

	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。

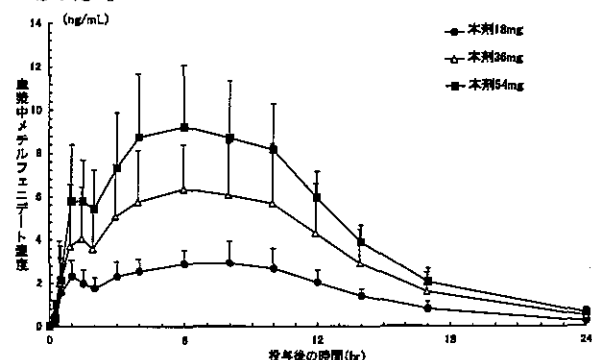
10. その他の注意

- 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⁹⁾。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⁹⁾。
- 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⁹⁾。
- 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⁹⁾。

【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

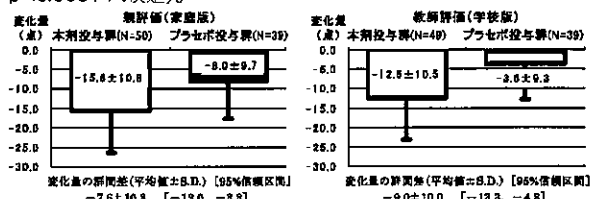
ヒトにおいて、メチルフェニデートはエステラーゼにより脱エステル化され、薬理的活性をほとんど有さないPPAに代謝される。健康成人並びにAD/HD患者に本剤を経口投与したとき、血漿中に認められるメチルフェニデートは*d*-異性体であり、*l*-異性体はほとんどが定量下限未満であることから、代謝における立体選択性が示唆される^{8),9)}。

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	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

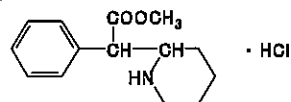
(Methylphenidate Hydrochloride)

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ずること。

【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