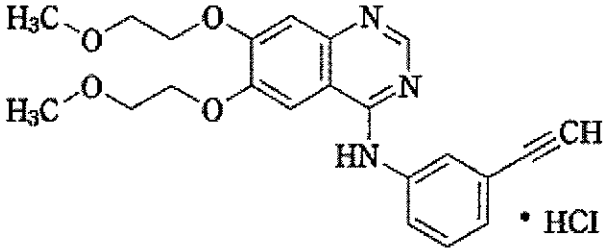


平成20年11月27日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	タルセバ錠 25 mg、同 100 mg、 同 150 mg	構造式 
	一般名	エルロチニブ塩酸塩	
製造販売業者名		中外製薬株式会社	
承認年月日 (販売開始年月日)		平成19年10月19日 (平成19年12月18日)	
効能又は効果		切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌	
用法及び用量		通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。	

調査実施機関名	独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター
	医療法人財団河北総合病院
	信州大学医学部附属病院
	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
	国家公務員共済組合連合会高松病院
	九州大学病院
調査実施期間	平成19年12月18日～平成20年6月17日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、40名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。 それ以外では、既知重篤な副作用として「間質性肺炎」、既知非重篤な副作用として「薬剤性肝障害」、「下痢」、「皮膚乾燥」、「爪囲炎」、「結膜炎」、「口内炎」、「鼻出血」、「味覚障害」、「全身倦怠感」等があり、未知で重篤な副作用として「低酸素症」、「意識消失」、未知で非重篤な副作用として「皮膚障害」が報告され、そのうち重篤な副作用「間質性肺炎」と「低酸素症」の症例については、薬事法に基づく副作用報告がされていることを確認している。 なお、調査終了後の製造販売業者とのヒアリングにおいて、未知の副作用である「意識消失」についての情報が把握されていないことがわかったため、

	調査するよう指示を行った。その後、製造販売業者より当該症例について詳細調査を行い、情報を入手して、副作用報告を行ったとの連絡を受けている。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問があり、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。



規制区分：劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^{※1)}
貯 法：室温保存
使用期限：3年（外箱に表示の
使用期限内に使用す
ること）

抗悪性腫瘍剤／
上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

タルセバ錠25mg
タルセバ錠100mg
タルセバ錠150mg

TARCEVA®
エルロチニブ塩酸塩錠

	錠25mg	錠100mg	錠150mg
承認番号	21900AMX01758	21900AMX01759	21900AMX01760
薬価収載	2007年12月	2007年12月	2007年12月
販売開始	2007年12月	2007年12月	2007年12月
国際誕生	2004年11月	2004年11月	2004年11月



【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺癌の治療法等について十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販 売 名	タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg	タルセバ錠150mg
成分 (1錠中)	有効成分・含有量 エルロチニブ塩酸塩 27.32mg (エルロチニブとして25mg)	エルロチニブ塩酸塩 109.29mg (エルロチニブとして100mg)	エルロチニブ塩酸塩 163.93mg (エルロチニブとして150mg)
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール400、酸化チタン		
色・剤形	白色～黄白色のフィルムコーティング錠		
識別コード	TARCEVA25	TARCEVA100	TARCEVA150
形状	上面		
	下面		
	側面		
直 径	約6.5mm	約8.9mm	約10.5mm
厚 さ	約3.3mm	約4.9mm	約5.4mm
重 量	約105mg	約315mg	約473mg

【効能・効果】

○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。
2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
3. 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。

【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) 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、肺膿瘍等）、肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕
- (2) 肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。
- (2) 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- (3) 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

(4)本剤の投与によりALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい(「重大な副作用」の項参照)。

3. 相互作用

本剤は、肝チトクロームP450 (主にCYP3A4、CYP1A2) によって代謝される(【薬物動態】の3.代謝の項参照)。また、*in vitro* 試験においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある(「その他の注意」の項参照)。

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
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等	ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤のAUC(中央値)が86%、Cmax(中央値)が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると、本剤のAUC(中央値)が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、本剤のAUC(幾何平均値)が39%、Cmax(幾何平均値)が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、本剤のAUC(幾何平均値)が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン 等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間又はINR等)を行うこと。	機序不明
タバコ(喫煙)	喫煙により本剤のAUC(平均値)が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用

