

コンサータの流通管理について  
(ヤンセンファーマ (株) 提出資料)

(別冊) 流通適正管理策 (案) 参考資料

※ 別冊の参考資料は、大部のため、ヤンセンファーマ株式会社のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

掲載先 : <http://www.janssen.co.jp/concerta/Concerta.htm>

# コンサータ錠適正流通管理策(案)

## 1 目的

本剤の適正使用に資するため、AD/HD の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に理解している医師のもとのみで本剤が使用されるよう適正な流通管理を行う。

## 2 概要

- 関係学会等の有識者からなる第三者委員会を設置
- 上記第三者委員会で、医師、医療機関、薬局ごとに適正使用がなされるか否かを検討し、リスト化
- 納入は上記リストに掲載されている医療機関及び薬局に限定
- 保険薬局は、上記リストに掲載された医師の処方箋にのみ調剤を行い、リストに掲載されていない場合は調剤せずに当社に連絡

## 3 具体的対応

### 3.1 有識者からなる第三者委員会の設置

- ・ 承認後、市販開始までに、関連学会(日本小児科学会・日本精神神経学会・日本児童青年精神医学会・日本小児精神神経学会・日本小児神経学会・日本小児心身医学会・日本薬剤師会等)の有識者及び弁護士等からなる第三者委員会を組織し、次に示す役割を担う。

#### 3.1.1 第三者委員会の役割

- ・ AD/HD 診療に対する専門性を有し、本剤を適正に使用することができる医師の基準(下記基準案参照)の設定と必要に応じた基準の見直し
- ・ 基準に基づいた医師リストの作成
- ・ 定期的なチェック(医師リストからの削除を含む維持管理)
- ・ 保険薬局の基準設定(見直しを含む)、そのリスト化及び定期的なチェック(リストからの削除を含む)

#### 【コンサータ取扱い医師基準案】(別添 1)

「厚生労働省 子どもの心の診療医の養成に関する検討会」の報告書に示された診療医養成方針を参考に、処方可能医師については、以下の A 及び B の基準を設定し、それらの基準を共に満たした医師のリスト化を行う。

#### A. 下記(1)か(2)のどちらか

- (1) 日本小児科学会専門医または日本精神神経学会専門家であり、かつ関連学会(日本児童青年精神医学会・日本小児精神神経学会・日本小児神経学会・日本小児心身医学会)の学会員であること。
- (2) 本剤の治験において使用経験を有する医師であること。

#### B. 下記(1)か(2)のどちらか

- (1) 上記関連学会主催の講習会等において本剤の適正使用に関する研修(薬物依存に関する内容を含む)を受け、その内容を理解したことを証する旨の署名を行った医師であること。
- (2) 本剤の適正使用に関する所定の教育を受けた弊社の医薬情報担当者から本剤の適正使用に関する研修(薬物依存に関する内容を含む)を受け、その内容を理解したことを証する旨の署名を行った医師であること。

#### 【コンサータ取扱い薬局リスト化案】

本剤を調剤する可能性のある保険薬局リストを作成する。なお、本リストを更新する際のフローを別添 2 に示す。

- 発売前のリストの作成方法
  - ✓ 医師リストに掲載されている医師が勤務する地域毎の主要医療機関リストを作成する。
  - ✓ 主要医療機関勤務医からの発行処方せんが主に調剤されている保険薬局を調査し、調剤する可能性のある保険薬局としてリスト化する。
  - ✓ リスト化された保険薬局に対して、本剤の調剤時の確認とその対応を説明の上、その内容を理解し適正に対応することを証する署名を管理薬剤師が行った保険薬局に掲載したリストを作成する。
- リストの更新方法
  - ✓ 第三者委員会が新たな処方医師を承認し、その医師の勤務する医療機関が追加された場合に、主に調剤されている保険薬局を調査し、上記と同様の手順により保険薬局をリストに追加する。
  - ✓ 本薬局リストに関しても第三者委員会で定期的にチェックする。

### 3.2 販売の限定(別添 3-1、別添 3-2)

- 医薬品卸業者による納入管理(別添 3-1 参照)

医療機関からの発注に対し、医薬品卸業者は弊社へ FAX 連絡を行う。弊社は発注元が医師リストに掲載されている医師が勤務する医療機関であることを確認し、医薬品卸業者に対して、納入の可否通知を行う。医薬品卸業者は弊社からの納入可通知医療機関へのみ、納入を行う。
- 異常発注の監視(別添 3-2 参照)

病院規模、過去の診療実績、月次納入実績等のモニタリングから異常発注と想定された場合には、医薬情報担当者等が迅速に当該医療機関を訪問し、内容確認の上、訪問記録を作成する。同時に訪問記録を保管し、迅速に本社統括管理者へ連絡し、対応を検討する。
- 本社統括管理者あるいは営業支店長等は明らかな異常発注先に対しては、納入を停止する。
- 異常発注の状況とその対応について、弊社は定期的に公表する。

