

塩酸メチルフェニデート

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	塩酸メチルフェニデート・リタリン
b. 剤型	錠剤(10mg)ならびに1%散剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	5mg 錠があればよりのぞましい
d. 対象年齢	6 歳以上
e. 効能・効果、対象疾患	注意欠陥/多動性障害 成人と同一か否か：いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・（はいの場合は以下に記載） ナルコレプシー（効能承認済み）
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？）	北米での調査では学齢児の 3-7%の出現率が推定されている。日本での AD/HD の疫学調査結果は未だ不完全で、正確な有病率は不明であるが、2002 年 2 月、厚生労働省は、小学生の AD/HD が 1000 人当たり 3.5 人という高率になっているという調査結果を発表している。現在の日本の 5-14 歳齢の人口（約 1,787 万人）に鑑みると出現数は約 90 万人であり、年間症例数も相当数が予測される。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	製造：日本チバガイギー（株） 販売：ノバルティスファーマ（株） ナルコレプシーならびに重症鬱病の治療薬として認可済み
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有 承認年月日 薬価基準収載年月 1961 年 11 月 小児での承認 <u>有</u> 無 ただし 6 歳以上 開発状況（製剤追加の場合も含む） 再評価結果 1998 年 3 月
c. 海外での開発・販売企業	Novartis(Ritalin), Alza, Celltech
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況（米国）	成人での承認 有 承認年月日 小児での承認 <u>有</u> 無 開発中であれば開発国と開発状況を記載 塩酸メチルフェニデートについては、Concerta [Alza]が 2000 年 8 月、Metadate CD[Celltech]が 2001 年 4 月に FDA 承認を受け販売している。 いずれも 1 日 1 回投与の持続性製剤。
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	リタリン®錠「チバ」、1%リタリン®散「チバ」
b. 効能・効果、対象疾患	ナルコレプシー 抗うつ薬で効果の不十分な下記疾患に対する抗うつ薬との併用 難治性うつ病、遷延性うつ病
c. 用法・用量	ナルコレプシーには、塩酸メチルフェニデートとして、成人 1 日 20～60mg を 1～2 回に分割経口投与。年齢、症状により適宜増減する。 難治性うつ病、遷延性うつ病には、塩酸メチルフェニデートとして、通常成人 1 日 20～30mg を 2～3 回に分割経口投与。年齢、症状により適宜増減する。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	慎重投与 1. **てんかん又はその既往歴のある患者 2. 高血圧の患者 重要な基本的注意 1. 覚醒効果があるので、不眠に注意し、夕刻以後の服薬は原則として避けさせること。 2. 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し、特に薬物依存、アルコール中毒等の既往歴のある患者には慎重に投与すること。 3. 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。 相互作用 併用注意 1. 昇圧剤

	臨床症状・措置方法 昇圧作用を増強させることがある。 機序・危険因子 交感神経刺激作用を有するため。 2. MAO 阻害剤 臨床症状・措置方法 MAO 阻害剤の作用を増強させることがある。 機序・危険因子 交感神経刺激作用を有するため。 3. クマリン系抗凝固剤 臨床症状・措置方法 作用が増強されることがある。 機序・危険因子 半減期を延長させる。 4. 抗痙攣剤（フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン） 臨床症状・措置方法 作用が増強されることがある。 機序・危険因子 これらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。 5. 三環系抗うつ剤（イミプラミン等） 臨床症状・措置方法 作用が増強されることがある。 機序・危険因子 代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる。 6. グアネチジン 臨床症状・措置方法 降圧作用を減弱させる。 機序・危険因子 交感神経刺激作用を有するため、グアネチジンの交感神経遮断作用に拮抗する。 7. アルコール 臨床症状・措置方法 精神神経系の副作用が増強されることがある。 機序・危険因子 本剤の精神神経系の作用を増強させる。
	副作用 副作用等発現状況の概要 承認時まで及び承認後の副作用調査例数の累計 325 例中 201 例（61.9%）に副作用が認められ、主な症状としては口渇（32.9%）、頭痛（14.8%）、発汗（24.3%）、食欲減退（16.9%）等がみられている。（本剤はうつ病については副作用頻度が明確となる調査を実施していないため、ナルコレプシーについて行われた調査を集計した。） 重大な副作用 1. 剥脱性皮膚炎（頻度不明） 症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2. 脳動脈炎及び梗塞、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。 その他の副作用 1. 過敏症^{注1)}（頻度不明） 紅斑等 2. 過敏症^{注1)}（5%未満）

