

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成 [一部2018（2019更新版）に準拠]

中枢神経刺激剤

コンサーダ[®] 錠18mg
錠27mg
錠36mg

Concerta[®] Tablets

剤形	錠剤（徐放性製剤）		
製剤の規制区分	劇薬、向精神薬、処方箋医薬品*		
※注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	コンサーダ [®] 錠18mg 1錠中18mg (メチルフェニデート塩酸塩として) コンサーダ [®] 錠27mg 1錠中27mg (メチルフェニデート塩酸塩として) コンサーダ [®] 錠36mg 1錠中36mg (メチルフェニデート塩酸塩として)		
一般名	和名：メチルフェニデート塩酸塩（JAN） 洋名：Methylphenidate Hydrochloride（JAN）、 Methylphenidate（INN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		コンサーダ [®] 錠18mg コンサーダ [®] 錠27mg	コンサーダ [®] 錠36mg
	製造販売承認年月日	2007年10月26日	2014年1月17日
	薬価基準収載年月日	2007年12月14日	2014年4月17日
	発売年月日	2007年12月19日	2014年5月20日
	製造販売一部変更 承認年月日	2013年12月20日 (效能・効果変更)	
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル：0120-183-275 FAX：0120-275-831 (土・日・祝日・会社休日を除く) 医薬品情報サイト： https://www.janssenpro.jp		

本IFは2021年5月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを見て、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることになった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

目 次

I . 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II . 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III . 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV . 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
V . 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	8
VI . 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28
VII . 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	30
2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 吸収	35
4. 分布	35
5. 代謝	36
6. 排泄	37
7. トランスポーターに関する情報	37
8. 透析等による除去率	37

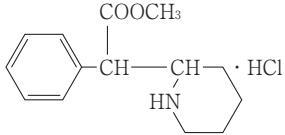
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1. 警告内容とその理由	38
2. 禁忌内容とその理由	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
5. 重要な基本的注意とその理由	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	41
7. 相互作用	43
8. 副作用	45
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
10. 過量投与	52
11. 適用上の注意	53
12. その他の注意	54
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	55
2. 毒性試験	55
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	59
2. 有効期間又は使用期限	59
3. 貯法・保存条件	59
4. 薬剤取扱い上の注意点	59
5. 承認条件等	59
6. 包装	59
7. 容器の材質	59
8. 同一成分・同効薬	59
9. 國際誕生年月日	59
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	59
11. 薬価基準収載年月日	59
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	59
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	59
14. 再審査期間	60
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	60
16. 各種コード	60
17. 保険給付上の注意	60
XI. 文献	
1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	62
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	69
XIII. 備考	
その他の関連資料	70

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	<p>注意欠陥／多動性障害* (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder;AD/HD) は、主に幼児期から学齢期の児童に認められる、不注意、多動性（過活動）及び衝動性を中心とした、発達障害として分類される精神疾患である。AD/HD の薬物療法における標準治療薬として、欧米の代表的なガイドラインやガイダンスには、メチルフェニデート塩酸塩 (MPH) 等の中核神経刺激剤が記載されている。MPH のヒトにおける作用機序は完全には解明されていないが、脳内のドバミンやノルアドレナリンのトランスポーターに結合することでシナプス間隙におけるこれらの神経伝達物質の濃度を増加させ、前頭葉、側坐核を含む報酬系の脳機能を活性化させる作用を有すると考えられている。</p> <p>コンサータ®錠 18mg 及び同 27mg は、米国 ALZA 社が開発した MPH を有効成分とする AD/HD 専用の治療薬である。浸透圧を利用した放出制御システム (OROS) と、MPH を錠剤外皮のコーティング層にも含有させる製剤的工夫により、1 日 1 回の服用で約 12 時間の効果持続性と即効性が発揮される。米国で 2000 年 8 月に小児の AD/HD の治療薬として初めて承認され、英国、ドイツなど世界 91 の国と地域で承認されており、成人期の AD/HD に対する適応については世界 39 の国と地域で承認されている（2013 年 10 月現在）。</p> <p>本邦においても、専門医の間では AD/HD に対して MPH 製剤の臨床的有用性が認識されていたが、製造販売承認を得ていなかった。</p> <p>このような状況の中、ヤンセンファーマは国内での本剤の開発を開始し、2007 年 10 月に本邦初の小児期における AD/HD 治療薬として承認された。</p> <p>その後、2011 年 8 月には小児期（18 歳未満）にコンサータ®錠による薬物治療を開始した患者に対する 18 歳以降の継続投与に関する「効能又は効果に関する注意」の改訂を実施した。</p> <p>そして、2013 年 12 月、成人期（18 歳以上）の AD/HD に対し、コンサータ®錠による薬物治療の適応を新規に取得した。また、2014 年 1 月に従来の 18mg 錠及び 27mg 錠に加えて 36mg 錠の剤型を追加した。</p> <p>全ての効能又は効果について再審査が終了し、小児期における AD/HD に関しては 2013 年 6 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない、成人期（18 歳以上）の AD/HD に関しては 2019 年 12 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない、との再審査結果を得た。</p> <p>*「注意欠如・多動性障害」と呼ばれることがある。</p>
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	<ol style="list-style-type: none">1. 国内で初めての AD/HD への適応を有する薬剤です*。（「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」の項参照） *「小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)」の適応を国内で最初に取得しました（2007 年 10 月）。2. AD/HD の中核症状である不注意、多動性、衝動性いずれに対しても改善作用を示します。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）3. ドバミントランスポーター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バ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と考えられています。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用（1）作用部位・作用機序」の項参照）4. 1 日 1 回、朝に服用することで、速やかに効果が発現し、服用後約 12 時間効果が持続するよう設計された長時間作用型の徐放錠です。（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照）

<p>2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性 (つ づ き)</p>	<p>5. <小児 AD/HD 承認時> 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%) に認められた。その主なものは、食欲減退 91 例 (42.1%)、不眠症 40 例 (18.5%)、体重減少 26 例 (12.0%)、頭痛 18 例 (8.3%)、腹痛 12 例 (5.6%)、恶心 12 例 (5.6%)、チック 11 例 (5.1%)、発熱 11 例 (5.1%) であった。 <成人 AD/HD 承認時> 成人 AD/HD 患者を対象として国内で実施した第Ⅲ相試験及び長期投与試験の総症例 272 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 209 例 (76.8%) に認められた。その主なものは、食欲減退 108 例 (39.7%)、動悸 59 例 (21.7%)、体重減少 54 例 (19.9%)、不眠症 49 例 (18.0%)、恶心 45 例 (16.5%)、口渴 40 例 (14.7%)、頭痛 29 例 (10.7%) であった。 <小児 AD/HD 再審査終了時> AD/HD 患児を対象とした特定使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、1385 例中 529 例 (38.2%) に認められた。その主なものは、食欲減退 386 例 (27.9%)、不眠症 69 例 (5.0%)、体重減少 69 例 (5.0%)、チック 47 例 (3.4%)、睡眠障害 42 例 (3.0%)、頭痛 37 例 (2.7%)、腹痛 25 例 (1.8%)、恶心 23 例 (1.7%) であった。 重大な副作用として剥脱性皮膚炎（頻度不明）、狭心症（頻度不明）、悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）、脳血管障害（血管炎、脳梗塞、脳出血、脳卒中）（頻度不明）、肝不全、肝機能障害（頻度不明）が報告されている。 なお、その他の副作用（1%以上）として、鼻咽頭炎、食欲減退、不眠症、チック、不安、睡眠障害、頭痛、浮動性めまい、振戦、動悸、頻脈、ほてり、呼吸困難、恶心、口渴、下痢、腹痛、嘔吐、腹部不快感、口内乾燥、口内炎、便秘、上腹部痛、発疹、筋緊張、発熱、倦怠感、易刺激性、胸部不快感、体重減少、蛋白尿、CK 増加、尿中ケトン体陽性、QT 延長が報告されている。 <成人 AD/HD 再審査終了時> 成人 AD/HD 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、552 例中 149 例 (26.99%) に認められた。その主なものは、食欲減退及び体重減少が各 33 例 (5.98%)、頭痛 20 例 (3.62%)、動悸 19 例 (3.44%)、恶心 15 例 (2.72%) であった。（「VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照） 6. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。本剤が、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通した医師によって適切な患者に対してのみ処方されるとともに、薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。これらの措置は令和元年 12 月 1 日までに実施すること。なお、同年 12 月 1 日前に本剤を処方していた医師については令和 2 年 9 月 30 日まで、また、令和元年 12 月 1 日前に本剤を服用していた患者については令和 2 年 12 月 31 日までは変更前の承認条件の下で取り扱うことができる。（「X. 管理的事項に関する項目 5. 承認条件等」の項参照）</p>
--	---

