, 500, 1000ppm	雄: 0, 4, 20, 42mg/kg/日 雌: 0, 4, 22, 47mg/kg/日	雌雄各群70	雌雄500ppm以上: 体重増加抑制 雌1000ppm: 乳汁分泌の減少 雌500ppm以上: 乳瘤の減少、乳腺線維腺腫の減少 雄500ppm: 副腎髄質の褐色細胞腫の減少

2) 遺伝毒性試験^{41,48,56)}

In vivo 遺伝毒性試験として、ICRマウスを用いてメチルフェニデート塩酸塩(MPH)を雄は87.5、175及び350mg/kg、雌は75、150及び300mg/kgを経口投与する小核試験を実施した。いずれの用量の骨髄塗抹標本においても投与24及び48時間後ともに小核を有する多染性赤血球(PCE)の出現率及び全赤血球に対するPCEの割合にMPH投与群と溶媒対照群との間に差は認められず、MPHは小核誘発作用を示さなかった。

In vitro 遺伝毒性試験として実施された、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験においては、代謝活性化系の存在下及び非存在下ともに陰性であった。姉妹染色分体交換(SCE)試験では高濃度でSCE数の軽度増加が認められたが、陰性と判断された。染色体異常試験では、メチルフェニデートが軽度な染色体異常誘発性を有する可能性が示唆された。

3) 光学異性体の毒性⁵⁶⁾

マウス単回経口投与時の概略の致死量は、*d*-メチルフェニデート塩酸塩(MPH)及び*l*-MPHでは雌雄とも500mg/kg、ラセミ体であるMPHは雄が250mg/kg、雌が500mg/kgであった。また、引き続き実施されたマウス小核試験において、各被験物質とも活動亢進、痙攣、振戦、嗜眠及び立毛が観察された。

4) 依存性試験⁵⁷⁻⁶⁵⁾

ラット、イヌ及びサルを用いた静脈内連続自己投与試験において、用量依存的に摂取量は増加したが、高用量では自己投与回数の減少が認められた。ラットを用いた弁別性試験において、*d*-アンフェタミンの約3倍の用量で同程度の嗜好性を示した。反復経口投与試験の休薬時には体重増加を示し、退薬症状は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：コンサータ®錠18mg、コンサータ®錠27mg、コンサータ®錠36mg 劇薬、向精神薬、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 有効成分：メチルフェニデート塩酸塩			
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：2年(包装に表示)			
3. 貯法・保存条件	室温保存			
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について 該当しない (2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等) 「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照 患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り (3) 調剤時の留意点について 該当しない			
5. 承認条件等	本剤の投与が、注意欠陥/多動性障害(AD/HD)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。			
6. 包装	コンサータ®錠18mg：100錠（10錠×10） コンサータ®錠27mg：100錠（10錠×10） コンサータ®錠36mg：100錠（10錠×10）			
7. 容器の材質	PTPシート：ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンラミネートフィルム、アルミニウム箔 アルミ袋：アルミニウム/ポリエチレンラミネートフィルム			
8. 同一成分・同効薬	同一成分：リタリン錠10mg、リタリン散1%			
9. 国際誕生年月日	2000年8月1日(米国)			
10. 製造販売承認年月日及び承認番号		コンサータ®錠18mg	コンサータ®錠27mg	コンサータ®錠36mg
	承認年月日	2007年10月26日	2007年10月26日	2014年1月17日
	承認番号	21900AMX01770000	21900AMX01771000	22600AMX00011000
11. 薬価基準収載年月日	コンサータ®錠18mg、コンサータ®錠27mg：2007年12月14日 コンサータ®錠36mg：2014年4月17日			
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	成人期（18歳以上）の注意欠陥/多動性障害(AD/HD) 効能・効果追加年月日：2013年12月20日			
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD) 再審査結果公表年月日：2013年6月13日 再審査結果：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。			
14. 再審査期間	小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD) 4年間(満了年月：2011年10月) 成人期（18歳以上）の注意欠陥/多動性障害(AD/HD) 4年間(満了年月：2017年12月)			
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	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、1回30日分を限度として投薬する。			