### 3.3 保険薬局における調剤時の確認と対応(別添 4 参照)

- 調剤時の確認方法
  - ✓ 処方せんを受けた保険薬局は弊社 **Web Page** (又はコールセンター) にアクセスし、処方せん発行医師が医師リストに掲載されているかどうか検索し確認をする。なお、検索結果は自動的に **log** として記録され、薬局より連絡がない場合も、弊社内コンピューター上で管理することが可能となる。
  - ✓ 処方せん発行医師が医師リストに掲載されている場合は、そのまま調剤し患者に提供する。
- 処方せん発行医師がリストに掲載されていない場合の対応
  - ✓ 処方せん発行医師が医師リストに掲載されていない場合は、調剤せず、速やかに弊社に連絡する。
  - ✓ 薬局より医師リストに掲載されていない医師からの処方せんを受理したとの連絡を受けた場合は、弊社医薬情報担当者は処方せん発行医師に本剤の流通管理方法について説明を行うとともに、医師リストへの掲載の希望がある場合であって、かつ上記の基準を満足する場合は、第三者委員会に協議を依頼する。
  - ✓ 調剤不可の状況とその対応について、弊社から定期的に公表する。

### 3.4 今後のスケジュール

以下のスケジュールを予定している。

#### 3.4.1 有識者からなる第三者委員会の設置

関係学会と協働し、承認後速やかに市販開始までに設置する。

#### 3.4.2 医師、医療機関、薬局のリスト化及び検索システムの構築

第三者委員会の審査の下に発売時までに、医師、医療機関及び薬局をリスト化するとともに、弊社 **Web Page** にて医師リストの検索可能なシステムを構築する。

#### 3.4.3 販売の限定

承認取得後速やかに医薬品卸業者と協働し、発売時までに納入管理及び異常発注を監視する手順を定める。

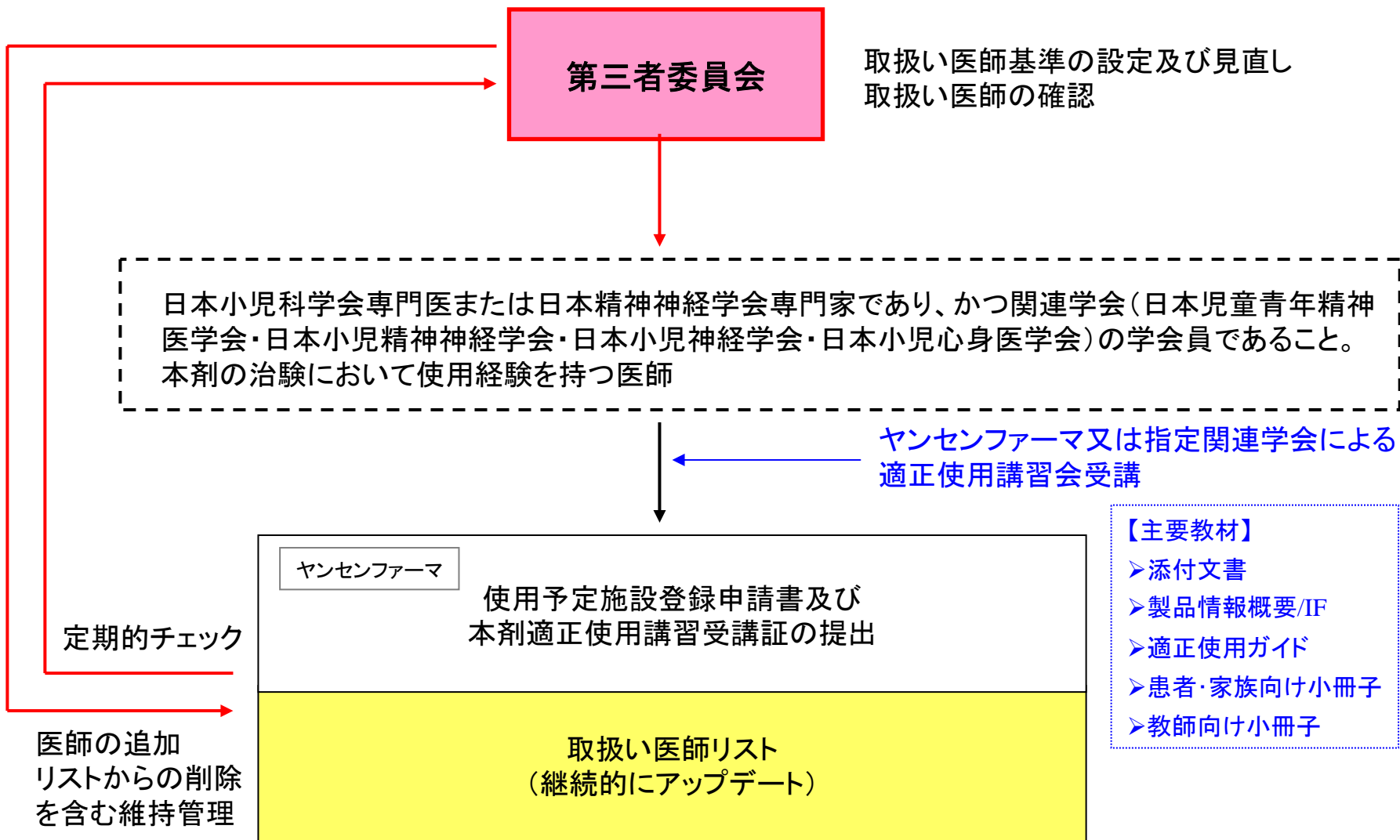
#### 3.4.4 保険薬局における調剤時の確認

承認取得後速やかに日本薬剤師会または日本病院薬剤師会等と協働し、発売時までに処方せん発行医師の確認方法及び処方せん発行医師が医師リストに掲載されていない場合の対応について説明を行うとともに、理解を求める。