II. 名称に関する項目

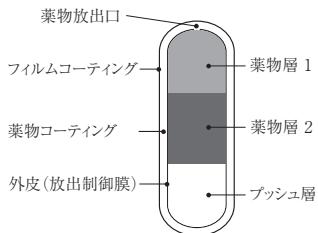
1. 販 売 名	(1) 和名 コンサーダ [®] 錠 18mg、コンサーダ [®] 錠 27mg、コンサーダ [®] 錠 36mg (2) 洋名 Concerta [®] Tablets (3) 名称の由来 該当資料なし
2. 一 般 名	(1) 和名(命名法) メチルフェニデート塩酸塩 (JAN) (2) 洋名(命名法) Methylphenidate Hydrochloride (JAN), Methylphenidate (INN) (3) ステム 不明
3. 構 造 式 又 は 示 性 式	
4. 分子式及び分子量	分子式: C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ ·HCl 分子量: 269.77
5. 化 学 名 (命 名 法)	Methyl α -phenyl-2-piperidineacetate hydrochloride
6. 慣 用 名、別 名、 略 号、記 号 番 号	治験薬番号: JNS001
7. CAS 登 錄 番 号	298-59-9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	(1) 外観・性状 白色～ほとんど白色の粉末 (2) 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。 (3) 吸湿性 該当資料なし (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 融点：224～226°C (5) 酸塤基解離定数 該当資料なし (6) 分配係数 該当資料なし (7) その他の主な示性値 該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性	各種条件下における安定性 該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法	(1) 赤外吸収スペクトル測定法(KBr錠剤法又はペースト法) (2) 塩化物の定性反応(USP)
4. 有効成分の定量法	(1) 滴定終点検定法(電位差滴定法又は指示薬法： <i>p</i> -ナフトールベンゼイン溶液) (2) 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形	<p>(1) 剤形の区別、外観及び性状 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、メチルフェニデート塩酸塩の放出制御型の徐放錠である。</p> <table border="1" data-bbox="385 332 1406 489"> <thead> <tr> <th>販売名</th><th>色・剤形</th><th>寸法</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コンサーダ[®]錠 18mg</td><td>黄色の錠剤</td><td>長さ:12mm 直径:5.3mm</td></tr> <tr> <td>コンサーダ[®]錠 27mg</td><td>灰色の錠剤</td><td>長さ:12.2mm 直径:5.3mm</td></tr> <tr> <td>コンサーダ[®]錠 36mg</td><td>白色の錠剤</td><td>長さ:15mm 直径:6.8mm</td></tr> </tbody> </table> <p>(2) 製剤の物性 該当資料なし</p> <p>(3) 識別コード コンサーダ[®]錠 18mg : alza 18 コンサーダ[®]錠 27mg : alza 27 コンサーダ[®]錠 36mg : alza 36</p> <p>(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 該当資料なし</p>	販売名	色・剤形	寸法	コンサーダ [®] 錠 18mg	黄色の錠剤	長さ:12mm 直径:5.3mm	コンサーダ [®] 錠 27mg	灰色の錠剤	長さ:12.2mm 直径:5.3mm	コンサーダ [®] 錠 36mg	白色の錠剤	長さ:15mm 直径:6.8mm																											
販売名	色・剤形	寸法																																						
コンサーダ [®] 錠 18mg	黄色の錠剤	長さ:12mm 直径:5.3mm																																						
コンサーダ [®] 錠 27mg	灰色の錠剤	長さ:12.2mm 直径:5.3mm																																						
コンサーダ [®] 錠 36mg	白色の錠剤	長さ:15mm 直径:6.8mm																																						
2. 製 剂 の 組 成	<p>(1) 有効成分（活性成分）の含量 コンサーダ[®]錠 18mg : メチルフェニデート塩酸塩 18mg 含有 コンサーダ[®]錠 27mg : メチルフェニデート塩酸塩 27mg 含有 コンサーダ[®]錠 36mg : メチルフェニデート塩酸塩 36mg 含有 本剤は薬物層1、薬物層2及びプッシュ層の三層コア構造と、放出制御膜、薬物コーティング層、フィルムコーティング層を有する。</p> <p>(2) 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、黄色三二酸化鉄、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、三二酸化鉄^{注)}、リン酸、カルナウバロウ 注) コンサーダ[®]錠27mgにのみ添加</p> <p>(3) その他 該当しない</p>																																							
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない																																							
4. 製 剂 の 各 種 条 件 下 に お け る 安 定 性	<p>製剤の安定性</p> <table border="1" data-bbox="385 1500 1406 1933"> <thead> <tr> <th>試験項目</th><th>製剤</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>試験結果</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">長期保存試験</td><td rowspan="2">18 mg錠 27 mg錠</td><td rowspan="2">25°C/60% RH</td><td>PTP/ アルミ袋</td><td>24 カ月</td><td>変化なし</td></tr> <tr> <td>PTP^a</td><td>12 カ月</td><td>変化なし</td></tr> <tr> <td>36 mg錠</td><td>25°C/60% RH</td><td>PTP/ アルミ袋</td><td>12 カ月</td><td>変化なし</td></tr> <tr> <td rowspan="3">加速試験</td><td rowspan="2">18 mg錠 27 mg錠</td><td rowspan="2">40°C/75%RH</td><td>PTP/ アルミ袋</td><td rowspan="2">6 カ月</td><td>変化なし</td></tr> <tr> <td>PTP^a</td><td>分解生成物の増加が認められた</td></tr> <tr> <td>36 mg錠</td><td>40°C/75%RH</td><td>PTP/ アルミ袋</td><td>6 カ月</td><td>分解生成物の増加が認められた</td></tr> <tr> <td>光安定性試験</td><td>18 mg錠 36 mg錠</td><td>曝光^b</td><td>開放</td><td>0.25 カ月</td><td>変化なし</td></tr> </tbody> </table> <p>測定項目：性状、分解生成物、含量、水分^c、放出性^c</p> <p>a : PTP/アルミ袋包装に用いたPTP包装用フィルムの1.5倍の厚さのフィルムを使用した</p> <p>b : ICHガイドラインQ1Bに従い、総照度として120万lx·h及び総近紫外放射エネルギーとして200W·h/m²の光に曝した</p> <p>c : 長期保存試験及び加速試験で実施</p>	試験項目	製剤	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	長期保存試験	18 mg錠 27 mg錠	25°C/60% RH	PTP/ アルミ袋	24 カ月	変化なし	PTP ^a	12 カ月	変化なし	36 mg錠	25°C/60% RH	PTP/ アルミ袋	12 カ月	変化なし	加速試験	18 mg錠 27 mg錠	40°C/75%RH	PTP/ アルミ袋	6 カ月	変化なし	PTP ^a	分解生成物の増加が認められた	36 mg錠	40°C/75%RH	PTP/ アルミ袋	6 カ月	分解生成物の増加が認められた	光安定性試験	18 mg錠 36 mg錠	曝光 ^b	開放	0.25 カ月	変化なし
試験項目	製剤	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果																																			
長期保存試験	18 mg錠 27 mg錠	25°C/60% RH	PTP/ アルミ袋	24 カ月	変化なし																																			
			PTP ^a	12 カ月	変化なし																																			
	36 mg錠	25°C/60% RH	PTP/ アルミ袋	12 カ月	変化なし																																			
加速試験	18 mg錠 27 mg錠	40°C/75%RH	PTP/ アルミ袋	6 カ月	変化なし																																			
			PTP ^a		分解生成物の増加が認められた																																			
	36 mg錠	40°C/75%RH	PTP/ アルミ袋	6 カ月	分解生成物の増加が認められた																																			
光安定性試験	18 mg錠 36 mg錠	曝光 ^b	開放	0.25 カ月	変化なし																																			



5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない											
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	該当しない											
7. 溶出性	<p style="text-align: center;">放出性試験</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td>1時間の累積放出率</td><td>12 ~ 32%</td></tr> <tr><td>4時間の累積放出率</td><td>40 ~ 60%</td></tr> <tr><td>10時間の累積放出率</td><td>85%以上</td></tr> <tr><td>3時間から6時間の1時間あたりの平均放出率</td><td>9 ~ 15%</td></tr> </table> <p>条件：1分間約30往復、振幅約2~3cmで上下運動 試験液：pH3のリン酸溶液50mL</p>			1時間の累積放出率	12 ~ 32%	4時間の累積放出率	40 ~ 60%	10時間の累積放出率	85%以上	3時間から6時間の1時間あたりの平均放出率	9 ~ 15%	
1時間の累積放出率	12 ~ 32%											
4時間の累積放出率	40 ~ 60%											
10時間の累積放出率	85%以上											
3時間から6時間の1時間あたりの平均放出率	9 ~ 15%											
8. 生物学的試験法	該当しない											
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	赤外吸収スペクトル測定法											
10. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー											
11. 力価	該当しない											
12. 混入する可能性のある夾雑物	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #cccccc;"></th> <th style="background-color: #cccccc;">化合物</th> <th style="background-color: #cccccc;">構造式</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>分解生成物</td> <td>α-フェニル-2-ピペリジン酢酸塩酸塩</td> <td></td> </tr> <tr> <td>分解生成物</td> <td>エリスロ体 (メチルフェニデート塩酸塩 エリスロ異性体)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				化合物	構造式	分解生成物	α -フェニル-2-ピペリジン酢酸塩酸塩		分解生成物	エリスロ体 (メチルフェニデート塩酸塩 エリスロ異性体)	
	化合物	構造式										
分解生成物	α -フェニル-2-ピペリジン酢酸塩酸塩											
分解生成物	エリスロ体 (メチルフェニデート塩酸塩 エリスロ異性体)											
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない											
14. その他	該当しない											

V. 治療に関する項目

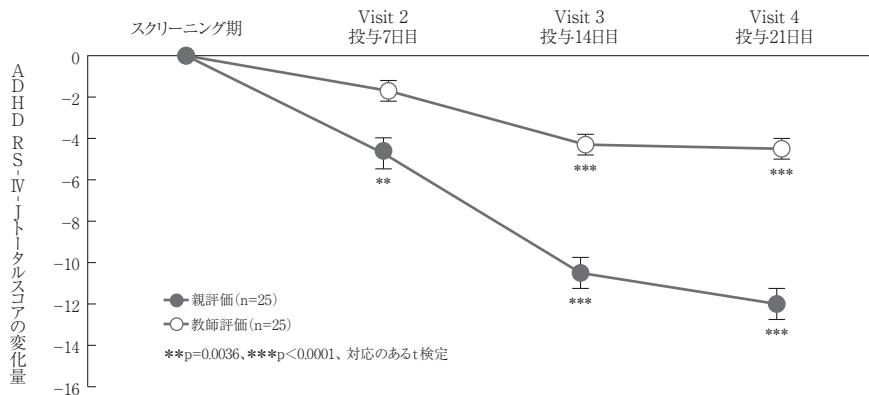
1. 効能又は効果	<p>効能又は効果 注意欠陥／多動性障害（AD/HD）</p> <p>5. 効能又は効果に関する注意</p> <p>5.1 本剤の6歳未満の幼児における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.1、17.1.2 参照]</p> <p>5.2 AD/HD の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM^{注)}）等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。 注) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</p>
2. 用法及び用量	<p>用法及び用量</p> <p>〈18歳未満の患者〉</p> <p>通常、18歳未満の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として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。增量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの增量を行う。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。</p> <p>〈18歳以上の患者〉</p> <p>通常、18歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として18mgを初回用量として、1日1回朝経口投与する。增量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの增量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は72mgを超えないこと。</p> <p>7. 用法及び用量に関する注意</p> <p>7.1 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。</p> <p>7.2 初回用量</p> <p>本剤投与前に他のメチルフェニデート塩酸塩製剤を服用している場合には、その用法及び用量を考慮し、本剤の初回用量を18歳未満の患者では18～45mg、18歳以上の患者では18～72mgの範囲で決定する。ただし、本剤若しくは他のメチルフェニデート塩酸塩製剤の服用を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。</p> <p>7.3 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、27mg錠及び36mg錠の3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。</p>