16. 各種コード				
	販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
	コンサータ®錠 18mg	118206401	1179009G1022	620005888
	コンサータ®錠 27mg	118207101	1179009G2029	620005889
	コンサータ®錠 36mg	123397101	1179009G3025	622339701
17. 保険給付上の注意	該当しない			

XI. 文献

1. 引用文献	<p>1) 安藤隆康：コンサータ[®]錠の第 I 相試験成績（社内資料 JNS001-JPN-01）（J900166）</p> <p>2) 安藤隆康：コンサータ[®]錠の第 II 相試験成績（社内資料 JNS001-JPN-02）（J900167）</p> <p>3) 安藤隆康：コンサータ[®]錠の第 III 相試験成績（社内資料 JNS001-JPN-03-2）（J900164）</p> <p>4) 安藤隆康：コンサータ[®]錠の長期投与試験成績（社内資料 JNS001-JPN-04）（J900165）</p> <p>5) 高橋長秀：コンサータ[®]錠の第 III 相試験成績（社内資料 JNS001-JPN-A01）（J900774）</p> <p>6) 高橋長秀：コンサータ[®]錠の長期投与試験成績（社内資料 JNS001-JPN-A02）（J900775）</p> <p>7) 高橋長秀：Prog. Med. 34：101, 2014（J100286）</p> <p>8) 健康成人におけるコンサータ[®]錠の薬物動態の検討（社内資料 CONCERTA NAP1003）（J900772）</p> <p>9) コンサータ[®]錠の薬物動態に及ぼす食事の影響（社内資料 C-A-002）（J900773）</p> <p>10) 塩酸メチルフェニデートの作用機序（社内資料）（J900168）</p> <p>11) Ueno K. I., et al. : Behav. Pharmacol. 13 : 1, 2002（J058449）</p> <p>12) Kula N. S., et al. : Eur. J. Pharmacol. 385 : 291, 1999（J058400）</p> <p>13) Kotaki H., et al. : Chem. Pharm. Bull. 36 : 3190, 1988（J058452）</p> <p>14) Schwenker M., et al. : J. Neurochem. 45 : 1062, 1985（J058448）</p> <p>15) シナプス小胞からのドパミン及びノルエピネフリンの放出に対するメチルフェニデートの作用（社内資料）（J900169）</p> <p>16) モノアミンオキシダーゼ-B に対するメチルフェニデートの作用（社内資料）（J900170）</p> <p>17) 安藤隆康：AD/HD 患児におけるコンサータ[®]錠の薬物動態の検討（社内資料 JNS001-JPN-03-1）（J900171）</p> <p>18) コンサータ[®]錠の薬物動態に及ぼす食事の影響（社内資料）（J900172）</p> <p>19) AD/HD の青年患者における JNS001 の反復経口投与時の薬物動態（社内資料）（J900173）</p> <p>20) Hungund B. L., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 8 : 571, 1979（J058472）</p> <p>21) 外国人健康成人における塩酸メチルフェニデート製剤の吸収に関する検討（社内資料）（J900174）</p> <p>22) Aoyama T., et al. : Pharm. Res. 11 : 407, 1994（J058450）</p> <p>23) Perel J. M., et al. : "Methylphenidate" Psychotherapeutic Drugs Part II Usdin E., et al. Marcel Dekker, Inc. : 1287, 1977（J062439）</p> <p>24) Bakhtiar R., et al. : Rapid Commun. Mass Spectrom. 16 : 81, 2002（J058455）</p> <p>25) 塩酸メチルフェニデートの乳汁移行（ラット）（社内資料）（J900175）</p> <p>26) 塩酸メチルフェニデートの臓器・組織内分布（マウス）（社内資料）（J900176）</p> <p>27) 塩酸メチルフェニデートの臓器・組織内分布（ラットへの経口投与）（社内資料）（J900177）</p> <p>28) 塩酸メチルフェニデートの血球移行（ラット）（社内資料）（J900178）</p> <p>29) Faraj B. A., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 191 : 535, 1974（J058457）</p> <p>30) 塩酸メチルフェニデートの代謝に関与する CYP の検討（社内資料）（J900179）</p> <p>31) Gross-Tsur V., et al. : J. Pediatr. 