メチルフェニデート	発疹、関節痛 3. 眼（頻度不明） 視調節障害、霧視 4. **精神神経系（頻度不明） 興奮、チック、舞踏病様症状、Tourette 症候群、ジスキネジア等 痙攣、常同運動、運動亢進、中毒性精神障害^{注2)} 作用消失後の眠気、抑制、不機嫌・不快感、けん怠感、易疲労感 5. 精神神経系（5%以上） 頭痛・頭重、注意集中困難、神経過敏、不眠、眠気 6. 精神神経系（5%未満） 不安、焦燥、易怒・攻撃的、行為心迫、うつ状態、幻覚、妄想、眩暈、振戦 7. 消化器（5%以上） 口渇、食欲不振、胃部不快感、便秘 8. 消化器（5%未満） 悪心・嘔吐、下痢、口内炎等 9. 循環器（5%以上） 心悸亢進、不整脈 10. 循環器（5%未満） 頻脈、血圧上昇、血圧下降等、胸部圧迫感 11. 血液（頻度不明） 血小板減少性紫斑、白血球減少、血小板減少、貧血 12. 肝臓（頻度不明） 黄疸、肝機能検査値の異常（AST・ALT・Al-P 上昇等） 13. その他（頻度不明） 発熱、体重減少、頻尿、脱毛等 14. その他（5%以上） 排尿障害、性欲減退、発汗、筋緊張 その他の副作用の注意 注1)このような場合には投与を中止すること。 注2)観察を十分に行い、このような場合には中枢抑制剤（睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬）の投与等適切な処置を行うこと。 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ので、減量するなど注意すること。 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）において大量投与（200mg/kg/日）により催奇形性（二分脊椎）が報告されている。〕 小児等への投与 1. 6歳未満の幼児には投与しないこと。〔安全性が確立していない。〕 2. 小児に長期投与した場合、体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。 過量投与 徴候、症状¹⁾ 主に中枢神経系の過剰刺激及び過度の交感神経興奮に起因する次の諸症状 嘔吐、激越、振戦、反射亢進、筋攣縮、痙攣（昏睡を続発することがある）、多幸感、錯乱、幻覚、せん妄、発汗、潮紅、頭痛、高熱、頻脈、心悸亢進、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜乾燥 処置¹⁾ 症状に応じた支持療法を行う。自己損傷の防止、過剰刺激症状をさらに悪化させる外部刺激の排除に留意。 徴候、症状がそれほど重篤でなく、患者に意識がある場合には催吐あるいは胃洗浄によって胃内容物を除去する。重篤な場合は胃洗浄の前に短時間作用型バルビツール酸系薬剤を用量に注意し投与する。血液循環と呼吸の維持に集中治療を行う。高熱に対しては物理的な解熱処置をとる。リタリン過量服用に対する腹膜透析、血液透析の有効性は確立していない。
-----------	---

	その他の注意 1. **適応外疾患〔注意欠陥多動性障害（ADHD）〕に対する投与で、全身痙攣が報告されている。 2. メチルフェニデートの長期発癌性試験の結果、F344/N ラットを用いた試験では癌原性は認められなかった。B6C3F1 マウスを用いた試験では、雌雄両性で肝細胞腺腫の増加、60mg/kg/day 投与群の雄で肝芽細胞腫の発現がみられている。 3. メチルフェニデートは <i>Salmonella typhimurium</i> を用いた Ames 試験では突然変異誘発性は認められなかった。チャイニーズハムスターの培養卵細胞を用いた試験では姉妹染色分体変換と染色体異常の増加がみられ、弱い染色体異常誘発性が認められている。
e. その他の問題点	不適切な使用例（診療所を掛け持ちして大量に服用）
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	不適切な使用 鬱病に使用される場合（依存の可能性）
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況 （別添 1 参照）	承認状況：Concerta [Alza] が 2000 年 8 月、Metadate CD [Celltech] が 2001 年 4 月に FDA 承認を受け販売している。小児多動症候群に承認
	添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 注意欠陥障害、ナルコレプシー（小児多動症候群、微細脳機能障害等とも称される） 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 強い不安、緊張、興奮ある場合は禁忌。リタリン過敏症、緑内障、運動チックまたは「家族歴のトレッテ症候群も禁忌。MAO 阻害剤を使用した際は使用中後 14 日間はあけること。6 歳以下には使用不可。長期使用で成長障害の疑いがもたれており経過観察を十分行う必要あり。重度の鬱状態に使用しないこと。小児の精神病患者では症状を悪化する可能性あり。 過去に痙攣のある患者では痙攣の閾値を下げる可能性あり。血圧に注意。視覚障害がまれに報告されている。 併用で guanethidine の効果を下げる可能性。 依存 情緒不安定な患者、薬物依存あるいはアルコール中毒の既往ある場合は禁忌。MAO 服用中あるいは中止後 14 日以内は禁忌。 6 歳以下の安全性は確認されていないため使用しないこと。成長抑制との関連は証明されていないが、小児が長期服用した場合の安全性は確認されていないため、長期使用が必要な患者では十分経過観察すること。 通常の疲労に使用しないこと。 痙攣の既往、痙攣が亡くとも脳波異常の既往ある場合は痙攣閾値を下げる可能性があり。まれに痙攣や脳波異常が亡くとも痙攣が起きる場合がある。抗けいれん剤の同時併用の安全性は確立していない。痙攣がある場合は薬剤を中止する。 薬物の相互作用 Guanethidine の降圧作用を低下する可能性あり。降圧剤の併用には気をつけること。 抗凝固剤（クマリン）、抗けいれん剤（フェノバルビタール、ヒダントイン、プリミドン）の代謝を阻害する可能性あり。用量低下などにより調整すること。 クロニジンとの併用で重篤な副作用の報告あり。中枢性に作用するアルファ 2 拮抗薬との併用についての安全性は確立していない。 妊娠中の動物への大量投与ではウサギ（ヒトに換算して 167 から 78 倍の量）、ラット（62.5 ～13.5 倍）で催奇形性が認められた。従って妊娠可能性のある女性に投与する場合使用による有用性が危険性を上回ると判断したときのみ使用すること。 慢性中毒では耐性ができ、行動異常を伴う精神的依存を生じうる。特に両親が中毒の場合精神病的症状が起りうる。薬剤を中止するとき、重度鬱状態や慢性多動が隠れてしまうことがあるので密接に観察指導する必要がある。本来の人格障害の可能性があるので長期の経過観察が必要である。長期使用中は時々決算や血小板検査をすること。