3. 臨床成績	(1) 臨床データパッケージ <小児 AD/HD 承認時>																			
	Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要														
	国内第Ⅰ相試験 ¹⁾	日本人健康成人男性 16例		○	○	臨床薬理試験：二重盲検、ランダム化、プラセボ対照														
	国内第Ⅱ相試験 ²⁾	日本人のAD/HD患児 (6～12歳) 27例	○	○		探索的試験：非盲検														
	国内第Ⅲ相試験 ³⁾	日本人のAD/HD患児 (6～12歳) 105例	○	○		検証的試験：非盲検及び二重盲検、ランダム化、プラセボ対照														
	国内長期投与試験 ⁴⁾	先行試験（国内第Ⅱ相および国内第Ⅲ相試験）を完了したAD/HD患児 99例	○	○		長期投与試験：非盲検														
	海外第Ⅰ相試験	外国人健康成人 36例			○	臨床薬理試験：非盲検、ランダム化														
	海外第Ⅱ相試験	外国人のAD/HD患児 (7～12歳) 32例	○		○	探索的試験：二重盲検、ランダム化、実薬対照														
<成人 AD/HD 承認時>																				
	Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要														
	国内第Ⅲ相試験 ⁵⁾	日本人のAD/HD成人患者 283例(FAS)	○	○	○	検証的試験：二重盲検、ランダム化、プラセボ対照														
	国内長期投与試験 ^{6,7)}	先行試験（国内第Ⅲ相試験）を完了したAD/HD成人患者 253例(FAS)	○	○		長期投与試験：非盲検、長期投与														
	海外第Ⅰ相試験 ⁸⁾	日本人健康成人 10例			○	臨床薬理試験：非盲検														
	海外第Ⅰ相試験 ⁹⁾	外国人健康成人 36例			○	臨床薬理試験：非盲検、ランダム化														
○：評価資料																				
(2) 臨床効果																				
<小児を対象とした国内第Ⅱ相試験 ²⁾ >																				
国内でDSM-IV診断基準に基づき、AD/HDと診断された6～12歳の患児を対象に、第Ⅱ相非盲検試験を実施した。投与期間3週間においてFAS25例の主要評価項目であるスクリーニング期に対する最終評価時のADHD Rating Scale-IV日本語版(ADHD RS-IV-J)トータルスコアの変化量は、親評価及び教師評価でそれぞれ -12.0 ± 8.6 、 -4.5 ± 6.2 であり、いずれの評価においても有意に減少した($p < 0.0001$ 及び $p = 0.0013$ 、対応のあるt検定)。																				
スクリーニング期から最終評価時のADHD RS-IV-Jトータルスコア変化量																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>スクリーニング期 (平均値±標準偏差)</th> <th>最終評価時 (平均値±標準偏差)</th> <th>変化量(p値*)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>親評価</td> <td>25</td> <td>25.8±10.3</td> <td>13.8±8.0</td> <td>-12.0 ± 8.6 ($p < 0.0001$)</td> </tr> <tr> <td>教師評価</td> <td>25</td> <td>21.4±11.4</td> <td>16.9±11.3</td> <td>-4.5 ± 6.2 ($p = 0.0013$)</td> </tr> </tbody> </table>							n	スクリーニング期 (平均値±標準偏差)	最終評価時 (平均値±標準偏差)	変化量(p値*)	親評価	25	25.8±10.3	13.8±8.0	-12.0 ± 8.6 ($p < 0.0001$)	教師評価	25	21.4±11.4	16.9±11.3	-4.5 ± 6.2 ($p = 0.0013$)
	n	スクリーニング期 (平均値±標準偏差)	最終評価時 (平均値±標準偏差)	変化量(p値*)																
親評価	25	25.8±10.3	13.8±8.0	-12.0 ± 8.6 ($p < 0.0001$)																
教師評価	25	21.4±11.4	16.9±11.3	-4.5 ± 6.2 ($p = 0.0013$)																
※ t検定を用いてスクリーニング期と最終評価時におけるスコアの差の有意性を検討																				

3. 臨床成績 (つづき)

副次評価項目である ADHD RS-IV-J トータルスコアの変化量の経時推移は下記であった。

ADHD RS-IV-J トータルスコア変化量の経時推移（最小二乗平均±標準誤差）



	スクリーニング期	Visit 2(p値*)	Visit 3(p値*)	Visit 4(p値*)
親評価	0	-4.6±1.5(p=0.0036)	-10.5±1.5(p<0.0001)	-12.0±1.5(p<0.0001)
教師評価	0	-1.7±1.0(p=0.0874)	-4.3±1.0(p<0.0001)	-4.5±1.0(p<0.0001)

※ t検定を用いてスクリーニング期と各評価時におけるスコアの差の有意性を検討(反復測定集団平均モデルを適用)

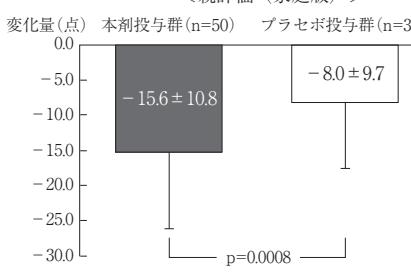
<小児を対象とした国内第Ⅲ相試験³⁾>

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。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 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ことから (p=0.0008 及び p < 0.0001、t 検定)、親評価、教師評価とともに本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

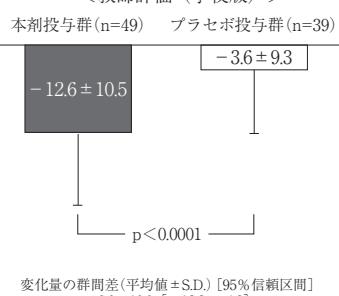
ADHD RS-IV-J のトータルスコアの変化量

(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.)

<親評価 (家庭版)>



<教師評価 (学校版)>



3. 臨床成績 (つづき)		n	投与前スコア (平均値± 標準偏差) (Wash - in 期)	投与後スコア (平均値± 標準偏差) (二重盲検期)	変化量 (平均値± 標準偏差)	変化量の群間差 [95%信頼区間]
親評価	コンサータ®錠群	50	31.7 ± 11.5	16.1 ± 10.1	-15.6 ± 10.8	-7.6 ± 10.3 [-12.0, -3.3]
	プラセボ群	39	31.8 ± 11.3	23.8 ± 12.0	-8.0 ± 9.7	
教師評価	コンサータ®錠群	49	29.9 ± 12.8	17.3 ± 10.9	-12.6 ± 10.5	-9.0 ± 10.0 [-13.3, -4.8]
	プラセボ群	39	28.1 ± 12.8	24.5 ± 13.6	-3.6 ± 9.3	

<小児を対象とした国内長期投与試験⁴⁾>

国内で実施した長期投与試験 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 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)。

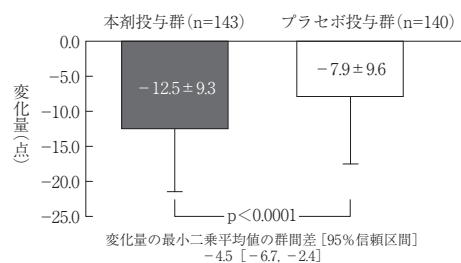
長期投与試験における ADHD RS-IV-J のトータルスコアの変化量
(投与 6 カ月後、12 カ月後及び 18 カ月後の各評価時期とベースラインにおけるスコアの差を表示)

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]

<成人を対象とした国内第Ⅲ相試験⁵⁾>

国内で DSM-IV-TR 診断基準に基づき、AD/HD と診断された 18 ~ 64 歳の患者を対象に、第Ⅲ相プラセボ対照ランダム化二重盲検試験を実施した。FAS 283 例において、主要評価項目である最終評価時の CAARS-O:SV(日本語版)の DSM-IV Total ADHD Symptoms スコアのベースラインからの変化量(平均値±S.D.)は、本剤投与群 -12.5 ± 9.3、プラセボ投与群 -7.9 ± 9.6 と、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 (p < 0.0001、共分散分析)、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

CAARS-O:SV (日本語版) の DSM-IV Total ADHD Symptoms スコアの変化量
(第Ⅲ相プラセボ対照ランダム化二重盲検試験での最終評価時とベースラインにおけるスコアの差を表示; 平均値±S.D.)