130: 40, 1997（J063217）</p> <p>32) Satterfield J. H., et al. : Arch. Gen. Psychiatry 36 : 212, 1979（J058371）</p> <p>33) Klein R. G., et al. : Arch. Gen. Psychiatry 45 : 1127, 1988（J058372）</p> <p>34) Poulton A. : Arch. Dis. Child. 90 : 801, 2005（J058373）</p> <p>35) Swanson J. M. : Pediatrics 113 : 762, 2004（J058374）</p> <p>36) Popper C. W. : J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 5 : 157, 1995（J061192）</p> <p>37) Hackett, L. P., et al. : Ann. Pharmacother. 40, 1890, 2006（J098542）</p> <p>38) Spigset, O., et al. : Am. J. Psychiatry 164, 348, 2007（J061183）</p> <p>39) 黒田政一：病院薬学, 23 : 424, 1997（J062450）</p> <p>40) 藤田浩志：救急医学, 16 : 363, 1992（J062451）</p> <p>41) National Toxicology Program : TR No.439, 1995（J062435）</p> <p>42) 塩酸メチルフェニデートのラットにおける中枢神経系への影響（社内資料）（J900180）</p> <p>43) 塩酸メチルフェニデートのマウスにおける痙攣増強・抗痙攣作用（社内資料）（J900181）</p> <p>44) 塩酸メチルフェニデートの無麻酔・無拘束イヌにおける心血管系への影響（社内資料）（J900182）</p> <p>45) 塩酸メチルフェニデートの HEK-293 細胞における急速活性化遅延整流に及ぼす影響（社内資料）（J900183）</p> <p>46) 塩酸メチルフェニデートのモルモット乳頭筋における活動電位への影響（社内資料）（J900184）</p> <p>47) 塩酸メチルフェニデートのラットにおける呼吸器系への影響（社内資料）（J900185）</p> <p>48) 塩酸メチルフェニデートのマウスにおける単回投与毒性試験及び小核試験（社内資料）（J900186）</p> <p>49) 塩酸メチルフェニデートのウサギにおける単回投与毒性試験（社内資料）（J900187）</p> <p>50) 塩酸メチルフェニデートの幼若ラットを用いた反復投与試験及び生殖発生毒性試験（社内資料）（J900188）</p> <p>51) 塩酸メチルフェニデートのウサギにおける 14 日間反復投与試験（社内資料）（J900189）</p> <p>52) JNS001 を用いたビーグル犬における 30 日間反復経口投与試験（社内資料）（J900190）</p> <p>53) JNS001 を用いたビーグル犬における 4 週間反復経口投与試験及び 5 週間回復性試験（社内資料）（J900191）</p> <p>54) 塩酸メチルフェニデートのラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（社内資料）（J900192）</p> <p>55) 塩酸メチルフェニデートの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（社内資料）（J900193）</p> <p>56) Teo S. K., et al. : Mutat. Res. 537 : 67, 2003（J058460）</p> <p>57) Dworkin S. I., et al. : Med. Chem. Res. 2 : 593, 1993（J058463）</p> <p>58) Collins R. J., et al. : Psychopharmacology 82 : 6, 1984（J058464）</p> <p>59) Risner M. E., et al. : Psychopharmacologia (Berl) 43 : 207, 1975（J058465）</p> <p>60) Risner M. E., et al. : Biol. Psychiat. 11 : 625, 1976（J058466）</p> <p>61) Downs D. A., et al. : Psychol. Psychiatry Behav. 4 : 39, 1979（J058467）</p> <p>62) Wilson M. C., et al. : Psychopharmacologia (Berl) 22 : 271, 1971（J058468）</p> <p>63) Bergman J., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 251 : 150, 1989（J058469）</p> <p>64) Griffiths R. R., et al. : Psychopharmacologia 43 : 81, 1975（J058470）</p> <p>65) Huang J. T., et al. : Pharmacol. Biochem. Behav. 2 : 669, 1974（J058471）</p>
2. その他の参考文献	該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