以上

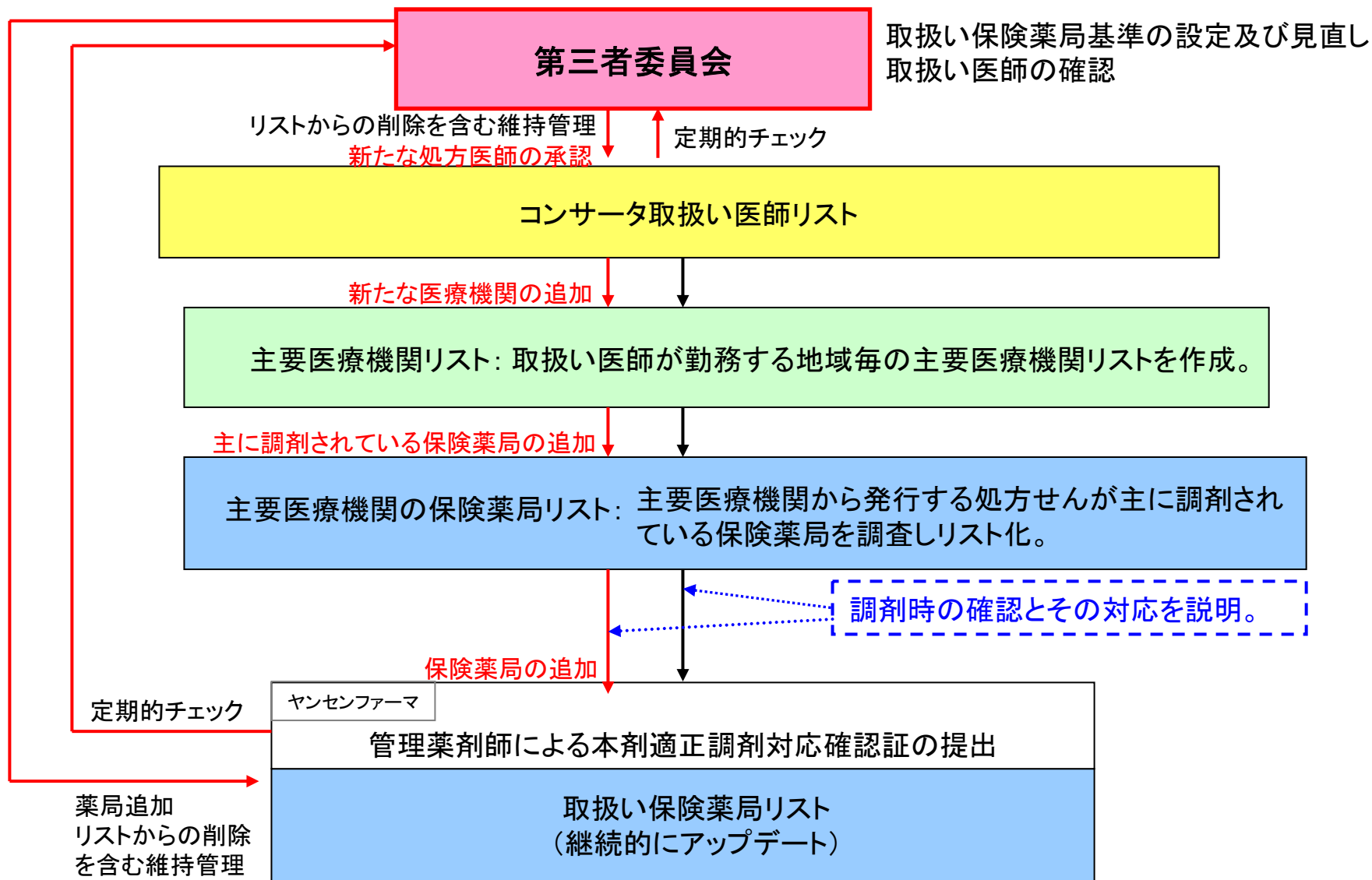
# コンサータ取扱い医師基準案

別添1



# コンサータ取扱い薬局リスト化案

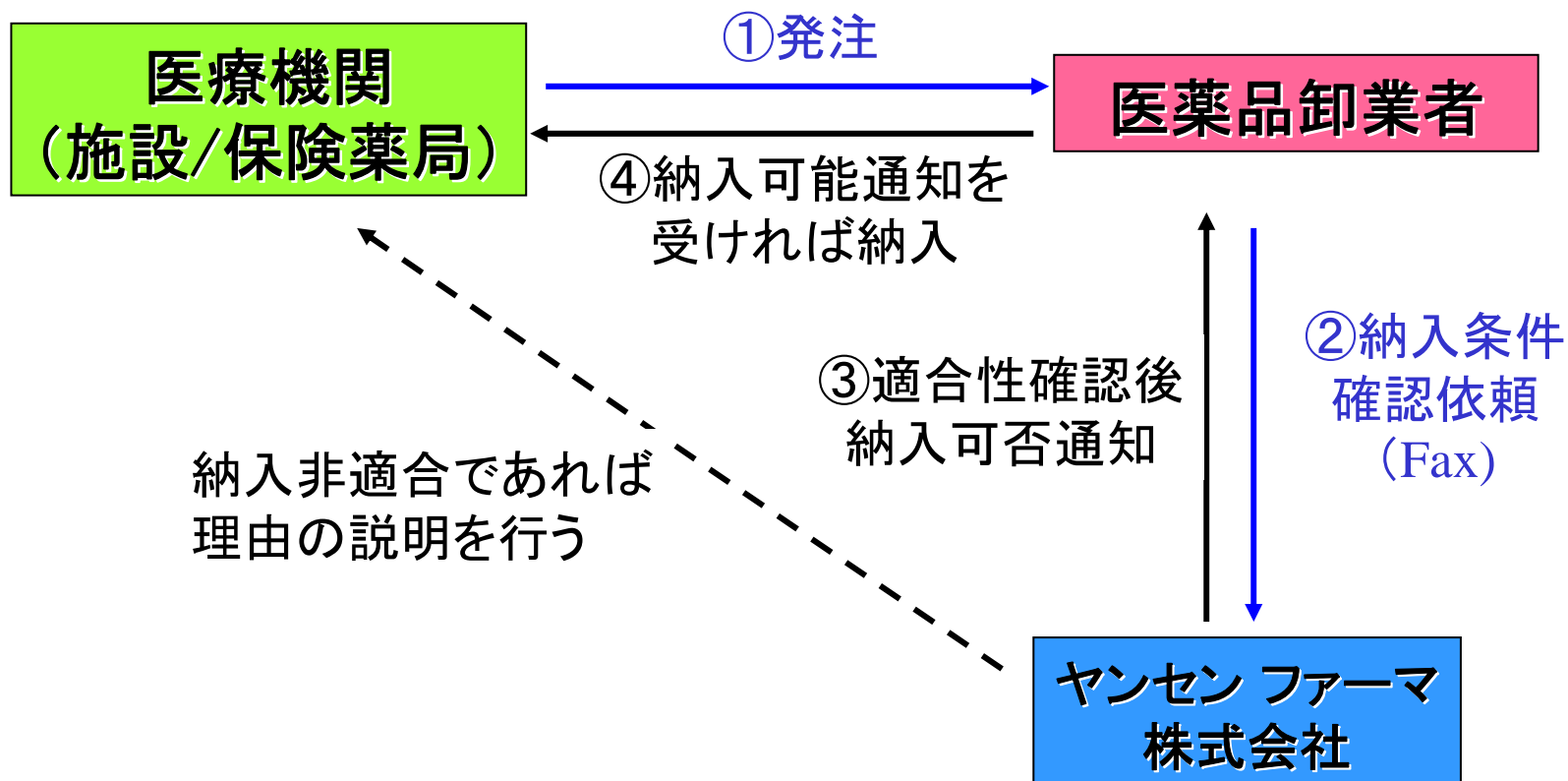
別添2



# 販売の限定

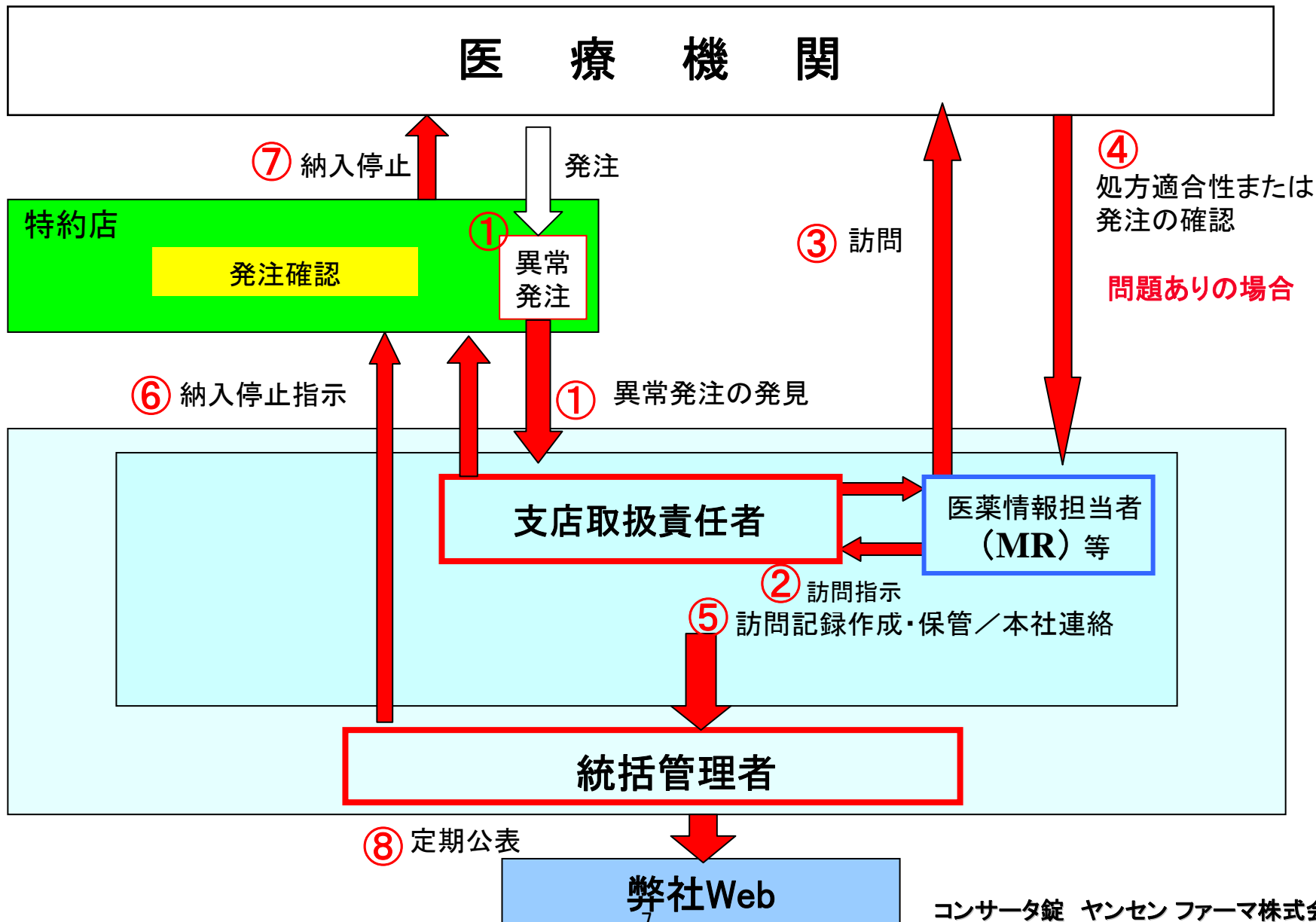
別添3-1

## 医薬品卸業者による納入管理



# 販売の限定 異常発注の監視

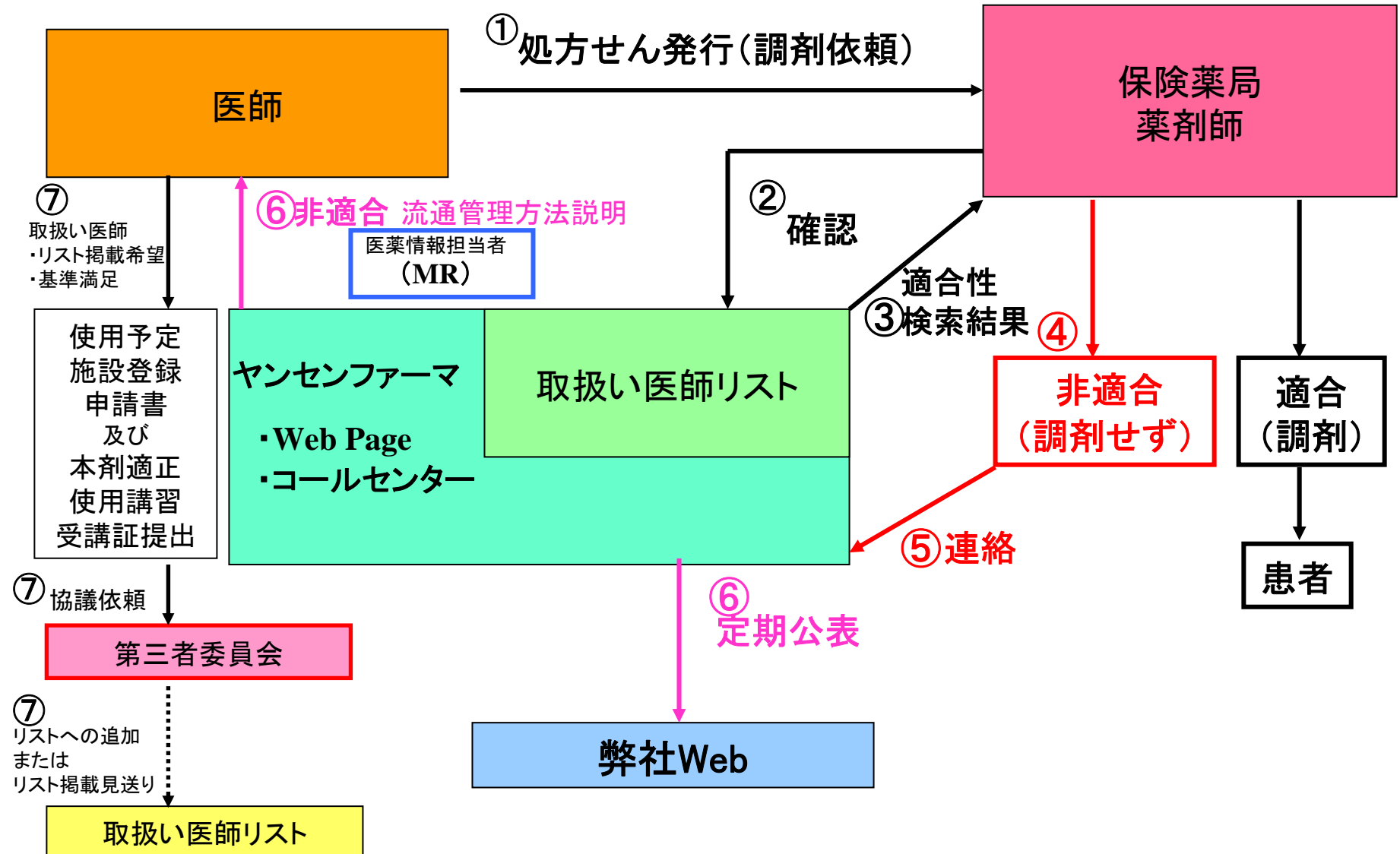
別添3-2





# 保険薬局における調剤時の確認と対応

別添4



# リストの適合性と流通

(参考)

医師	薬局	流通
適	適	処方箋にしたがって調剤
適	不適	薬局に本剤が納入されないため調剤不可能
不適	適	薬剤師がリスト収載医師でないことを確認した後、調剤せず
不適	不適	薬局に本剤が納入されていないため調剤不可能

薬局	卸業者	流通
適	—	卸業者が取扱い薬局であることをあらかじめ確認して納入
不適	—	卸業者が取扱い薬局でないことを確認し、納入せず

貯 法: 室温保存  
 使用期限: 24ヵ月(包装に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号  
 871179

## 中枢神経刺激剤

劇薬  
 向精神薬  
 指定医薬品  
 処方せん医薬品\*

# コンサータ<sup>®</sup>錠 18mg(案)

# コンサータ<sup>®</sup>錠 27mg

	18mg錠	27mg錠
承認番号		
薬価収載	年月	年月
販売開始	年月	年月
国際誕生	2000年8月	

Concerta<sup>®</sup> Tablets

塩酸メチルフェニデート徐放錠