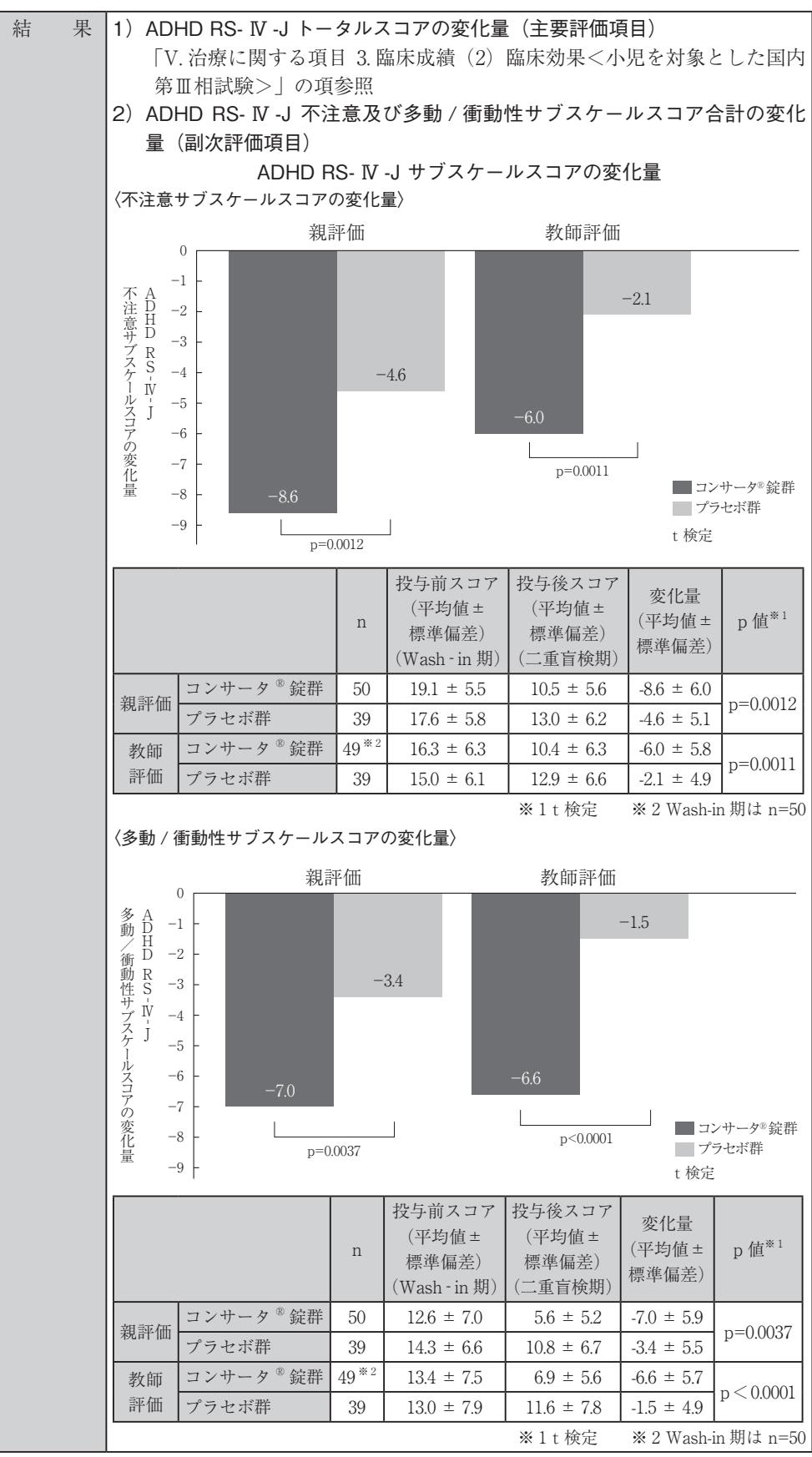
	n	ベースライン (平均値± 標準偏差)	最終評価時 (平均値± 標準偏差)	変化量 (平均値± 標準偏差)	変化量の 最小二乗平均値 の群間差 [95%信頼区間]
コンサータ®錠群	143	31.8 ± 5.96	19.3 ± 9.96	-12.5 ± 9.27	-4.5 [-6.7, -2.4]
プラセボ群	140	31.5 ± 6.44	23.6 ± 10.35	-7.9 ± 9.61	

3. 臨床成績 (つづき)	<p>＜成人を対象とした国内長期投与試験^{6,7)}＞</p> <p>国内で実施した長期投与試験 253 例において、CAARS-O : SV (日本語版) の DSM- IV Total ADHD Symptoms スコアのベースラインからの変化量(平均値± S.D.)は、投与 4 週後 -14.7 ± 8.8、12 週後 -15.8 ± 9.4、24 週後 -16.7 ± 9.8、36 週後 -17.5 ± 9.8、48 週後 -18.3 ± 9.9 と、いずれの評価時もベースラインに比し、スコアの低下が認められた。</p>																		
	<p>長期投与試験における CAARS-O:SV (日本語版) の DSM- IV Total ADHD Symptoms スコアの変化量 (投与 4 週後、12 週後、24 週後、36 週後及び 48 週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)</p>																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>例数</th> <th>平均値 ± S.D. [95% 信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与 4 週後</td> <td>248</td> <td>-14.7 ± 8.8 [-15.8, -13.6]</td> </tr> <tr> <td>投与 12 週後</td> <td>240</td> <td>-15.8 ± 9.4 [-17.0, -14.6]</td> </tr> <tr> <td>投与 24 週後</td> <td>218</td> <td>-16.7 ± 9.8 [-18.0, -15.4]</td> </tr> <tr> <td>投与 36 週後</td> <td>211</td> <td>-17.5 ± 9.8 [-18.9, -16.2]</td> </tr> <tr> <td>投与 48 週後</td> <td>205</td> <td>-18.3 ± 9.9 [-19.6, -16.9]</td> </tr> </tbody> </table>	評価時期	例数	平均値 ± S.D. [95% 信頼区間]	投与 4 週後	248	-14.7 ± 8.8 [-15.8, -13.6]	投与 12 週後	240	-15.8 ± 9.4 [-17.0, -14.6]	投与 24 週後	218	-16.7 ± 9.8 [-18.0, -15.4]	投与 36 週後	211	-17.5 ± 9.8 [-18.9, -16.2]	投与 48 週後	205	-18.3 ± 9.9 [-19.6, -16.9]
評価時期	例数	平均値 ± S.D. [95% 信頼区間]																	
投与 4 週後	248	-14.7 ± 8.8 [-15.8, -13.6]																	
投与 12 週後	240	-15.8 ± 9.4 [-17.0, -14.6]																	
投与 24 週後	218	-16.7 ± 9.8 [-18.0, -15.4]																	
投与 36 週後	211	-17.5 ± 9.8 [-18.9, -16.2]																	
投与 48 週後	205	-18.3 ± 9.9 [-19.6, -16.9]																	
	<p>(3) 臨床薬理試験 忍容性試験¹⁾</p> <p>健康成人男性を対象に、本剤 18、36、54mg を単回経口投与した結果 (各 6 例)、1 例に尿中ブドウ糖陽性が認められた。また、健康成人男性を対象に、本剤 18mg/ 日を 1 日 1 回、4 日間反復経口投与した結果 (各 6 例)、1 例に尿中ブドウ糖陽性、1 例に白血球数減少が認められた。いずれも程度は「軽度」であり、追跡調査で回復が確認された。その他の検査項目について、本剤投与群で臨床上特に問題となる変動は認められなかった。</p>																		
	<p>(4) 探索的試験 用量反応探索試験^{2,3)}</p> <p>本剤の有効成分であるメチルフェニデート塩酸塩等の中枢神経刺激薬に対する反応性は、個体間変動が大きく、患児固有の適正用量を探索する必要があることから、国内外において用量一反応関係を直接評価した臨床試験はない。国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験別に、各評価時期に得られた ADHD Rating Scale- IV 日本語版 親評価、教師評価のトータルスコアとその変化量 (各評価時—ベースライン時) の全データを用量別に集計した結果、いずれの試験においても、用量とトータルスコアの変化量全体でみた場合には、用量一反応関係を示唆する成績は得られなかった。</p>																		
	<p>(5) 検証的試験</p> <ol style="list-style-type: none"> 無作為化並行用量反応試験 該当資料なし 比較試験 ＜小児を対象とした国内第Ⅲ相試験³⁾＞ AD/HD 患児を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照ランダム化治療中止試験 (JNS001-JPN-03-2 試験：多施設共同、可変用量、非盲検及び二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、ランダム化治療中止) 																		
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>目的</td> <td>コンサータ®錠の適正 1 日用量を確認し、1 週間経口投与した際の有効性と安全性を検証する。</td> </tr> <tr> <td>対象</td> <td>DSM- IVにおいて AD/HD と診断された 6 ~ 12 歳の AD/HD 患児 92 例。 AD/HD に対する薬物療法は、メチルフェニデート塩酸塩 (MPH) 製剤からの切り替え 78 例、MPH 製剤以外からの切り替え 1 例、治療歴なし 13 例。</td> </tr> <tr> <td>方法</td> <td>ICH E10 のランダム化治療中止試験のデザインを用いて、二重盲検期開始時にコンサータ®錠群(治療継続群)とプラセボ群(実薬治療中止群)にランダムに割付け、検証した。</td> </tr> <tr> <td>試験スケジュール</td> <td> <p>試験期間中の来院日をVisit 1~6とした</p> </td> </tr> </tbody> </table>	目的	コンサータ®錠の適正 1 日用量を確認し、1 週間経口投与した際の有効性と安全性を検証する。	対象	DSM- IVにおいて AD/HD と診断された 6 ~ 12 歳の AD/HD 患児 92 例。 AD/HD に対する薬物療法は、メチルフェニデート塩酸塩 (MPH) 製剤からの切り替え 78 例、MPH 製剤以外からの切り替え 1 例、治療歴なし 13 例。	方法	ICH E10 のランダム化治療中止試験のデザインを用いて、二重盲検期開始時にコンサータ®錠群(治療継続群)とプラセボ群(実薬治療中止群)にランダムに割付け、検証した。	試験スケジュール	<p>試験期間中の来院日をVisit 1~6とした</p>										
目的	コンサータ®錠の適正 1 日用量を確認し、1 週間経口投与した際の有効性と安全性を検証する。																		
対象	DSM- IVにおいて AD/HD と診断された 6 ~ 12 歳の AD/HD 患児 92 例。 AD/HD に対する薬物療法は、メチルフェニデート塩酸塩 (MPH) 製剤からの切り替え 78 例、MPH 製剤以外からの切り替え 1 例、治療歴なし 13 例。																		
方法	ICH E10 のランダム化治療中止試験のデザインを用いて、二重盲検期開始時にコンサータ®錠群(治療継続群)とプラセボ群(実薬治療中止群)にランダムに割付け、検証した。																		
試験スケジュール	<p>試験期間中の来院日をVisit 1~6とした</p>																		