国内第Ⅰ相臨床試験(15例)、国内第Ⅰ相継続試験及び国内第Ⅱ相臨床試験(108例)における安全性評価対象例123例中、123例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹119例(96.7%)、下痢88例(71.5%)、皮膚乾燥80例(65.0%)、痒痒症76例(61.8%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

1)間質性肺疾患(4.9%)：間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

2)肝炎、肝不全(以上頻度不明^{※2})、肝機能障害(5.7%)：ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3)重度の下痢(頻度不明^{※2})：下痢があらわれることがあるので、患者状態により止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。なお、重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。

注2)海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。(頻度不明は※)

	20%以上又は 頻度不明 ^{※2}	10%以上 20%未満	10%未満
皮膚 ^{※3}	発疹(96.7%)、皮膚乾燥(65.0%)、痒痒症(61.8%)、爪囲炎等の爪の障害、男性型多毛症 [※]		脱毛
眼 ^{※4}	角膜潰瘍形成 [※]	結膜炎、角膜炎	眼乾燥、角膜びらん、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常
肝臓	ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇、AST (GOT) 上昇	LDH 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇	
腎臓		尿潜血陽性	尿沈渣異常、クレアチニン上昇、BUN 上昇
血液		白血球増加、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、好中球増加	白血球減少、好中球減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少
消化器	下痢(71.5%)、口内炎(40.7%)、食欲不振	悪心、腹痛、口唇炎	嘔吐、便秘
呼吸器		咳嗽	鼻出血、呼吸困難、喀血
精神神経系		不眠症	頭痛、味覚異常
その他	疲労、CRP 上昇	体重減少、電解質異常、発熱、倦怠感、血糖値上昇、血中アルブミン減少	総蛋白減少、感染症

注3) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注4) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。[妊婦における使用経験はない。動物実験では、流産(ウサギ)、胚致死及び生存胎児数減少(ウサギ、ラット)が報告されている。また、胎児中(ラット)に移行することが報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。また、動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

過量投与時に重度の下痢、発疹、ALT (GPT)、AST (GOT) の上昇等が発現することがある。このような場合には、本剤の投与を休業し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤は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。]

10. その他の注意

- (1) 海外において、化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法(ゲムシタビン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン)と本剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある。
- (2) 海外において、NSAIDsとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある。
- (3) ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける塩酸イリノテカン等の薬物との相互作用の可能性がある。
- (4) 本剤の有効性とEGFR蛋白発現状況及びEGFR遺伝子変異の有無について明らかな関連性は証明されていないため、本剤の投与に際し、これらの検査を実施することは必須ではない。
- (5) イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常(浮腫、混濁、潰瘍、穿孔)が認められている。
- (6) ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚(毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ)、肝臓(肝細胞壊死：ラット)、消化管(下痢：イヌ)、腎臓(腎乳頭壊死及び尿管拡張：ラット及びイヌ)及び卵巣(萎縮：ラット)への影響が報告されている。

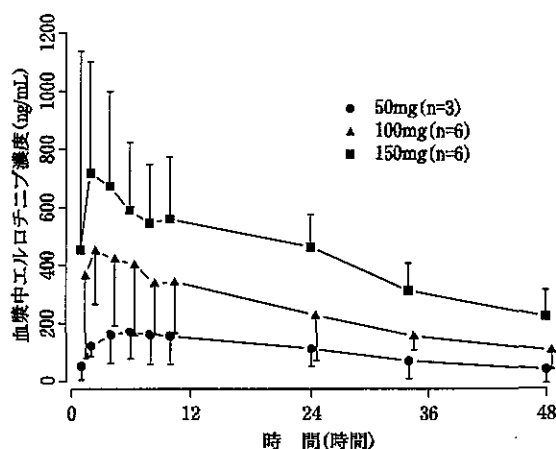
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) <日本人における成績>¹⁾

固形癌患者15例に本剤50、100又は150mgを単回経口投与したときの、血漿中エルロチニブ濃度の推移を以下の図に示した。単回投与に引き続き3日目から23日目まで50、100又は