コンサータ[®]錠は、2013年10月現在、「注意欠陥/多動性障害(AD/HD)」の治療薬として、世界の91の国と地域で承認されており、成人期のAD/HDに対する適応については世界の39の国と地域で承認されている。

外国における承認取得状況（2013年10月現在）

国及び地域	承認年月			小児 AD/HD	成人 AD/HD	国及び地域	承認年月			小児 AD/HD	成人 AD/HD
	18mg	27mg	36mg				18mg	27mg	36mg		
アルバニア	2005年10月	—	2005年10月	○	×	クウェート	2003年10月	—	2003年10月	○	×
アルゼンチン	2002年8月	2005年3月	2002年8月	○	○	ラトビア	2008年5月	—	2008年5月	○	×
アルバ	2003年2月	—	2003年2月	○	○	レバノン	2003年10月	2010年3月	2003年10月	○	○
オーストラリア	2003年9月	2006年8月	2003年9月	○	○	リヒテンシュタイン	2003年7月	2007年4月	2003年7月	○	×
オーストリア	2003年1月	2008年9月	2003年1月	○	×	リトアニア	2008年6月	—	2008年6月	○	×
バハマ	Not required	—	Not required	○	×	ルクセンブルグ	2002年11月	2008年12月	2002年11月	○	×
バーレーン	2003年12月	—	2003年12月	○	×	マレーシア	2005年7月	2008年6月	2005年7月	○	○
バルバドス	Not required	—	—	○	×	マルタ	2008年4月	—	2008年4月	○	×
ベラルーシ	2009年6月	—	2009年6月	○	×	メキシコ	2002年3月	2002年3月	2002年3月	○	○
ベルギー	2002年12月	2008年10月	2002年12月	○	×	オランダ	2002年11月	2008年6月	2002年11月	○	×
バミューダ	Not required	—	Not required	○	×	ニュージーランド	2003年8月	2007年11月	2003年8月	○	○
ボリビア	2004年8月	—	2004年8月	○	○	ニカラグア	2004年9月	2005年1月	—	○	○
ブラジル	2002年8月	2005年8月	2002年8月	○	○	ノルウェー	2002年11月	2008年12月	2002年11月	○	×
ブルネイ	Not required	—	—	○	×	オマーン	2004年8月	—	2004年8月	○	×
ブルガリア	2006年8月	—	2006年8月	○	×	パキスタン	2005年9月	—	2005年9月	○	×
カナダ	2003年6月	2004年6月	2003年6月	○	○	パナマ	2003年4月	2005年2月	2003年8月	○	○
チリ	2003年9月	2007年8月	2003年9月	○	○	パラグアイ	2007年3月	—	2007年3月	○	○
コロンビア	2002年9月	—	2002年9月	○	○	中国	2005年1月	—	2005年1月	○	×
コスタリカ	2003年6月	2003年6月	2004年11月	○	○	ペルー	2007年5月	—	2007年5月	○	○
クアチア	2006年10月	—	2006年10月	○	×	フィリピン	2002年10月	2005年4月	2002年10月	○	○
キュラソー	2002年12月	2004年11月	2002年12月	○	○	ポーランド	2004年4月	—	2004年4月	○	×