3. 臨床成績 (つづき)	<table border="1" data-bbox="477 226 1462 1754"> <tbody> <tr> <td data-bbox="477 226 605 294">方 法 (つづき)</td><td data-bbox="605 226 1462 518"> <p>① Wash-in 期 (3 ~ 10 日間) : プラセボ錠 1錠を 1 日 1 回朝、経口投与。</p> <p>② 用量調整期 (3 ~ 6 週間) : 投与開始時の推奨用量を参考に、1 回 18 ~ 54 mg の範囲で 1 日 1 回朝、経口投与。投与 2 週目以降は、用量調整期開始日又は前回来院日から次の来院日まで同じ用量を服用した後(親及び教師による ADHD Rating Scale- IV 日本語版 (ADHD RS- IV -J) 評価を少なくとも 3 日間以上実施した後)、用量調節基準を参考に、そのまま維持、增量、減量をするか、試験を中止。</p> <p>③ 二重盲検期 (3 ~ 10 日間) : 用量調整期で確認された適正 1 日用量と同じ用量のコンサータ® 18 mg錠、27 mg錠又はそれらのプラセボ錠を経口投与。</p> </td></tr> <tr> <td align="center" colspan="2" data-bbox="827 534 1256 563">コンサータ®錠 投与開始時の推奨用量</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="628 574 1033 631">現在又は過去のメチルフェニデート塩酸塩 製剤の用法・用量</td><td align="center" data-bbox="1089 574 1399 631">コンサータ®錠の推奨用法・用量</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="628 642 1033 698">4 週間以内にメチルフェニデート塩酸塩服用 なし</td><td align="center" data-bbox="1041 642 1399 698">18 mg (18 mg錠 1錠) × 1回(朝) / 日</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="628 709 811 738">5 mg × 1 ~ 3 回 / 日</td><td align="center" data-bbox="1041 709 1399 738">18 mg (18 mg錠 1錠) × 1回(朝) / 日</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="628 750 890 806">7.5 mg × 2 ~ 3 回 / 日、10 mg × 1 回 / 日、も しくは朝 10 mg・午後 5 mg</td><td align="center" data-bbox="1041 750 1399 806">27 mg (27 mg錠 1錠) × 1回(朝) / 日</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="628 817 811 846">10 mg × 2 ~ 3 回 / 日</td><td align="center" data-bbox="1041 817 1399 846">36 mg (18 mg錠 2錠) × 1回(朝) / 日</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="628 857 986 914">15 mg × 2 ~ 3 回 / 日、もしくはそれ以上</td><td align="center" data-bbox="1041 857 1438 914">45 mg (18 mg錠、27 mg錠各 1錠) 又は 54 mg (27 mg錠 2錠) × 1回(朝) / 日</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="628 925 843 954">60 mg / 日を超える用量</td><td align="center" data-bbox="1041 925 1279 954">本試験への組み入れ不可</td></tr> <tr> <td align="center" colspan="2" data-bbox="740 970 1343 999">コンサータ®錠 用量調整期 2 週目以降の用量調節基準</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="676 1001 732 1030">有効性*</td><td align="center" data-bbox="771 1001 859 1030">忍容性</td><td align="center" data-bbox="1097 1001 1303 1030">增量・減量・試験中止</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="628 1042 747 1098">問題行動が軽減も しくは改善</td><td align="center" data-bbox="771 1042 859 1071">良好</td><td align="center" data-bbox="954 1042 1089 1071">そのまま継続</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="628 1109 747 1188">問題行動が そのまま もしくは増加</td><td align="center" data-bbox="771 1109 859 1138">良好</td><td align="center" data-bbox="954 1109 1438 1188">1 日用量として 9 mg 又は 18 mg を增量し、少なくとも 5 日間以上投与。ただし 54 mg / 日で有効性が認められない場合は試験を中止</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="628 1199 747 1322">問題行動が軽減も しくは改善</td><td align="center" data-bbox="771 1199 859 1322">有害事象が発 現したが、試 験継続可能と 判断</td><td align="center" data-bbox="954 1199 1438 1322">そのまま継続するか、減量可能(27 ~ 54 mg / 日服用中) で減量の必要があると判断した場合には、1 日用量として 9 mg 又は 18 mg を減量し、少なくとも 5 日間以上投与</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="628 1334 747 1412"></td><td align="center" data-bbox="771 1334 859 1412">有害事象が発 現し、試験継 続不可と判断</td><td align="center" data-bbox="954 1334 1049 1363">試験中止</td></tr> <tr> <td align="center" colspan="3" data-bbox="914 1401 1454 1430">* ADHD RS- IV -J による親、教師評価等より総合的に判断</td></tr> <tr> <td align="center" data-bbox="477 1441 597 1498">主な登録 基 準</td><td colspan="2" data-bbox="605 1441 1462 1754"> <ul style="list-style-type: none"> ・ 代諾者（親又は保護者）による同意取得時点で満 6 歳以上、12 歳以下の外来通院している患児で、治験前の治療の有無、性別は問わない ・ 用量調整期開始前 180 日以内に実施した親又は保護者に対する面接により、DSM- IV における AD/HD の 3 サブタイプ (DSM- IV : 314.00 又は 314.01) のいずれかと診断されている患児。なお、面接・診断に際しては、注意欠陥/多動性障害-AD/HD- の診断治療ガイドラインの臨床面接フォームを利用する ・ Wash-in 期における ADHD RS- IV -J の親評価又は教師評価のトータルスコアのいずれかが、AD/HD サブタイプ別に以下に示す日本の一般児童におけるデータの 95 パーセンタイルのスコア以上である患児。なお、年齢は、Wash-in 期終了時 (Visit 2 ; 一次登録日) における満年齢で判断する </td></tr> </tbody> </table>	方 法 (つづき)	<p>① Wash-in 期 (3 ~ 10 日間) : プラセボ錠 1錠を 1 日 1 回朝、経口投与。</p> <p>② 用量調整期 (3 ~ 6 週間) : 投与開始時の推奨用量を参考に、1 回 18 ~ 54 mg の範囲で 1 日 1 回朝、経口投与。投与 2 週目以降は、用量調整期開始日又は前回来院日から次の来院日まで同じ用量を服用した後(親及び教師による ADHD Rating Scale- IV 日本語版 (ADHD RS- IV -J) 評価を少なくとも 3 日間以上実施した後)、用量調節基準を参考に、そのまま維持、增量、減量をするか、試験を中止。</p> <p>③ 二重盲検期 (3 ~ 10 日間) : 用量調整期で確認された適正 1 日用量と同じ用量のコンサータ® 18 mg錠、27 mg錠又はそれらのプラセボ錠を経口投与。</p>	コンサータ®錠 投与開始時の推奨用量		現在又は過去のメチルフェニデート塩酸塩 製剤の用法・用量	コンサータ®錠の推奨用法・用量	4 週間以内にメチルフェニデート塩酸塩服用 なし	18 mg (18 mg錠 1錠) × 1回(朝) / 日	5 mg × 1 ~ 3 回 / 日	18 mg (18 mg錠 1錠) × 1回(朝) / 日	7.5 mg × 2 ~ 3 回 / 日、10 mg × 1 回 / 日、も しくは朝 10 mg・午後 5 mg	27 mg (27 mg錠 1錠) × 1回(朝) / 日	10 mg × 2 ~ 3 回 / 日	36 mg (18 mg錠 2錠) × 1回(朝) / 日	15 mg × 2 ~ 3 回 / 日、もしくはそれ以上	45 mg (18 mg錠、27 mg錠各 1錠) 又は 54 mg (27 mg錠 2錠) × 1回(朝) / 日	60 mg / 日を超える用量	本試験への組み入れ不可	コンサータ®錠 用量調整期 2 週目以降の用量調節基準		有効性*	忍容性	增量・減量・試験中止	問題行動が軽減も しくは改善	良好	そのまま継続	問題行動が そのまま もしくは増加	良好	1 日用量として 9 mg 又は 18 mg を增量し、少なくとも 5 日間以上投与。ただし 54 mg / 日で有効性が認められない場合は試験を中止	問題行動が軽減も しくは改善	有害事象が発 現したが、試 験継続可能と 判断	そのまま継続するか、減量可能(27 ~ 54 mg / 日服用中) で減量の必要があると判断した場合には、1 日用量として 9 mg 又は 18 mg を減量し、少なくとも 5 日間以上投与		有害事象が発 現し、試験継 続不可と判断	試験中止	* ADHD RS- IV -J による親、教師評価等より総合的に判断			主な登録 基 準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 代諾者（親又は保護者）による同意取得時点で満 6 歳以上、12 歳以下の外来通院している患児で、治験前の治療の有無、性別は問わない ・ 用量調整期開始前 180 日以内に実施した親又は保護者に対する面接により、DSM- IV における AD/HD の 3 サブタイプ (DSM- IV : 314.00 又は 314.01) のいずれかと診断されている患児。なお、面接・診断に際しては、注意欠陥/多動性障害-AD/HD- の診断治療ガイドラインの臨床面接フォームを利用する ・ Wash-in 期における ADHD RS- IV -J の親評価又は教師評価のトータルスコアのいずれかが、AD/HD サブタイプ別に以下に示す日本の一般児童におけるデータの 95 パーセンタイルのスコア以上である患児。なお、年齢は、Wash-in 期終了時 (Visit 2 ; 一次登録日) における満年齢で判断する 	
方 法 (つづき)	<p>① Wash-in 期 (3 ~ 10 日間) : プラセボ錠 1錠を 1 日 1 回朝、経口投与。</p> <p>② 用量調整期 (3 ~ 6 週間) : 投与開始時の推奨用量を参考に、1 回 18 ~ 54 mg の範囲で 1 日 1 回朝、経口投与。投与 2 週目以降は、用量調整期開始日又は前回来院日から次の来院日まで同じ用量を服用した後(親及び教師による ADHD Rating Scale- IV 日本語版 (ADHD RS- IV -J) 評価を少なくとも 3 日間以上実施した後)、用量調節基準を参考に、そのまま維持、增量、減量をするか、試験を中止。</p> <p>③ 二重盲検期 (3 ~ 10 日間) : 用量調整期で確認された適正 1 日用量と同じ用量のコンサータ® 18 mg錠、27 mg錠又はそれらのプラセボ錠を経口投与。</p>																																									
コンサータ®錠 投与開始時の推奨用量																																										
現在又は過去のメチルフェニデート塩酸塩 製剤の用法・用量	コンサータ®錠の推奨用法・用量																																									
4 週間以内にメチルフェニデート塩酸塩服用 なし	18 mg (18 mg錠 1錠) × 1回(朝) / 日																																									
5 mg × 1 ~ 3 回 / 日	18 mg (18 mg錠 1錠) × 1回(朝) / 日																																									
7.5 mg × 2 ~ 3 回 / 日、10 mg × 1 回 / 日、も しくは朝 10 mg・午後 5 mg	27 mg (27 mg錠 1錠) × 1回(朝) / 日																																									
10 mg × 2 ~ 3 回 / 日	36 mg (18 mg錠 2錠) × 1回(朝) / 日																																									
15 mg × 2 ~ 3 回 / 日、もしくはそれ以上	45 mg (18 mg錠、27 mg錠各 1錠) 又は 54 mg (27 mg錠 2錠) × 1回(朝) / 日																																									
60 mg / 日を超える用量	本試験への組み入れ不可																																									
コンサータ®錠 用量調整期 2 週目以降の用量調節基準																																										
有効性*	忍容性	增量・減量・試験中止																																								
問題行動が軽減も しくは改善	良好	そのまま継続																																								
問題行動が そのまま もしくは増加	良好	1 日用量として 9 mg 又は 18 mg を增量し、少なくとも 5 日間以上投与。ただし 54 mg / 日で有効性が認められない場合は試験を中止																																								
問題行動が軽減も しくは改善	有害事象が発 現したが、試 験継続可能と 判断	そのまま継続するか、減量可能(27 ~ 54 mg / 日服用中) で減量の必要があると判断した場合には、1 日用量として 9 mg 又は 18 mg を減量し、少なくとも 5 日間以上投与																																								
	有害事象が発 現し、試験継 続不可と判断	試験中止																																								
* ADHD RS- IV -J による親、教師評価等より総合的に判断																																										
主な登録 基 準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 代諾者（親又は保護者）による同意取得時点で満 6 歳以上、12 歳以下の外来通院している患児で、治験前の治療の有無、性別は問わない ・ 用量調整期開始前 180 日以内に実施した親又は保護者に対する面接により、DSM- IV における AD/HD の 3 サブタイプ (DSM- IV : 314.00 又は 314.01) のいずれかと診断されている患児。なお、面接・診断に際しては、注意欠陥/多動性障害-AD/HD- の診断治療ガイドラインの臨床面接フォームを利用する ・ Wash-in 期における ADHD RS- IV -J の親評価又は教師評価のトータルスコアのいずれかが、AD/HD サブタイプ別に以下に示す日本の一般児童におけるデータの 95 パーセンタイルのスコア以上である患児。なお、年齢は、Wash-in 期終了時 (Visit 2 ; 一次登録日) における満年齢で判断する 																																									