150mgを1日1回の用量で反復経口投与を実施した時の薬物動態パラメータを単回投与の結果と併せて表に示した。単回投与時の薬物動態パラメータから、エルロチニブの体内動態には線形性が認められた。



単回投与後の血漿中エルロチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)

単回又は反復投与時のエルロチニブの薬物動態パラメータ

		AUC ₀₋₂₄ (hr・ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
50mg/日*	1日目 ^{注5)}	3266(54)	194(44)	5.0(72)	14.8(71)
	23日目 ^{注5)}	15844(50)	820(42)	4.3(114)	23.6(67)
100mg/日*	1日目 ^{注6)}	7705(46)	571(47)	6.0(150)	18.0(62)
	23日目 ^{注6)}	14623(48)	1023(31)	3.0(67)	15.6(56)
150mg/日	1日目 ^{注7)}	12845(29)	958(48)	6.0(149)	25.9(36)
	23日目 ^{注7)}	42679(48)	2384(39)	1.8(22)	27.2(33)

注5) n=3

注6) n=6

注7) n=5

平均値(CV%)

*承認された用法・用量は、150mgを1日1回である。

(2) 母集団薬物動態解析の成績

<外国人における成績>

海外において591例の固形癌患者に本剤を投与したときの母集団薬物動態解析の結果では、クリアランスについて人種、体重、性別は影響を及ぼす因子ではなかった。²⁾

(3) バイオアベイラビリティ³⁾

<外国人における成績>

健康成人18例に本剤を経口投与後のバイオアベイラビリティは約59%と推定された。

(4) 食事の影響⁴⁾

<外国人における成績>

健康成人20例に本剤150mgを食後(高脂肪、高カロリー食)単回経口投与した時、空腹時投与に比べ、エルロチニブのAUCはほぼ2倍に増加した。

2. 分布

エルロチニブは血漿中のアルブミン及びα1-酸性糖蛋白と結合する。ヒトにおける血漿蛋白結合率は、3.8μg/mLの濃度において約95%であった。⁵⁾また、ワルファリン及びプロプラノロールの共存によっても結合率の変化は認められなかった。⁶⁾なお、エルロチニブの血球移行率の計算値は、ヘマトクリットが0.48の時34.2%であった。⁶⁾

(参考 動物実験⁷⁾)

白色系ラットにおける、¹⁴C-エルロチニブ経口投与後の放射能は、各組織に比較的速やかに分布したが、脳への移行は少なかった。最高濃度到達後の組織中の放射能は速やかに消失し、投与後72時間ではほとんどの組織において定量限界以下となった。有色系ラットにおける¹⁴C-エルロチニブ経口投与後の放射能分布は白色系ラットに類似したが、メラニン色素を含む組織(ブドウ膜系、有色皮膚)において放射能が高かった。

3. 代謝

*In vitro*試験の結果、エルロチニブの代謝には主として肝臓中のCYP3A4が寄与することが示唆され、CYP1A2の関与も認められた。^{8,9)}エルロチニブの代謝経路は主に3経路であり、1)キナゾリン環側鎖のO-脱メチル化とそれに続くカルボン酸への酸化、2)アセチレン側鎖の酸化とそれに続くアリルカルボン酸への加水分解、及び3)フェニルアセチレン部分の芳香族水酸化等が推定された。¹⁰⁾主代謝経路のO-脱メチル化による代謝物の体内動態はエルロチニブと類似し、その血漿中濃度はエルロチニブの10%以下で推移した。¹¹⁾

4. 排泄¹²⁾

<外国人における成績>

健康成人4人に¹⁴C-エルロチニブ100mg[※]を単回経口投与後264時間(11日間)で、投与放射能のうち約91%が回収され、尿中に8%、糞中に83%の放射能が排泄された。また、尿及び糞中に排泄されたエルロチニブは投与量の2%未満であった。

※承認された用法・用量は、150mgを1日1回である。

【臨床成績】

<日本人における成績>^{12,13)}

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(J016565、J018396)における有効性評価対象例、それぞれ60例、46例の成績を以下に示す。

国内第Ⅱ相臨床試験成績

	J016565	J018396
奏効率 ^{注8)}	28.3% (17/60例)	28.3% (13/46例)
病勢コントロール率 ^{注9)}	50.0% (30/60例)	47.8% (22/46例)
奏効期間 中央値 (95%信頼区間)	278日 (203日-422日)	推定不能
無増悪期間 中央値 (95%信頼区間)	77日 (55日-166日)	75日 (56日-推定不能)

