

小児における注意欠陥／多動性障害に対するメチルフェニデート

1. 医療上の必要性について

注意欠陥／多動性障害 (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; ADHD) は多動、不注意、衝動性を特徴とする精神疾患で、その症状は小児期に顕在化し、その有病率は3～9%と報告されている。また小児期に ADHD と診断された8～85%が青年期以降も引き続き症状が存在したという報告もあり、本病態は小児期にとどまらず成人まで影響が懸念されている。ADHD の治療は本人、家族への心理的サポート、学校など生活環境へのアドバイス、行動療法的アプローチに加えて薬物療法が重要な役割を果たしている。早期に病態の特徴が確認され、小児期から適切な治療が行なわれると、その予後は良好であることも報告されており、その治療法の確立は重要とされている。欧米では小児の ADHD に対するメチルフェニデート (methylphenidate: MPH) 投与は保険適応となり、ADHD 治療において重要と位置づけられているが、本邦では成人のナルコレプシー、他剤に効果のない遷延性のうつ病にのみ適応となっている矛盾が存在している。さらに中枢神経刺激薬としての依存や乱用の危険性が強調されるがために適切な治療が行なわれない可能性が高いことが確認されている。適切な診断と治療が行なわれるうえで、一般小児科診療の現場で使用しやすい診断治療ガイドライン作成は急務とされ、日本小児科学会分科会として小児精神神経疾患に関わる日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3医学会が、合同研究として平成15年から3年計画で「小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究班」を立ち上げ、現在最終案をまとめている。このガイドライン作成において、諸外国で先行作成されたガイドラインとの共通性を考慮し、標準的な薬物療法を定めている。

小児期に適切な診断と治療が行なわれることが重要な本病態に対して、用法・用量が明記され、過剰投与や乱用などを含めた使用上の注意に対する記載も明記された上で、MPH の小児の ADHD に対する保健適応の承認を得ることは極めて重要と考えられる。

2. 小児医療を行なうにあたり必要と考えられる処方等に関する概要

有効成分名	塩酸メチルフェニデート methylphenidate hydrochloride
必要な剤型・規格	錠10mg * 現在日本で発売されている製品; リタリン®は散1%、錠10mgである。このうち散剤は小児において服薬可能な剤型として重要とも考えられるが、欧米諸外国においても、錠剤(あるいは徐放剤カプセル)のみ

	が適応となっており、本薬剤の問題点を鑑み、今回提出する剤型として錠剤に限定することとした。
予定効能・効果 (対象年齢を含む)	小児の注意欠陥／多動性障害 (6歳～15歳)
予定用法・用量 (対象年齢を含む)	塩酸メチルフェニデートとして初回投与量5～10mgで開始、7～14日で効果判定を行い、10歳以下では2.5mg、11歳以上では5mg ずつの増量を考える。最終的に維持する1日投与量は、0.3～1.0mg/kg 治療開始時は朝1回服用で開始し、午後の不安定状況が強い場合には、昼の服用も考える。昼の投与量は、朝の2/3前後を目安とする。
参考情報	* 小児科学会における診断治療ガイドラインは現時点では作成されていない。このため日本小児科学会における小児精神神経領域に関連する日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3医学会が、厚生労働科学研究小児臨床疾患研究において平成15年度から3カ年計画で「小児科におけるADHDに対する診断治療ガイドライン作成に関する研究」(宮島班)を立ち上げ、平成17年度にガイドライン案を作成した。総括報告書に掲載し、現在市販に向けて調整中である。その平成17年度分担研究報告書に掲載した薬物療法(担当宮本信也)を今回の報告書に収載する。 なおこの薬物投与量は本邦で一般的に使用される小児科学教科書「小児科学;医学書院第2版2002年」、平成18年に児童精神科主体で作成された「注意欠陥／多動性障害の診断治療ガイドライン(改訂版;じほう社)」などにも記載され、さらにネルソン小児科学第17版(日本語版2006年刊行)の記載されている用法・用量と同様である。諸外国においても使用量が同等であるのは、全世界的に米国の診断治療ガイドラインに準拠しているためと考えられる。

3. 文献情報等について

①欧米4ヶ国での承認状況

米国、英国、ドイツ、フランスの承認状況について掲載する。このほか東南アジア圏においても多数の国々でADHDに対する適応が得られている。

承認取得国(販売名 及び販売企業)	Ritalin (米国;1956年3月Novartis Pharma)
剤型・規格	短時間作用型;Ritalin® 錠剤(5, 10, 20mg)、Methylin 中間作用型;Ritalin-SR®(20mg)、Metadate ER, Methylin ER 長時間作用型;Concerta®(Jansen; 18mg、27mg) Metadate CR
効能・効果	Attention Deficit Disorders、 Narcolepsy
用法・用量	成人