3. 臨床成績 (つづき)	主な登録基準 (つづき)	男児							女児																											
		サブタイプ名 (DSM-IV診断コード)	評価者	6～8歳	9～11歳	12歳	6～8歳	9～11歳	12歳																											
不注意優勢型 (314.00)	親	14.6		13	13	10	10	10	11																											
	教師	17		18.8	17	9	10	10	10																											
多動性・衝動性 優勢型(314.01)	親	10		8	6	7	5	4	4																											
	教師	14		14	11	3	3	3	4.7																											
混合型(314.01)	親	23		20	19	16	14	14	14																											
	教師	28		32	27	11.25	12	12	13																											
「注意欠陥／多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン」より																																				
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> Wash-in期終了時の体重が20kg未満の患児。ただし、20kg未満であるが、現在又は過去に塩酸メチルフェニデート(MPH)製剤を1回5mg以上服薬し忍容性に問題が認められていない患児は、組み入れ可とする Wash-in期に実施した安静時の標準12誘導心電図検査において、QTc > 450msec、II度以上のブロック、若しくは治験への組み入れに問題があると考えられる異常所見を認めた患児 Wash-in期に安静状態で2回測定した収縮期又は拡張期血圧のいずれかが、以下の判断基準に該当する患児。なお、年齢は、各測定日における満年齢で判断する 																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">血圧</th> <th colspan="3">男児</th> <th colspan="3">女児</th> </tr> <tr> <th>6～8歳</th> <th>9～11歳</th> <th>12歳</th> <th>6～8歳</th> <th>9～11歳</th> <th>12歳</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>収縮期血圧(mmHg)</td> <td>≥130</td> <td>≥135</td> <td>≥140</td> <td>≥130</td> <td>≥135</td> <td>≥135</td> </tr> <tr> <td>拡張期血圧(mmHg)</td> <td>≥80</td> <td>≥80</td> <td>≥85</td> <td>≥80</td> <td>≥80</td> <td>≥80</td> </tr> </tbody> </table>										血圧	男児			女児			6～8歳	9～11歳	12歳	6～8歳	9～11歳	12歳	収縮期血圧(mmHg)	≥130	≥135	≥140	≥130	≥135	≥135	拡張期血圧(mmHg)	≥80	≥80	≥85	≥80	≥80
血圧	男児			女児																																
	6～8歳	9～11歳	12歳	6～8歳	9～11歳	12歳																														
収縮期血圧(mmHg)	≥130	≥135	≥140	≥130	≥135	≥135																														
拡張期血圧(mmHg)	≥80	≥80	≥85	≥80	≥80	≥80																														
日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン2000年度版」より																																				
評価項目	<p>主要評価項目及び解析計画 Wash-in期と二重盲検期におけるADHD RS-IV-Jのトータルスコアの変化量(親評価、教師評価)(t検定)。</p> <p>主な副次評価項目及び解析計画 Wash-in期と二重盲検期におけるADHD RS-IV-Jの不注意サブスケール及び多動/衝動性サブスケールスコア合計の変化量(親評価、教師評価)(t検定)。</p> <p>ADHD RS-IV-Jを用いて、親及び教師がそれぞれ患児の症状に関する18の評価項目(不注意項目9、多動性/衝動性項目9)各々について、「0(ない、もしくはほとんどない)」「1(ときどきある)」「2(しばしばある)」「3(非常にしばしばある)」でスコア化し、18評価項目全ての「トータルスコア」、不注意項目のみの「不注意サブスケールスコア」、多動性/衝動性項目のみの「多動/衝動性サブスケールスコア」を評価。</p>																																			

3. 臨床成績 (つづき)



3. 臨床成績 (つづき)	<p>安全性</p> <p>用量調整期及び二重盲検期において、副作用（臨床検査値異常を含む）は、83.7% (77/92例) に認められた。その主なもの（5%以上）は、食欲不振34例（37.0%）、食欲減退11例（12.0%）、初期不眠症9例（9.8%）、体重減少8例（8.7%）、不眠症7例（7.6%）、悪心7例（7.6%）、腹痛5例（5.4%）であった。本試験において死亡を含む重篤な副作用は認められなかった。また投与中止に至った副作用はチック1例であった。</p>
<p>＜成人を対象とした国内第Ⅲ相試験⁵⁾＞</p> <p>成人期のAD/HD患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (JNS001-JPN-A01試験：多施設共同、可変用量、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間)</p>	
<p>目的</p> <p>コンサー[®]錠を18～72mg/日の範囲で用量を調整しながら投与したときの有効性をプラセボと比較し、検証する。</p> <p>対象</p> <p>DSM-IV-TRにおいてAD/HDと診断された18～64歳の患者284例（コンサー[®]錠群143例、プラセボ群141例）。</p>	
<p>方 法</p> <p>試験スケジュール</p>	
<p>①用量調整期：最初の1週間に18mg/日から投与開始し、用量調整基準*に従い患者ごとの至適用量に到達するまで1週間ごとに18mg/日単位で增量。患者ごとの至適用量に到達した後は、安全性の問題がない限り、用量調整期の最終時点までその用量を継続。試験中の減量は用量調整期に1回までとし、減量後の再増量は不可。</p> <p>*Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer:Screening Version(CAARS-O:SV) のDSM-IV Total ADHD Symptoms スコアがベースライン値に比べて30%以上改善、かつClinical Global Impression-Change(CGI-C)スコアが1(著明改善)又は2(中等度改善)となった場合、もしくは最高用量72mg/日に到達した場合に患者ごとの至適用量に到達したと判断。</p> <p>②用量固定期：用量調整期で確認された患者ごとの至適用量を4週間投与。用量固定期中の安全性の理由による減量は不可とし、減量が必要な場合は、試験を中止することとした。</p>	
<p>主な登録基 準</p> <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時の Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV-TR (CAADID) 日本語版により、現在及び小児期のいずれにおいても、精神疾患の診断・統計マニュアル-第Ⅳ改訂版解説改訂(DSM-IV-TR)のAD/HD診断基準[不注意優勢型(314.00)、多動性・衝動性優勢型(314.01)又は混合型(314.01)]に合致する患者 治験担当医師が評価した、ベースライン時の Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer:Screening Version (CAARS-O:SV) のDSM-IV ADHD 症状全体サブスケール(18項目)スコアが24以上の患者 	
<p>主な除外基 準</p> <ul style="list-style-type: none"> メチルフェニデート塩酸塩(MPH)が無効であることが分かっている患者 DSM-IV-TR診断基準により、双極I型障害、統合失調症、統合失調感情障害又は高度の強迫性障害と特定される精神疾患の合併、若しくはその既往のある患者 DSM-IV-TR診断基準により、広汎性発達障害(自閉性障害、アスペルガー障害を含む)と特定される精神疾患の合併、自殺傾向、若しくはその他の本試験の対象として不適切な疾患があると治験担当医師が診断した患者。なお、過去に広汎性発達障害の診断を受けていた場合でも、CAADID日本語版により当時の症状からAD/HDと診断できる場合は組入れ可とした 	