	発がん作用 ヒト換算では体重あたり 30 倍以上の生涯投与で B6C3F1 マウスの肝細胞線維腫、雄の肝細胞腫の増加が示されたがF344 ラットでは発癌生増加の証拠はない。Ritalin は変異を増加させる証拠はない。 副作用 神経質と不眠が最も多い。量を減らすか午後夕方方の服用を中止すると大部分でコントロール可能。 過敏症（発疹、じんましん、発熱、関節痛、剥離性皮膚炎、病理組織学的に壊死性血管炎を伴う多型性紅斑、血小板減少性紫斑病）、食思不振、悪心、めまい感、動悸、頭痛、ジスキネジア、眠気、血圧変化、脈拍数変化、頻拍、狭心症、不整脈、腹痛、長期投与時の体重減少。まれに Tourette 症候群の報告あり。中毒性精神病の報告あり。以下は明確な関係は不明であるが Ritalin 服用中の患者に報告がある。すなわち肝機能障害（トランスアミナーゼ上昇から肝性昏睡まで）、単発性大脳血管炎または閉塞、白血球減少、貧血、一過性鬱状態、頭髮脱毛。極めてまれに悪性症候群（多くは悪性症候群をきたしうる他の薬剤を同時に服用している）。1 年半 Ritalin を服用していた 10 歳男児が venlafaxine を初めて服用して 45 分以内に悪性症候群様の症状を起こしたことが 1 例で報告されている。この例では薬剤間相互作用、単一薬剤、あるいは双方が関係しているかについては不明である。 小児では食思不振、腹痛、長期投与での体重減少、不眠、頻拍が起りやすいが上記の副作用はどれでもおこりうる。 用量 用量は個々の患者の必要性と薬剤反応性によって個別に考えるべきである。 成人 錠剤 一日 2 から 3 回に分服。食事の 30 から 45 分前が望ましい。一日 40 から 60 mg 必要な患者もいるが 10 から 15mg が適当な者もある。遅く飲むと眠れなくなる場合は夜 6 時以前に服用するようにする。 徐放錠の有効時間は 8 時間である。徐放錠は砕いたりかんだりせずそのままのみこまなければならない。 小児（6 歳以上） 少量から開始して 1 週間ごとにゆっくり増量すべきである。1 日量 60mg 以上は勧められない。 適当な用量を 1 か月以上服用しても改善が見られない場合は中止すべきである。 錠剤 5mg を 2 回（朝食前と昼食前）で開始し 1 週間に 5 から 10mg ずつゆっくり増量する。 除法錠の作用時間はおおよそ 8 時間であり、かまずに飲み込まなければならない。逆説的に症状が悪化したり、他の副作用が生じた場合は減量するかまたは必要な場合は中止する。 治療は際限なく行うべきではなく、通常思春期をすぎたら中止すべきである。 過量 急性の過量の症状の症状と症候は中枢神経系の過剰な刺激であり、過剰な交感神経刺激症状となる野で以下のような症状が生じうる。（嘔吐、興奮、振戦、反射昂進、筋肉痙攣、痙攣（昏睡に至ることもある）、好機嫌、混迷、幻覚、譫妄、発汗、紅潮、散瞳、頭痛、頻拍、動悸、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜などである。 最新の治療については中央中毒センターに問い合わせること。 治療は適切な指示的療法である。自傷や外部刺激によるさらなる興奮をさける。胃内容を除去する。重度の中毒の場合は、胃洗浄の前に短時間作用性のバルビタールを十分量を吟味して使用する。他の方法としては活性炭や下剤による解毒も使用する。 腹膜透析や体外血液透析の効果は証明されていない。 剤型 錠剤 5mg, 10mg, 20mg 徐放剤 20mg
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価 （全文は資料として別添）	添付資料 1、2 参照
Cochrane Review の採用文献	上述
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー

Goldman LS, et al. JAMA. 1998;279:1100-1107	注意欠陥/多動性障害に対する Ritalin の過剰投与に対する懸念につき、診断、治療、診療の実際、投薬のご用について発表された文献のレビューを記載。英語で記載された小学生から高校生を対象とした論文を選んだ。Ritalin は注意欠陥/多動性障害に対し一般に短期間に著しい症状の軽減と学業の向上をもたらす。中枢神経刺激剤の乱用や流用は患者のあいだではほとんどなし。しかし製造と消費が大幅に増加する中でそのような音大が増える可能性はある。不十分な評価で AD/HD と診断されたり他の治療法があるのに t 有数神経刺激剤が照応される症例があるのはたしかであるが、過剰診断、誤診あるいは医師による過剰投与が広く行き渡っている証拠はない。	
診療と新薬. 1978;15:2413-2359	微細脳損傷、多動児に対する Ritalin の治療効果についての多施設共同研究。問題行動を有する小児 159 例を対象にした。微細脳損傷では 47.4%が著明改善から中等度改善を示した。	
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）		
対象とする年齢の小児の PK データ		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
Keating GM, et al. CNS Drugs. 2001;15:495-500	AD/HD 症候群の 6-12 歳の小児において 18-54mg の徐放性製剤 OROS メチルフェニデートは約 7-8 時間後に最高血漿濃度に達した。成人では、OROS メチルフェニデートの血漿濃度と時間のプロファイルは時間をかけて消化吸収されるメチルフェニデート層(SR)と素早く消化吸収されるメチルフェニデート層(IR)で顕著に異なった。AD/HD の 282 人の小児からなる臨床試験では、18-54mg の OROS メチルフェニデート 1 日 1 回投与群は AAD/HD の症状を緩和させる点で偽薬より有意に効果的であり、IR メチルフェニデート 5-15mg を 1 日 3 回投与群と同等であった。OROS メチルフェニデートは AD/HD の小児からなる 1 年間の非比較研究において有効性が確認されたことを示した。臨床試験において、OROS メチルフェニデートは IR メチルフェニデートと同様の忍容性プロファイルを有した。	
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
Gadow KD, et al. J Dev Behav Pediatr. 1995;16:167-76	AD/HD とチックを有する 34 名の小児に対し学校における行動について教室、ランチルーム、遊び場において Ritalin の 3 種類の用量とプラセボとの 2 週間単位の二重盲検を行った。少量でも学校における行動の改善、破壊的、攻撃的行動の減少は明らかであり、効果のない者はいなかった。運動性チックは教室で、音声チックはランチルームで統計学的に有意にわずかな悪化を示した。しかし最小有効用量では大部分の小児においてチックの臨床的悪化は見られなかった。	
Spencer T et al. Arch Gen Psychiatry 1995;52:434-443.	23 名の成人 AD/HD 患者に対し 7 週間のプラセボコントロールスタディを行った。リタリンの用量は 1.0mg/kg/day であり、AD/HD に対して明らかな効果を認めた。	
その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
厚生労働科学研究費補助金 厚生省医薬安全総合研究事業 小児医薬品調査研究班 平成 11 年度研究報告書 2000;192-197	日本小児心身医学会ならびに日本小児精神神経学会の合同研究として適応拡大あるいは早期認可が望まれる薬剤を調査し、注意欠陥/多動性障害に対するリタリンの適応症拡大をと ourette 症候群ならびに自閉症へのハロペリドールの適応症拡大を最優先として、根拠となる文献の呈示を行いながら記載している。	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	相当数の注意欠陥/多動性障害児に有効で副作用がきわめて少ないため	
開発が行われなかった理由	山崎晃資 精神科治療学 17:179-188, 2002.	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
大西班		