キプロス	2007年1月	—	2007年2月	○	×	ポルトガル	2002年12月	2010年5月	2002年12月	○	×
チェコ	2008年7月	—	2008年7月	○	×	カタール	2004年10月	—	2004年10月	○	×
デンマーク	2008年3月	—	2008年3月	○	×	ルーマニア	2006年8月	—	2006年8月	○	×
ドミニカ共和国	2004年1月	2004年1月	2004年1月	○	○	サウジアラビア	2005年12月	—	2005年12月	○	○
エクアドル	2005年3月	2011年3月	2005年3月	○	○	セルビア	2006年5月	—	2006年5月	○	×
エジプト	2009年3月	—	2009年3月	○	×	シンガポール	2002年10月	2003年9月	2002年10月	○	○
エルサルバドル	2004年6月	—	2004年6月	○	○	スロバキア	2008年4月	—	2008年4月	○	×
エストニア	2008年5月	—	2008年5月	○	×	スロベニア	2008年5月	—	2008年5月	○	×
フィンランド	2002年12月	2008年6月	2002年12月	○	×	南アフリカ	2004年5月	2009年12月	2004年5月	○	○
フランス	2003年3月	2008年8月	2003年3月	○	×	スペイン	2003年1月	2008年7月	2003年1月	○	×
ドイツ	2002年11月	2008年8月	2002年11月	○	×	スウェーデン	2002年11月	2008年6月	2002年11月	○	×
ギリシャ	2003年2月	2009年10月	2003年2月	○	×	スイス	2003年7月	2007年4月	2003年7月	○	○
グアテマラ	2002年11月	2004年7月	2002年11月	○	○	台湾	2003年5月	2004年5月	2003年12月	○	×
ホンジュラス	2003年5月	2005年1月	2003年6月	○	○	タイ	2003年6月	2008年8月	2003年6月	○	×
香港	2007年11月	2004年7月	2002年11月	○	○	トリニダード・トバゴ	2003年2月	2006年1月	2003年2月	○	○
アイスランド	2002年9月	2008年6月	2002年9月	○	×	トルコ	2004年12月	2008年1月	2004年12月	○	○
インド	2004年12月	—	2004年12月	○	×	ウクライナ	2007年8月	—	2007年8月	○	×
インドネシア	2003年12月	—	2003年12月	○	×	アラブ首長国連邦	2004年1月	—	2004年1月	○	×
アイルランド	2002年11月	2008年8月	2002年11月	○	×	イギリス	2002年2月	2007年3月	2002年2月	○	×
イスラエル	2002年11月	2006年6月	2002年11月	○	○	アメリカ	2000年8月	2002年4月	2000年8月	○	○
ジャマイカ	2002年12月	2004年6月	2003年12月	○	○	ウルグアイ	2003年5月	2010年3月	2003年5月	○	○
日本	2007年10月	2007年10月	—	○	×	ベネズエラ	2004年7月	—	2004年7月	○	○
ヨルダン	2006年1月	2009年6月	2006年1月	○	○	ベトナム	2013年1月	2013年1月	—	○	○
カザフスタン	2006年11月	—	2006年11月	○	×	イエメン	2007年8月	—	2007年8月	○	×
韓国	2002年11月	2005年5月	2004年3月	○	○						