3. 臨床成績 (つづき)	投与期間	8週間																																				
	評価項目	<p>① Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Screening Version(CAARS-O:SV) (日本語版) ② Conners' Adult ADHD Rating Scale-Self-Report: Screening Version (CAARS-S:SV) (日本語版) ③ Clinical Global Impression-Severity of Illness (CGI-S) スコア ④ Clinical Global Impression-Change (CGI-C) スコア</p> <p>Last-observation-carried-forward (LOCF) 法を用いて欠損値の補完を行った。</p> <p>評価基準： 主要評価項目及び解析計画 最終評価時における CAARS-O:SV の DSM- IV Total ADHD Symptoms スコアのベースラインからの変化量 (主要解析：最終評価時のベースラインからの変化量について、投与群及び性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施 副次解析：各評価時のベースラインからの変化量について主要解析と同様の方法を用い解析)。 副次評価項目及び解析計画 CAARS-O:SV 及び CAARS-S:SV の総スコア、CAARS-O:SV の DSM- IV 不注意サブスケールスコア、DSM- IV 多動性 - 衝動性サブスケールスコア及び ADHD Index、CAARS-S:SV の DSM- IV 不注意サブスケールスコア、DSM- IV 多動性 - 衝動性サブスケールスコア、DSM- IV Total ADHD Symptoms スコア及び ADHD Index (投与群及び性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施) CGI-S スコアからの変化量及び CGI-C スコア (CGI-S:順位化したベースラインからのスコア変化量に対して、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施 CGI-C:順位化したスコアに対して、投与群を因子とした分散分析を実施)。</p>																																				
結果		<p>1) CAARS-O:SV の DSM- IV Total ADHD Symptoms スコアの変化量 (主要評価項目) 「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果<成人を対象とした国内第Ⅲ相試験>」の項参照</p> <p>2) CAARS-O:SV の DSM- IV Total ADHD Symptoms スコアの変化量の推移(副次評価項目)</p> <p>CAARS-O:SV の DSM- IV Total ADHD Symptoms スコアのベースラインからの変化量の経時推移 (平均値±標準誤差)</p> <table border="1"> <caption>Data extracted from the graph: CAARS-O:SV DSM-IV Total ADHD Symptoms score change from baseline</caption> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>Placebo Group (n)</th> <th>Consta® Depot Group (n)</th> <th>p-value *</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>140</td> <td>143</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Week 1</td> <td>140</td> <td>142</td> <td>0.0796</td> </tr> <tr> <td>Week 2</td> <td>140</td> <td>142</td> <td>0.0131</td> </tr> <tr> <td>Week 3</td> <td>140</td> <td>143</td> <td>0.0014</td> </tr> <tr> <td>Week 4</td> <td>140</td> <td>143</td> <td>0.0007</td> </tr> <tr> <td>Week 6</td> <td>140</td> <td>143</td> <td>0.0001</td> </tr> <tr> <td>Week 8</td> <td>140</td> <td>143</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Final Evaluation</td> <td>140</td> <td>143</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 共分散分析</p>	Time Point	Placebo Group (n)	Consta® Depot Group (n)	p-value *	Baseline	140	143	-	Week 1	140	142	0.0796	Week 2	140	142	0.0131	Week 3	140	143	0.0014	Week 4	140	143	0.0007	Week 6	140	143	0.0001	Week 8	140	143	<0.0001	Final Evaluation	140	143	<0.0001
Time Point	Placebo Group (n)	Consta® Depot Group (n)	p-value *																																			
Baseline	140	143	-																																			
Week 1	140	142	0.0796																																			
Week 2	140	142	0.0131																																			
Week 3	140	143	0.0014																																			
Week 4	140	143	0.0007																																			
Week 6	140	143	0.0001																																			
Week 8	140	143	<0.0001																																			
Final Evaluation	140	143	<0.0001																																			

3. 臨床成績 (つづき)	結果 (つづき)	3) 最終評価時における副次評価項目	最終評価時の CAARS-O:SV 及び CAARS-S:SV の各スコアのベースラインからの変化量																		
		<CAARS-O:SV スコアの変化量>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>コンサータ®錠群(n=143)</th> <th>プラセボ群(n=140)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総スコア</td> <td>-19.5</td> <td>-12.5</td> </tr> <tr> <td>DSM-IV 不注意サブスケールスコア</td> <td>-8.0</td> <td>-5.0</td> </tr> <tr> <td>DSM-IV 多動性・衝動性サブスケールスコア</td> <td>-4.5</td> <td>-2.9</td> </tr> <tr> <td>ADHD Index</td> <td>-7.0</td> <td>-4.6</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	コンサータ®錠群(n=143)	プラセボ群(n=140)	総スコア	-19.5	-12.5	DSM-IV 不注意サブスケールスコア	-8.0	-5.0	DSM-IV 多動性・衝動性サブスケールスコア	-4.5	-2.9	ADHD Index	-7.0	-4.6			
スコア	コンサータ®錠群(n=143)	プラセボ群(n=140)																			
総スコア	-19.5	-12.5																			
DSM-IV 不注意サブスケールスコア	-8.0	-5.0																			
DSM-IV 多動性・衝動性サブスケールスコア	-4.5	-2.9																			
ADHD Index	-7.0	-4.6																			
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>変化量の最小二乗平均値の群間差±標準誤差</th> <th>p 値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総スコア</td> <td>-6.9 ± 1.83</td> <td>0.0002</td> </tr> <tr> <td>DSM- IV 不注意サブスケールスコア</td> <td>-3.1 ± 0.72</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>DSM- IV 多動性・衝動性サブスケールスコア</td> <td>-1.4 ± 0.51</td> <td>0.0053</td> </tr> <tr> <td>ADHD Index</td> <td>-2.4 ± 0.79</td> <td>0.0030</td> </tr> </tbody> </table>		変化量の最小二乗平均値の群間差±標準誤差	p 値*	総スコア	-6.9 ± 1.83	0.0002	DSM- IV 不注意サブスケールスコア	-3.1 ± 0.72	< 0.0001	DSM- IV 多動性・衝動性サブスケールスコア	-1.4 ± 0.51	0.0053	ADHD Index	-2.4 ± 0.79	0.0030	* 共分散分析			
	変化量の最小二乗平均値の群間差±標準誤差	p 値*																			
総スコア	-6.9 ± 1.83	0.0002																			
DSM- IV 不注意サブスケールスコア	-3.1 ± 0.72	< 0.0001																			
DSM- IV 多動性・衝動性サブスケールスコア	-1.4 ± 0.51	0.0053																			
ADHD Index	-2.4 ± 0.79	0.0030																			
		<CAARS-S:SV スコアの変化量>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>コンサータ®錠群(n=141)</th> <th>プラセボ群(n=140)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総スコア</td> <td>-18.0</td> <td>-10.9</td> </tr> <tr> <td>DSM-IV Total ADHD Symptomsスコア</td> <td>-10.7</td> <td>-6.6</td> </tr> <tr> <td>DSM-IV 不注意サブスケールスコア</td> <td>-6.5</td> <td>-3.4</td> </tr> <tr> <td>DSM-IV 多動性・衝動性サブスケールスコア</td> <td>-4.2</td> <td>-3.2</td> </tr> <tr> <td>ADHD Index</td> <td>-7.3</td> <td>-4.3</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	コンサータ®錠群(n=141)	プラセボ群(n=140)	総スコア	-18.0	-10.9	DSM-IV Total ADHD Symptomsスコア	-10.7	-6.6	DSM-IV 不注意サブスケールスコア	-6.5	-3.4	DSM-IV 多動性・衝動性サブスケールスコア	-4.2	-3.2	ADHD Index	-7.3	-4.3
スコア	コンサータ®錠群(n=141)	プラセボ群(n=140)																			
総スコア	-18.0	-10.9																			
DSM-IV Total ADHD Symptomsスコア	-10.7	-6.6																			
DSM-IV 不注意サブスケールスコア	-6.5	-3.4																			
DSM-IV 多動性・衝動性サブスケールスコア	-4.2	-3.2																			
ADHD Index	-7.3	-4.3																			
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>変化量の最小二乗平均値の群間差±標準誤差</th> <th>p 値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総スコア</td> <td>-6.9 ± 1.86</td> <td>0.0003</td> </tr> <tr> <td>DSM- IV Total ADHD Symptoms スコア</td> <td>-4.1 ± 1.11</td> <td>0.0003</td> </tr> <tr> <td>DSM- IV 不注意サブスケールスコア</td> <td>-3.1 ± 0.71</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>DSM- IV 多動性・衝動性サブスケールスコア</td> <td>-1.0 ± 0.52</td> <td>0.0471</td> </tr> <tr> <td>ADHD Index</td> <td>-2.8 ± 0.80</td> <td>0.0006</td> </tr> </tbody> </table>		変化量の最小二乗平均値の群間差±標準誤差	p 値*	総スコア	-6.9 ± 1.86	0.0003	DSM- IV Total ADHD Symptoms スコア	-4.1 ± 1.11	0.0003	DSM- IV 不注意サブスケールスコア	-3.1 ± 0.71	< 0.0001	DSM- IV 多動性・衝動性サブスケールスコア	-1.0 ± 0.52	0.0471	ADHD Index	-2.8 ± 0.80	0.0006	* 共分散分析
	変化量の最小二乗平均値の群間差±標準誤差	p 値*																			
総スコア	-6.9 ± 1.86	0.0003																			
DSM- IV Total ADHD Symptoms スコア	-4.1 ± 1.11	0.0003																			
DSM- IV 不注意サブスケールスコア	-3.1 ± 0.71	< 0.0001																			
DSM- IV 多動性・衝動性サブスケールスコア	-1.0 ± 0.52	0.0471																			
ADHD Index	-2.8 ± 0.80	0.0006																			
安全性	<p>副作用（臨床検査値異常を含む）は、コンサータ®錠群で 65% (93/143 例)、プラセボ群で 25.5% (36/141 例) に認められた。その主なもの（発現割合 5% 以上）はコンサータ®錠群で食欲減退 53 例 (37.1%)、動悸 26 例 (18.2%)、恶心 21 例 (14.7%)、口渴 19 例 (13.3%)、不眠症 12 例 (8.4%)、頭痛 10 例 (7.0%)、体重減少 10 例 (7.0%) 及び頻脈 8 例 (5.6%)、プラセボ群で不眠症 10 例 (7.1%) であった。重篤な副作用はコンサータ®錠群の精神病性障害 1 例であった。なお死亡例は認められなかった。また投与中止に至った副作用はコンサータ®錠群で食欲減退 2 例、不安、不眠症、精神病性障害、浮腫性めまい、動悸、恶心、口渴が各 1 例であった。</p>																				
3) 安全性試験：長期投与試験	<小児を対象とした国内長期投与試験 ⁴⁾ >	AD/HD 患児を対象とした長期投与試験	(JNS001-JPN-04 試験：多施設共同、可変用量、非盲検)																		
目的	コンサータ®錠を長期経口投与した時の安全性及び有効性を検討する。																				
対象	DSM- IVにおいて AD/HD と診断され、国内第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験を終了した 6～13 歳の AD/HD 患児 99 例（うち試験期Ⅱ移行は 69 例）。																				

3. 臨床成績 (つづき)