	Ritalin® ;平均投与量 20～30mg／日／分2～3(食事の 30～45 分前)症状に応じて40～60mgまで増量、睡眠を妨げないようにpm6:00以後は服用しない。 RitalinSR®;作用は約8時間 小児(6 歳以上) 1 日投与量 60mgを越えない。 初回投与量 5mg／日／分 2(朝食・昼食前) 1 週間で5～10mgずつ増量
参考情報	米国では米国小児科学会がADHDの診断を明確にし、適正な治療が行なわれるよう、2001 年にADHD診断治療ガイドラインを作成した。その作成メンバーは Primary Care および発達行動を専門とする小児科医、他の分野の専門家として神経科医、心理学者、児童精神科医、教育者、家庭医、疫学者によって構成され、MPHの過剰投与など不適切な治療によって患者本人に不利益が発生しないよう配慮されている。M TA study group の一連の業績とともに、現在諸外国で使用されているガイドラインの基本となる代表的なガイドラインである。英、仏、独のガイドラインも、また今回の我々の研究班のガイドラインも米国ガイドラインに準拠している。

承認取得国(販売名及び販売企業)	英国(初回認可;1997年10月、再;2004年4月) Novartis Pharmaceuticals UK Limited
剤型・規格	Ritalin® 錠剤(10mg)(Novartis Pharma)
効能・効果	ADHD 「治療は小児の行動異常の専門家の指導の元に行なわなくてはならない。診断はDSM-IVの基準、あるいはICD-10のガイドラインによる。」と付記されている。
用法・用量	6歳以上の小児 初期投与量;5mg/day/1-2x(朝・昼食後) 5-10mg/week の増量 最大投与量;60mg/day 6歳未満には投与しない。 維持量に達して1-2ヶ月症状が無くなったなら投薬は中止すべきである。 薬物療法は通常、思春期には終了する。
参考情報	MEDICINES COMPENDIUM 2006(2195-2197)より抜粋 *Special Warning として Ritalin について以下のように追記されている。 1) 6歳以下(under)には使用すべきではない。 2) 重症(内因性・外因性)うつの治療に使用すべきではない。 3) 小児期に(Ritalin®)治療を適切に受けた子どもは、その後の人生において中毒(依存)の可能性を増加させることはない。(以下

	略) * 英国では、従来中枢刺激性の薬剤「メチルフェニデート」が唯一のAD/HD 治療薬として販売されていた。 2004年7月、非中枢刺激性 AD/HD 治療薬として「塩酸アトモキセチン」が英国で発売－欧州連合(EU)で初めての承認－された。 National Institute of Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance- No. 13. Guidance on Use of Methylphenidate (Ritalin, Equasym) for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Childhood. October 2000. Population projections by the Government Actuary. United Kingdom, 2003.
--	---

承認取得国(販売名及び販売企業)	ドイツ NOVARTIS PHARMA., HEXAL
剤型・規格	Ritalin® 錠剤(10mg)(Novartis Pharma) Methylphenidat HEXAL® 錠剤(10mg)(Hexal) Methylphenidat ratiopharm® 錠剤(10mg)(ratiopharm) Methylphenidat TAD® 錠剤(5, 10, 20mg)(TAD pharma) * 徐放剤; Ritalin-SR®(20mg)
効能・効果	1)小児の多動性障害(ADHD)6歳以上 2)ナルコレプシー
用法・用量	初期投与量; 5mg(1/2錠) 5-10mg ずつの増量、最大投与量; 60mg/day/2-3x、 *ナルコレプシーに関しては; 20-30mg, 80mg/day
参考情報	ROTE LISTE 2006(71;356-359)より抜粋

承認取得国(販売名及び販売企業)	フランス NOVARTIS PHARMA SAS
剤型・規格	RITALINE® 錠剤(10mg)1995年承認(再;2004年10月) RITALINE®LP 錠剤(20, 30, 40mg)2003年承認(再;2005年10月)
効能・効果	1)6歳以上のADHD 2)ナルコレプシー
用法・用量	治療開始; 0.3mg/kg/日 5-10mg ずつの増量 維持量; 1mg/kg/day/2-3x、最大投与量; 60mg/day 週末、あるいは長期休暇時の休薬
参考情報	VIDAL 2006(1823-1824)より抜粋