注8) RECISTガイドラインによる判定 (CR+PR)

注9) RECISTガイドラインによる判定 (CR+PR+SD)

<外国人における成績>¹⁴⁾

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌731例を対象に本剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験(BR.21)の成績を以下に示す。

無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験(BR.21)成績

項目	本剤投与群	プラセボ投与群	HR(ハザード比) ^{注10)} [95%信頼区間]	P値 ^{注11)}
全生存期間 (中央値)	6.67ヵ月 (488例)	4.70ヵ月 (243例)	0.73 [0.60-0.87]	0.001
1年生存率	31.2% (488例)	21.5% (243例)	—	—
無増悪生存期間 (中央値)	9.71週 (488例)	8.00週 (243例)	0.61 [0.51-0.73]	<0.001
奏効率 (CR+PR)	8.9% (38/427例)	0.9% (2/211例)	—	—
奏効期間 (中央値)	34.3週 (38例)	15.9週 (2例)	—	—

注10) 層別Cox回帰モデルにおけるハザード比(層別因子: ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法における白金製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR蛋白発現状況)

注11) 層別Log-rank検定(層別因子: ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法における白金製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR蛋白発現状況)

EGFR蛋白発現状況に関する全生存期間の部分集団解析の結果は、EGFR蛋白発現陽性(本剤群n=117、プラセボ群n=68) HR=0.68 (95%信頼区間; 0.49-0.94)、EGFR蛋白発現陰性(本剤群n=93、プラセボ群n=48) HR=0.93 (95%信頼区間; 0.63-1.36)、EGFR蛋白発現不明(本剤群n=278、プラセボ群n=127) HR=0.77 (95%信頼区間; 0.61-0.98)であった。

無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験(BR.21)の安全性評価 対象例におけるGrade3/4の副作用^{注12)}

	本剤投与群 (n=485)			プラセボ投与群 (n=242)		
	全 Grade 発現率 (%)	Grade3 発現率 (%)	Grade4 発現率 (%)	全 Grade 発現率 (%)	Grade3 発現率 (%)	Grade4 発現率 (%)
全副作用発現率	85	20	3	51	5	<1
皮膚	発疹	73	8	<1	15	0
	痒疹症	11	<1	—	4	0
	皮膚障害	1	<1	0	<1	0
眼	結膜炎	11	<1	—	2	0
	角膜炎	2	<1	0	1	0
	涙液増加	2	<1	—	0	0
消化器	下痢	46	5	<1	14	<1
	悪心	21	2	—	12	<1
	食欲不振	19	2	0	13	<1
	嘔吐	14	1	<1	7	<1
	口内炎	14	<1	0	2	0
	腹痛	4	<1	0	<1	0
	消化不良	3	<1	—	<1	0
	便秘	3	<1	0	3	0
	胃腸出血	1	<1	<1	0	0
呼吸器	呼吸困難	2	1	<1	<1	<1
	肺炎	1	<1	0	<1	0
	肺炎	<1	0	<1	0	<1
精神神経系	頭痛	5	<1	<1	3	<1
	ニューロパシー	2	<1	<1	<1	0
	意識レベルの低下	<1	<1	0	0	0
その他	疲労	16	2	<1	7	<1
	脱水	2	1	0	<1	<1
	発熱	2	<1	0	1	0
	筋痛	1	<1	0	<1	0
	男性型多毛症	<1	<1	0	0	0
	血栓症	<1	0	<1	<1	0
	プロトンポンプ 時間延長	<1	<1	—	0	0

注12) 本剤投与群において2例以上に認められた副作用を集計。
また、GradeはNCI-CTC (Ver. 2.0) による。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

*In vitro*系において、エルロチニブは大腸癌細胞株DiFi及び頭頸部癌細胞株HN5の増殖を阻害した[DiFi細胞株でのIC₅₀: 100nM、HN5での100%阻害: 250nM]¹⁵⁾。
ヒト癌ヌードマウス移植系において、エルロチニブは用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した。ED₅₀値は、頭頸部癌細胞株HN5に対し7 mg/kg/日、外陰部癌細胞株A431に対しては14mg/kg/日であった¹⁶⁾。