\*注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

## 【警告】

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、本剤のリスク等についても十分に理解している医師のもののみで行うこと。

## 【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]

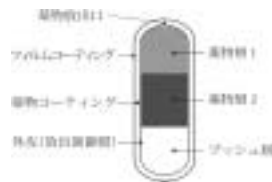
## 【組成・性状】

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、塩酸メチルフェニデートの放出制御型の徐放錠である。

販売名	コンサータ錠 18mg	コンサータ錠 27mg
成分・含量 (1錠中)	塩酸メチルフェニデート 18mg含有	塩酸メチルフェニデート 27mg含有
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ルエチル、三酸化鉄 <sup>注</sup> 、リン酸、カルナウバロウ	
色・剤形	黄色の錠剤	灰色の錠剤
外形	 長さ: 12mm 直径: 5.3mm	 長さ: 12mm 直径: 5.3mm
識別記号	alza 18	alza 27

注) コンサータ錠 27mg にのみ添加

## 錠剤断面図



## 【効能・効果】

小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)

## 【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 1) 6歳未満の幼児、13歳以上の小児及び成人における有効性及び安全性は確立していない。[「臨床成績」の項参照]
- 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<sup>®</sup>)等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合のみ投与すること。

\*: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

## 【用法・用量】

通常、小児には塩酸メチルフェニデートとして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。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 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。
- 2) 初回用量  
本剤投与前に他の塩酸メチルフェニデート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18~45mgの範囲で決定する。ただし、本剤若しくは他の塩酸メチルフェニデート製剤の服用を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。
- 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錠と27mg錠の2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。

## 【使用上の注意】

## 1. 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)]

## 2. 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<sup>1-4)</sup>。中枢神経刺激剤の小児の成長への影響は確立していないが、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]
- 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) めまいが発現するおそれがあるため、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。
- 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。

3. 相互作用

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 塩酸セレギリン (エフビー)	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。

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 マレイン酸フルボキサミン 塩酸パロキセチン 塩酸セルトラリン	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。
クロニジン	塩酸メチルフェニデート製剤との併用により、突然死の報告がある <sup>5)</sup> 。[「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。

4. 副作用

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%）470件に認められた。その主なものは、食欲不振72例（33.3%）、初期不眠症29例（13.4%）、体重減少26例（12.0%）、食欲減退19例（8.8%）、頭痛18例（8.3%）、不眠症13例（6.0%）、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。