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

注意欠陥/多動性障害（AD/HD）

【用法・用量】

18歳未満の患者：

通常、18歳未満の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として18mgを初回用量、18～45mgを維持用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は54mgを超えないこと。

18歳以上の患者：

通常、18歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として18mgを初回用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は72mgを超えないこと。

国名	米国																						
販売名	CONCERTA®																						
剤形	徐放錠																						
含量	18mg、27mg、36mg、54mg/錠																						
効能・効果	6歳以上の小児、青年及び、65歳までの成人における注意欠陥/多動性障害(ADHD)																						
用法・用量	<p><メチルフェニデートを初めて服用する患者> 現在メチルフェニデートを服用していない患者、もしくはメチルフェニデート以外の中枢神経刺激薬を服用している患者に CONCERTA®を投与する場合の推奨開始用量は、小児及び青年の場合は18mg、1日1回、成人の場合は18mg又は36mg、1日1回である。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の年齢</th> <th>推奨開始用量</th> <th>用量範囲</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小児：6～12歳</td> <td>18mg/日</td> <td>18mg～54mg/日</td> </tr> <tr> <td>青年：13～17歳</td> <td>18mg/日</td> <td>18mg～72mg/日(2mg/kg/日を超えない)</td> </tr> <tr> <td>成人：18～65歳</td> <td>18mg/日又は36mg/日</td> <td>18mg～72mg/日</td> </tr> </tbody> </table> <p><現在メチルフェニデートを服用している患者> 現在メチルフェニデートを1日2回又は3回、10～60mg/日の用量で服用している患者に対する CONCERTA®の推奨用量を下表に示した。推奨用量は、現在の用法及び臨床的な判断に基づいている。換算用量として72mg/日を超えてはならない。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>以前のメチルフェニデートの1日用量</th> <th>CONCERTA®推奨開始用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>メチルフェニデート 5mg、1日2回又は3回</td> <td>18mg、毎日午前中</td> </tr> <tr> <td>メチルフェニデート 10mg、1日2回又は3回</td> <td>36mg、毎日午前中</td> </tr> <tr> <td>メチルフェニデート 15mg、1日2回又は3回</td> <td>54mg、毎日午前中</td> </tr> <tr> <td>メチルフェニデート 20mg、1日2回又は3回</td> <td>72mg、毎日午前中</td> </tr> </tbody> </table> <p>その他のメチルフェニデート療法：開始用量の選択に際しては、臨床的な判断が必要である。</p> <p><用量漸増> 低用量で最適な効果が得られない患者には、1週間の間隔をあけて18mgずつ増量を行う。小児では54mg及び青年では72mgを超える1日用量の検討は行われていないため、推奨しない。成人では72mgを超える1日用量は推奨しない。</p> <p>27mgの含量は、18mgと36mgの間の用量を処方したい医師のために用意してある。</p> <p><維持/長期療法> ADHD患者に CONCERTA®をどの位の期間投与すべきかという点に関しては、対照試験から十分な証拠は得られていない。しかし、ADHDの薬物治療が長期間にわたる必要があるということに関しては、一般に合意されている。</p> <p>7週間を超える長期投与時の CONCERTA®の有効性については、対照試験による体系的な評価は行われていない。ADHD患者に CONCERTA®を長期間使用することを決めた医師は、薬物治療を行っていない時の患者の機能を評価するため、個々の患者について定期的に休薬期間を設けて本剤の長期間の有効性について再評価する必要がある。本剤を一時的又は永続的に中止しても、改善が持続する可能性がある。</p> <p style="text-align: right;">2013年6月改訂</p>	患者の年齢	推奨開始用量	用量範囲	小児：6～12歳	18mg/日	18mg～54mg/日	青年：13～17歳	18mg/日	18mg～72mg/日(2mg/kg/日を超えない)	成人：18～65歳	18mg/日又は36mg/日	18mg～72mg/日	以前のメチルフェニデートの1日用量	CONCERTA®推奨開始用量	メチルフェニデート 5mg、1日2回又は3回	18mg、毎日午前中	メチルフェニデート 10mg、1日2回又は3回	36mg、毎日午前中	メチルフェニデート 15mg、1日2回又は3回	54mg、毎日午前中	メチルフェニデート 20mg、1日2回又は3回	72mg、毎日午前中
患者の年齢	推奨開始用量	用量範囲																					
小児：6～12歳	18mg/日	18mg～54mg/日																					
青年：13～17歳	18mg/日	18mg～72mg/日(2mg/kg/日を超えない)																					
成人：18～65歳	18mg/日又は36mg/日	18mg～72mg/日																					
以前のメチルフェニデートの1日用量	CONCERTA®推奨開始用量																						
メチルフェニデート 5mg、1日2回又は3回	18mg、毎日午前中																						
メチルフェニデート 10mg、1日2回又は3回	36mg、毎日午前中																						
メチルフェニデート 15mg、1日2回又は3回	54mg、毎日午前中																						
メチルフェニデート 20mg、1日2回又は3回	72mg、毎日午前中																						