2. 作用機序

エルロチニブは上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ(EGFR-TK)を選択的に阻害した。IC₅₀は精製全長型EGFR-TKに対し2 nMであり、組換え型EGFR細胞内ドメインのチロシンキナーゼに対し1 nMであった。一方、他のチロシンキナーゼ、*c-src*及び*v-abl*に対する阻害活性は全長型EGFR-TKの1/1000以下であり、ヒトインスリン受容体及びI型インスリン様増殖因子受容体の細胞内ドメインのキナーゼに対する阻害活性は細胞内EGFR-TKの1/10000以下であった。また、エルロチニブによる細胞周期のG₁期停止及びアポトーシス誘導作用が確認された¹⁶⁾。

エルロチニブはEGFRチロシンリン酸化の阻害を介し、細胞増殖の抑制及びアポトーシスの誘導に基づき腫瘍増殖を抑制すると推察される。

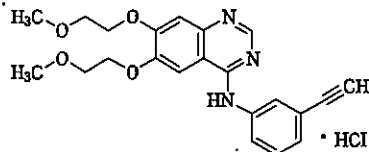
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エルロチニブ塩酸塩

(Erlotinib Hydrochloride) (JAN)

化学名：N-(3-Ethynylphenyl)-6, 7-bis (2-methoxyethoxy) quinazoline-4-amine monohydrochloride

構造式：



分子式：C₂₂H₂₂N₂O₄ · HCl

分子量：429.90

性状：白色～微黄色の粉末又は塊のある粉末である。
水及びエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。

融点：約231～232℃

【承認条件】

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、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よう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

タルセバ錠 25mg：14錠（PTP）×1シート

タルセバ錠100mg：14錠（PTP）×1シート

タルセバ錠150mg：14錠（PTP）×1シート

【主要文献】

1-14) 社内資料

15) Moyer J. D., et al. : Cancer Res., 57 (21) : 4838, 1997

16) Pollack V. A., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 291 (2) : 739, 1999

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

http://www.chugai-pharm.co.jp

※※【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2008年12月末日までは投薬期間は1回14日分を限度とされています。

製造販売元

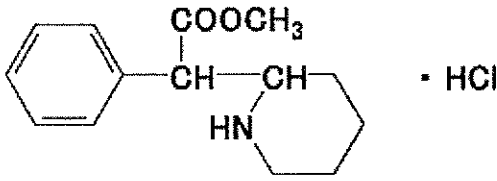


中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®登録商標

84006601/84006602

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の 名称	販売名	コンサータ錠 18mg、同 27mg	構造式 
	一般名	塩酸メチルフェニデート	
製造販売業者名		ヤンセン ファーマ株式会社	
承認年月日 (販売開始年月日)		平成19年10月26日 (平成19年12月19日)	
効能又は効果		小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)	
用法及び用量		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。	

調査実施機関名	市立札幌病院静療院
	東京医科大学病院
	国立生育医療センター
	愛知県心身障害者コロニー中央病院
	淀川キリスト教病院
	旭川荘療育センター児童院
	久留米大学病院
調査実施期間	平成19年12月19日～平成20年6月18日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、多数の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。 また、それ以外の既知の副作用として、「口唇と舌のチック」、「入眠時刻の遅延傾向」、「眠気」、「食欲不振」等があり、未知の副作用として「焦燥」が報告された。 なお、調査終了後の製造販売業者とのヒアリングにおいて、未知の副作用である「焦燥」についての情報が把握されていないことがわかったため、調査するよう指示を行った。その後、製造販売業者より当該症例について詳細調査を行い情報を入手したとの連絡を受けている。

製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、概ね1～2週間に1回程度の定期的な訪問があり、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。

貯 法: 室温保存
使用期限: 2年(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®錠18mg コンサータ®錠27mg

Concerta®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

	18mg	27mg
承認番号	21900AMX01770000	21900AMX01771000
薬価収載	2007年12月	2007年12月
販売開始	2007年12月	2007年12月
国際誕生	2000年8月	

【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、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。

【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) 不整脈拍、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]