1) 重大な副作用

- (1) 剥脱性皮膚炎（頻度不明）：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。

2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症		鼻咽喉炎、鼻炎、胃腸炎、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	
血液障害			白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症、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	食欲不振、食欲減退	体重増加不良、食欲亢進	
精神障害	初期不眠症、不眠症、チック	気分変動、神経過敏、無感情、抑うつ気分、抜毛、早朝覚醒、中期不眠症、睡眠障害	攻撃性、不安、感情不安定、うつ病、気分動揺、怒り、激越、過覚醒、涙ぐむ、錯乱状態、失見当識、幻覚、幻聴、幻視、躁病、落ち着きのなさ
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、自律神経失調、ジスキネジー、鎮静、緊張性頭痛	傾眠、精神運動亢進、振戦、痙攣、大発作痙攣
眼障害		アレルギー性結膜炎、近視、眼そう痒症、結膜充血	霧視、複視、散瞳、視覚障害
耳障害		耳痛	
心臓障害		上室性期外収縮、徐脈	頻脈、動悸、狭心症、期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮
血管障害		血圧変動	高血圧、レイノー現象
呼吸器障害		咳嗽、アレルギー性鼻炎、喘息、上気道の炎症、咽頭紅斑、鼻漏	咽喉頭疼痛、呼吸困難
胃腸障害	腹痛、悪心	嘔吐、下痢、胃不快感、上腹部痛、異常便、便秘、口内炎、歯肉腫脹	
皮膚障害		発疹、蕁麻疹、湿疹、アトピー性皮膚炎、そう痒症、接触性皮膚炎	脱毛症、斑状皮疹、紅斑、多汗症
筋骨格系障害		関節痛、四肢痛	筋痛、筋攣縮
生殖系障害		精巣上体炎、陰茎癒着	
全身障害	発熱	易刺激性、倦怠感	疲労、胸痛、胸部不快感、異常高熱

	5%以上	5%未満	頻度不明
<b>臨床検査</b>	体重減少	血圧上昇、最低血圧上昇、脈拍異常、QT延長、QTc延長、異常Q波、白血球数減少、好中球数減少、好酸球数増加、血中アミラーゼ増加、CK(CPK)増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、肝機能異常、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、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇、血小板数減少、白血球数異常
<b>傷害、中毒</b>		足骨折、手骨折	

**5. 高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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。]

**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。[動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が認められている。]

**7. 小児等への投与**

- 1) 低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児、並びに国内では13歳以上の小児に対する安全性は確立していない。[6歳未満の患者及び国内では13歳以上の患者を対象とした試験は、実施されていない。]
- 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<sup>1-4)</sup>。[「重要な基本的注意」の項参照]

**8. 過量投与**

徴候、症状：

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。

嘔吐、激越、振戦、反射亢進、筋攣縮、痙攣（昏睡を続発することがある）、多幸感、錯乱、幻覚、せん妄、発汗、潮紅、頭痛、高熱、頻脈、心悸亢進、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜乾燥

処置：

症状に応じた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。

**9. 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、噛んだり、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。

**10. その他の注意**

- 1) 因果関係は確立していないが、塩酸メチルフェニデート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<sup>5)</sup>。クロニジン等の中枢神経系に作用する<sub>2</sub>作動薬と併用した際のメチルフェニデートの安全性については、体系的な評価が行われていない<sup>6)</sup>。
- 2) 塩酸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。B6C3F<sub>1</sub>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<sup>7)</sup>。

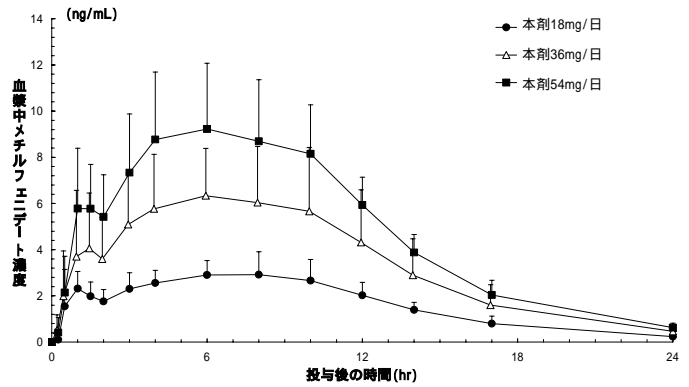
- 3) 塩酸メチルフェニデートは、*Salmonella typhimurium*を用いたAmes試験では突然変異誘発性は認められなかった。チャイニーズハムスターの培養卵細胞を用いた試験では姉妹染色分体変換と染色体異常の増加がみられ、弱い染色体異常誘発性が認められている<sup>7)</sup>。

**【薬物動態】**

**1. 血漿中濃度**

健康成人男性に本剤18、36及び54mg/日を単回経口投与したときの血漿中メチルフェニデート濃度は、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。血漿中メチルフェニデートのほとんどは*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<sub>max</sub>を示し、約4時間のt<sub>1/2</sub>で消失し、本剤18~54mg/日の用量範囲内で線形性を示した。

また、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の血漿中メチルフェニデート濃度は1日目と4日目で類似しており、本剤の反復投与による蓄積性は認められなかった。また、メチルフェニデートから主代謝物-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<sup>8)</sup>。



健康成人男性に本剤18、36及び54mg/日を単回経口投与したときのメチルフェニデートの血漿中濃度推移 [平均値±S.D.、(n=6)]

健康成人男性に本剤18mg/日を反復経口投与したときのメチルフェニデート及びPPAの薬物動態パラメータ [平均値±S.D.、(n=6)]

対象	試験日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC比	蓄積率
メチルフェニデート	1日目	3.12±0.58	8.7±2.1	42.6±7.0	4.3±0.2	-	-
	4日目	3.97±1.21	8.0±2.5	46.5±9.6 <sup>9)</sup>	4.1±0.4	-	1.09±0.09
PPA	1日目	92.9±9.81	9.0±1.7	1797.1±354.2	8.8±1.5	0.025±0.007	-
	4日目	106.1±16.5	9.0±2.8	1772.3±319.4 <sup>9)</sup>	9.0±0.7	0.027±0.009	0.99±0.07