地 域	欧州								
販売名	Concerta XL								
剤形	徐放錠								
含量	18mg、27mg、36mg/錠								
効能・効果	6歳以上の小児における注意欠陥/多動性障害（ADHD）								
用法・用量	<p>小児、及び/又は青年における行動障害の専門家の監督の下で、投与を開始しなければならない。</p> <p><メチルフェニデートを初めて服用する患者> Concerta XLは、ADHDを有するすべての患児に適応という訳ではない。メチルフェニデートを初めて服用する患者の治療には、低用量の短時間作用型メチルフェニデート製剤で十分と考えられる場合がある。メチルフェニデートが不必要に高用量とならないよう、担当医師による慎重な用量漸増が必要である。現在メチルフェニデートを服用していない患者、もしくはメチルフェニデート以外の中枢神経刺激薬を使用している患者に Concerta XL を投与する場合の推奨開始用量は、1日1回18mgである。</p> <p><現在メチルフェニデートを服用している患者> 現在メチルフェニデートを1日3回、15～45mg/日の用量で服用している患者に対する Concerta XL の推奨用量を下表に示す。推奨用量は、現在の用法・用量及び臨床的な判断に基づいている。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>以前のメチルフェニデートの1日用量</th> <th>Concerta XL 推奨用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>メチルフェニデート 5mg、1日3回</td> <td>18mg、1日1回</td> </tr> <tr> <td>メチルフェニデート 10mg、1日3回</td> <td>36mg、1日1回</td> </tr> <tr> <td>メチルフェニデート 15mg、1日3回</td> <td>54mg、1日1回</td> </tr> </tbody> </table> <p>適切な用量調整後に1カ月間を超えて投与しても改善が認められない場合には、投与を中止すること。</p> <p><用量漸増> Concerta XL の投与開始時には、慎重な用量漸増が必要である。用量漸増は可能な限り最低用量から開始すること。27mgの含量は、18mgと36mgの間の用量を処方したい医師のために用意されている。</p> <p>本剤の他の含量及び他のメチルフェニデート含有製剤を使用してもよい。</p> <p>用量は18mgずつ調節する。通常、用量調節は、約1週間の間隔をおいて行う。</p> <p>Concerta XL の最高1日用量は、54mgである。</p> <p><小児及び青年における長期（12ヵ月超）投与> 長期投与時のメチルフェニデートの安全性及び有効性について、対照試験による体系的な評価は行われていない。メチルフェニデートの投与は無期限であってはならず、また、無期限である必要もない。通常、メチルフェニデートの投与は思春期の間又は後に中止する。ADHDを有する小児又は青年にメチルフェニデートを長期（12ヵ月超）投与することを決めた医師は、薬物治療を行っていないときの患者の機能を評価するため、休薬期間を設けて、個々の患者について本剤の長期の有用性を定期的に再評価すること。少なくとも年1回（なるべく学校が休みの間に）メチルフェニデートの投与を中断して、患児の状態を評価することが推奨される。本剤を一時的又は永続的に中止しても、改善が持続する可能性がある。</p> <p style="text-align: right;">2013年2月改訂</p>	以前のメチルフェニデートの1日用量	Concerta XL 推奨用量	メチルフェニデート 5mg、1日3回	18mg、1日1回	メチルフェニデート 10mg、1日3回	36mg、1日1回	メチルフェニデート 15mg、1日3回	54mg、1日1回
以前のメチルフェニデートの1日用量	Concerta XL 推奨用量								
メチルフェニデート 5mg、1日3回	18mg、1日1回								
メチルフェニデート 10mg、1日3回	36mg、1日1回								
メチルフェニデート 15mg、1日3回	54mg、1日1回								

なお、本邦における用法・用量は以下のとおりである。

【用法・用量】

18歳未満の患者：

通常、18歳未満の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として18mgを初回用量、18～45mgを維持用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は54mgを超えないこと。

18歳以上の患者：

通常、18歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として18mgを初回用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は72mgを超えないこと。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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、最大推奨用量の約 100 倍に相当する 200mg/kg/ 日の投与により催奇形性が報告されている。]
- 2) 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。]

	分類
FDA Pregnancy Category	Category C (2013年11月)
オーストラリア分類 (The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)	Category B2(2013年11月)

参考: FDA Pregnancy Categories

Category C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
------------	--

CHEMM<<http://chemm.nlm.nih.gov/pregnancycategories.htm>> (2013/8/27アクセス)

参考: The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy

Category B2	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.
-------------	--

TGA<<http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>> (2013/8/27アクセス)

XIII. 備考

その他の関連資料
該当資料なし