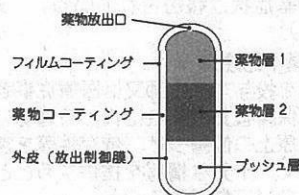
【組 成・性 状】

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トルエン、三酸化鉄 [※] 、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: 12.2mm 直径: 5.3mm
識別記号	alza18	alza27

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*)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。
* 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のある患者[血圧又は心拍数を上昇させるおそれがある。]

- 3) 脳血管障害(脳動脈瘤、血管炎、脳卒中等)のある患者又はその既往歴のある患者[これらの症状を悪化又は再発させることがある。]
- 4) 下記の精神系疾患のある患者[行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。]
統合失調症、精神病性障害、双極性障害
- 5) 薬物依存又はアルコール中毒等の既往歴のある患者[慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じる可能性がある。]
- 6) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者[因果関係は確立していないが、中枢神経刺激作用を有する薬剤の投与による突然死の報告がある。]
- 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、適切な使用方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¹⁻⁴⁾。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 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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 ⁵⁾ 。〔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患者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。(承認時)

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		鼻咽頭炎、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、涙ぐみ、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

	5%以上	5%未満	頻度不明
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
臨床検査	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
傷害、中毒		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

- 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。〕
- 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

- 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。〕
- 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¹⁻⁴⁾。〔「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(昏睡を誘発することがある)、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

- 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。〕
- 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。
- 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。

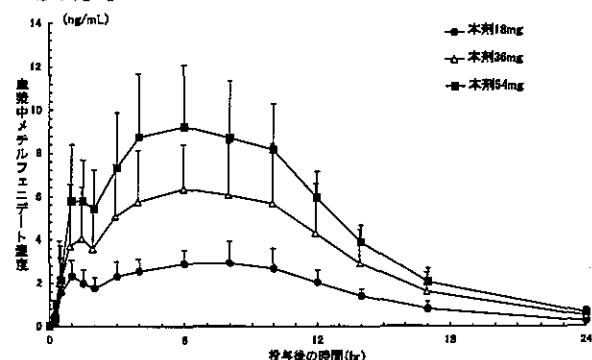
10. その他の注意

- 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⁵⁾。クロニジン等の中枢神経系に作用する α_2 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⁶⁾。
- 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発癌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⁷⁾。
- 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⁷⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

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Cmaxを示し、約4時間のt_{1/2}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 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⁸⁾。



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 _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (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 ³⁾	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 ⁴⁾	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⁹⁾。
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¹⁰⁾。

2. 分布¹¹⁾

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

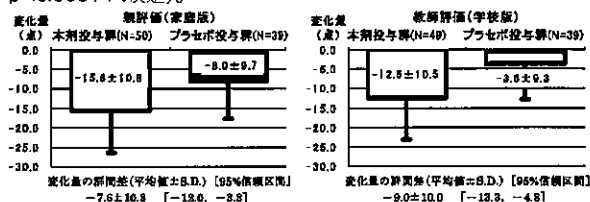
ヒトにおいて、メチルフェニデートはエステラーゼにより脱エステル化され、薬理的活性をほとんど有さないPPAに代謝される。健康成人並びにAD/HD患者に本剤を経口投与したとき、血漿中に認められるメチルフェニデートは*d*-異性体であり、*l*-異性体はほとんどが定量下限未満であることから、代謝における立体選択性が示唆される^{8),9)}。

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の尿排泄率(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⁹⁾。

【臨床成績】

国内でDSM-IV診断基準に基づき、AD/HDと診断された6～12歳の患者を対象に、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¹²⁾。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^{13)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)

評価者	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]

【薬効薬理】

1. AD/HDモデルに対する作用(ラット)¹⁴⁾

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(集中心)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¹⁵⁾

メチルフェニデートは、ドパミン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。

3. 光学異性体の薬理活性¹⁶⁾

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*d*-体は*l*-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

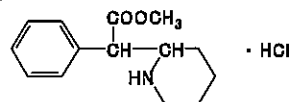
(Methylphenidate Hydrochloride)

化学名：Methyl α -phenyl-2-piperidineacetate hydrochloride

分子式：C₁₄H₁₉NO₂·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、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。

【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., et al.: 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患者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〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

CN