AUC比：メチルフェニデートのAUC / PPAのAUC

蓄積率：4日目のAUC / 1日目のAUC

注) AUC(0-24)

AD/HD患者を対象に本剤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及びPPAの各血漿中濃度は健康成人よりも高値を示すが、用量に比例した増加を示した<sup>9)</sup>。

**食事による影響(外国人)：**外国人AD/HD患者を対象に、本剤を高脂肪食後、普通食後及び空腹時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<sup>10)</sup>。

**2. 分布<sup>11)</sup>**

ヒト血漿蛋白結合率：メチルフェニデート 約15~16% (*in vitro*, 平衡透析法)

**3. 代謝**

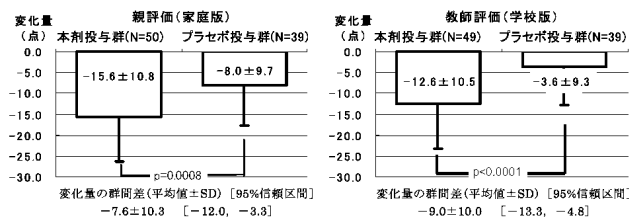
ヒトにおいて、メチルフェニデートはエステラーゼにより脱エステル化され、薬理的活性をほとんど有さないPPAに代謝される。健康成人並びにAD/HD患者に本剤を経口投与したとき、血漿中に認められるメチルフェニデートは*d*-異性体であり、*l*-異性体はほとんどが定量下限未満であることから、代謝における立体選択性が示唆される<sup>8), 9)</sup>。

**4. 排泄**

健康成人男性に本剤を単回(18、36及び54mg/日)及び反復(18mg/日、4日間)経口投与したときのメチルフェニデート及びPPA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<sup>8)</sup>。

## 【臨床成績】

国内で DSM- 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<sup>12)</sup>。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±SD）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<sup>13)</sup>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±SD）は、親評価では投与 6 カ月後-17.7±11.3、12 カ月後-17.9±12.5、18 カ月後-19.8±12.6、教師評価では投与 6 カ月後-15.3±12.7、12 カ月後-13.0±14.5（18 カ月後は実施せず）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 カ月後、12 カ月後及び 18 カ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 カ月後	88	-17.7±11.3	[-20.1, -15.3]
	投与 12 カ月後	80	-17.9±12.5	[-20.7, -15.1]
	投与 18 カ月後	49	-19.8±12.6	[-23.4, -16.2]
教師評価	投与 6 カ月後	50	-15.3±12.7	[-18.9, -11.7]
	投与 12 カ月後	58	-13.0±14.5	[-16.8, -9.2]

## 【薬効薬理】

1. AD/HD モデルに対する作用（ラット）<sup>14)</sup>

AD/HD のモデル動物である幼若期の脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットに塩酸メチルフェニデート 0.01～0.1mg/kg を単回腹腔内投与したところ、多動性の指標となる新奇環境における自発運動量の減少が認められた。また、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ところ、0.01～1mg/kg において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。

2. 作用機序<sup>15)</sup>

メチルフェニデートは、ドパミン及びノルエピネフ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エピネフ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。

3. 光学異性体の薬理活性<sup>16)</sup>

メチルフェニデートは、*d*-体と *l*-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 *l*-体は *d*-体よりも約 12 倍強い結合能を示した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

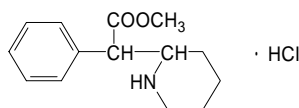
一般名：塩酸メチルフェニデート（Methylphenidate Hydrochloride）

化学名：Methyl -phenyl-2-piperidineacetate hydrochloride

分子式： $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$

分子量：269.77

化学構造式：



性状：白色～ほとんど白色の粉末。

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。

## 【承認条件】

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、本剤のリスク等についても十分に理解している医師のものとみで行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

## 【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）

## 【主要文献及び文献請求先】

## 主要文献

- 1) Satterfield, J. H., et al.: Arch. Gen. Psychiatry, **36**, 212, 1979
- 2) Klein, R. G., et al.: Arch. Gen. Psychiatry, **45**, 1127, 1988
- 3) Poulton, A.: Arch. Dis. Child., **90**, 801, 2005
- 4) Swanson, J. M.: Pediatrics, **113**, 762, 2004
- 5) Popper, C.W., J. Child Adolesc. Psychopharmacol., **5**, 157, 1995
- 6) Kurlan, R., et al.: Neurology, **58**, 527, 2002
- 7) National Toxicology Program.: TR No.439, 1995
- 8) 安藤隆康：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 JNS001-JPN-01）
- 9) 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）
- 10) コンサータ錠の薬物動態に及ぼす食事の影響（社内資料）
- 11) Hungund, B. L., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., **8**, 571, 1979
- 12) 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）
- 13) 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）
- 14) Ueno, K. I., et al.: Behav. Pharmacol., **13**, 1, 2002
- 15) 塩酸メチルフェニデートの作用機序（社内資料）
- 16) Kula, N. S., et al.: Eur. J. Pharmacol., **385**, 291, 1999

## 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00～18:00（土・日・祝日を除く）



製造販売元

ヤンセン ファーマ株式会社

東京都千代田区西神田3-5-2