<p>方 法</p>	<p>試験スケジュール</p> <p>試験スケジュール</p> <p>試験期</p> <p>同意取得 (n=100)</p> <p>投与</p> <p>評価</p> <p>ADHD Rating Scale-IV 日本語版評価(親、教師*) Clinical Global Impression-Change(医師) Clinical Global Impression-Severity(医師) Global Assessment (親、教師*) Parent Satisfaction Questionnaire(親)</p> <p>試験開始*1 1-2ヶ月目*2 3ヶ月目 6ヶ月目 9ヶ月目 12ヶ月目 最長23ヶ月</p> <p>1-2ヶ月目*2 3ヶ月目 6ヶ月目 9ヶ月目 12ヶ月目 最長23ヶ月</p> <p>試験期 I</p> <p>試験期 II*4</p> <p>コンサータ錠 (n=99) 有用性に応じて増減、中止</p> <p>コンサータ錠 (n=69) 有用性に応じて増減、中止</p> <p>*1 第Ⅲ相試験からの移行例は、wash-in期に該当する *2 第Ⅲ相試験からの移行例は、二重盲検期終了時のデータを本試験の1ヶ月目のデータとし、試験期Iは2ヶ月目からとする *3 第Ⅲ相試験からの移行例は、第Ⅲ相全試験期間に該当する *4 試験期Iの最終時点で医師によるClinical Global Impression-Change(CGI-C)が「著明改善」「中等度改善」、CGI-Cが「軽度改善」かつ親によるGlobal Assessmentが「良い」又は「とても良い」と判定され、試験期IIへの移行が必要と判断された患児のみ *5 教師評価は試験期Iのみ、協力が得られた場合に実施 *6 1ヶ月毎の来院時と、中止後は6ヶ月毎に規定される来院日に実施 *7 6ヶ月毎の来院時と、中止後は6ヶ月毎に規定される来院日に実施</p> <p>①試験期 I (最長 12 カ月間)：開始時国内第Ⅱ相試験からの移行例は、試験終了時及び本試験開始前の薬物療法の内容を考慮した用量のコンサータ®錠を、国内第Ⅲ相試験からの移行例は、二重盲検期に服用した用量のコンサータ®錠を、1日1回朝、経口投与(18～54 mg / 日)。開始後各来院時に、有効性及び忍容性を考慮して、增量、減量を行うか、試験を中止。</p> <p>②試験期 II (最長 23 カ月間)：試験期 I を終了し、最終時点で医師による Clinical Global Impression-Change (CGI-C) が「著明改善」「中等度改善」、CGI-C が「軽度改善」かつ親による Global Assessment (GA) が「良い」又は「とても良い」と判定され、試験期 IIへの移行が必要と判断された患児に対し、試験期 I と同様に投与。試験期 I では、休薬期間(2週間程度)と休薬期間後の来院日(規定外)を設定することを可とし、試験期 II では、休薬期間(2週間程度)と休薬期間後の来院日(規定外)を設定し、離脱(投薬終了)可能かどうか Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) を用いて判断。</p> <p>主な登録基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 本治験の投与開始時において外来通院している患児(検査入院及び、本治験と関連性のない有害事象による一時入院は、治験責任医師又は治験分担医師が治験継続に問題なしと判断した場合に可とする) <p>主な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ①国内第Ⅲ相試験を完了した患児の場合 JNS001-JPN-03 試験において、標準 12 誘導心電図又は血圧について異常変動が認められた患児 JNS001-JPN-03 試験で実施した臨床検査において異常変動が認められ、その変動が臨床的に重要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患児
------------	---

3. 臨床成績 (つづき)	主な除外基準 (つづき)	<p>②国内第Ⅱ相試験を完了した患児の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> JNS001-JPN-02 試験で Clinical Global Impression の評価が「軽度悪化」～「著明悪化」と判定された患児 治験開始時に実施した安静時の標準 12 誘導心電図検査において、QTc > 450 msec、Ⅱ度以上のブロック、若しくは治験への組み入れに問題があると考えられる異常所見を認めた患児 適格性確認期において安静状態で測定した 2 回の収縮期又は拡張期血圧のいずれかが、以下の判断基準に該当する患児。なお、年齢は、各測定日における満年齢で判断する 																															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">血圧</th><th colspan="3">男児</th><th colspan="3">女児</th></tr> <tr> <th>6～8歳</th><th>9～11歳</th><th>12～14歳</th><th>6～8歳</th><th>9～11歳</th><th>12～14歳</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>収縮期血圧(mmHg)</td><td>≥130</td><td>≥135</td><td>≥140</td><td>≥130</td><td>≥135</td><td>≥135</td></tr> <tr> <td>拡張期血圧(mmHg)</td><td>≥80</td><td>≥80</td><td>≥85</td><td>≥80</td><td>≥80</td><td>≥80</td></tr> </tbody> </table> <p>日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン 2000 年度版」より</p>							血圧	男児			女児			6～8歳	9～11歳	12～14歳	6～8歳	9～11歳	12～14歳	収縮期血圧(mmHg)	≥130	≥135	≥140	≥130	≥135	≥135	拡張期血圧(mmHg)	≥80	≥80	≥85	≥80
血圧	男児			女児																													
	6～8歳	9～11歳	12～14歳	6～8歳	9～11歳	12～14歳																											
収縮期血圧(mmHg)	≥130	≥135	≥140	≥130	≥135	≥135																											
拡張期血圧(mmHg)	≥80	≥80	≥85	≥80	≥80	≥80																											
	評価項目	<p>① ADHD Rating Scale- IV 日本語版 (ADHD RS- IV -J. 親評価、教師評価^{※1}) : 国内第Ⅲ相試験と同様 (p.13 参照)</p> <p>② CGI-C (医師評価) : 患児の行動を、「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不变」「軽度悪化」「中等度悪化」「著明悪化」で評価。</p> <p>③ CGI-S (医師評価) : 患児の行動を、「問題なし」「軽度の問題あり」「中等度の問題あり」「高度の問題あり」「極めて問題あり」で評価。</p> <p>④ GA (親評価、教師評価^{※1}) : 患児の行動を、「とても良い」「良い」「どちらともいえない」「良くない」で評価。</p> <p>⑤ Parent Satisfaction Questionnaire (PSQ. 親評価) : 3 項目の質問から、親の満足度を評価。</p>																															
		<p style="text-align: right;">※ 1 試験期 I のみ</p> <p>【試験期 I】 主要評価項目及び解析計画 試験開始時と最終評価時における ADHD RS- IV -J のトータルスコアの変化量 (親評価) (対応のある t 検定)。</p> <p>副次評価項目及び解析計画 試験開始時と最終評価時における ADHD RS- IV -J のトータルスコアの変化量 (教師評価) (対応のある t 検定)、各評価時点における ADHD RS- IV -J のトータルスコア、不注意サブスケール及び多動 / 衝動性サブスケールスコアの変化量 (親評価、教師評価) (反復測定集団平均モデルを適用し、Dunnett 多重比較にて検討)、各評価時点及び最終評価時点における評価 (CGI-C (医師評価)、GA (親評価、教師評価)、PSQ (親評価))。</p> <p>【試験期 II】 各評価時点における評価 ADHD RS- IV -J (親評価) (対応のある t 検定)、CGI-S (医師評価)、GA (親評価)、PSQ (親評価)。</p>																															

3. 臨床成績
(つづき)

結 果	<p>1) ADHD RS-IV-Jによる評価</p> <p>①トータルスコアの変化量(試験期I、II)</p> <p>試験開始時から最終評価時のADHD RS-IV-Jトータルスコア変化量 (試験期I)(親評価:主要評価項目、教師評価:副次評価項目)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>n</th><th>試験開始時^{*1}スコア (平均値±標準偏差)</th><th>最終評価時^{*2}スコア (平均値±標準偏差)</th><th>変化量 (平均値±標準偏差)</th><th>p 値*</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>親評価</td><td>99</td><td>31.2 ± 11.4</td><td>14.4 ± 10.2</td><td>-16.8 ± 12.4</td><td>p < 0.0001</td></tr> <tr> <td>教師評価</td><td>97</td><td>28.1 ± 12.9</td><td>15.8 ± 11.3</td><td>-12.3 ± 12.8</td><td>p < 0.0001</td></tr> </tbody> </table> <p>※対応のあるt検定 (v.s. 試験開始時)</p> <p>〈試験期II〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>n</th><th>試験開始時^{*1}スコア (平均値±標準偏差)</th><th>最終評価時^{*3}スコア (平均値±標準偏差)</th><th>変化量 (平均値±標準偏差)</th><th>p 値*</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>親評価</td><td>69</td><td>30.5 ± 11.2</td><td>12.4 ± 7.8</td><td>-18.0 ± 12.6</td><td>p < 0.0001</td></tr> </tbody> </table> <p>※対応のあるt検定 (v.s. 試験開始時)</p>		n	試験開始時 ^{*1} スコア (平均値±標準偏差)	最終評価時 ^{*2} スコア (平均値±標準偏差)	変化量 (平均値±標準偏差)	p 値*	親評価	99	31.2 ± 11.4	14.4 ± 10.2	-16.8 ± 12.4	p < 0.0001	教師評価	97	28.1 ± 12.9	15.8 ± 11.3	-12.3 ± 12.8	p < 0.0001		n	試験開始時 ^{*1} スコア (平均値±標準偏差)	最終評価時 ^{*3} スコア (平均値±標準偏差)	変化量 (平均値±標準偏差)	p 値*	親評価	69	30.5 ± 11.2	12.4 ± 7.8	-18.0 ± 12.6	p < 0.0001
	n	試験開始時 ^{*1} スコア (平均値±標準偏差)	最終評価時 ^{*2} スコア (平均値±標準偏差)	変化量 (平均値±標準偏差)	p 値*																										
親評価	99	31.2 ± 11.4	14.4 ± 10.2	-16.8 ± 12.4	p < 0.0001																										
教師評価	97	28.1 ± 12.9	15.8 ± 11.3	-12.3 ± 12.8	p < 0.0001																										
	n	試験開始時 ^{*1} スコア (平均値±標準偏差)	最終評価時 ^{*3} スコア (平均値±標準偏差)	変化量 (平均値±標準偏差)	p 値*																										
親評価	69	30.5 ± 11.2	12.4 ± 7.8	-18.0 ± 12.6	p < 0.0001																										

*1 第II相試験からの移行例の場合は適格性確認期(0ヵ月目)、第III相試験からの移行例の場合はWash-in期

*2 投与中止時(最長12ヵ月)

*3 投与中止時(最長23ヵ月)

3. 臨床成績
(つづき)

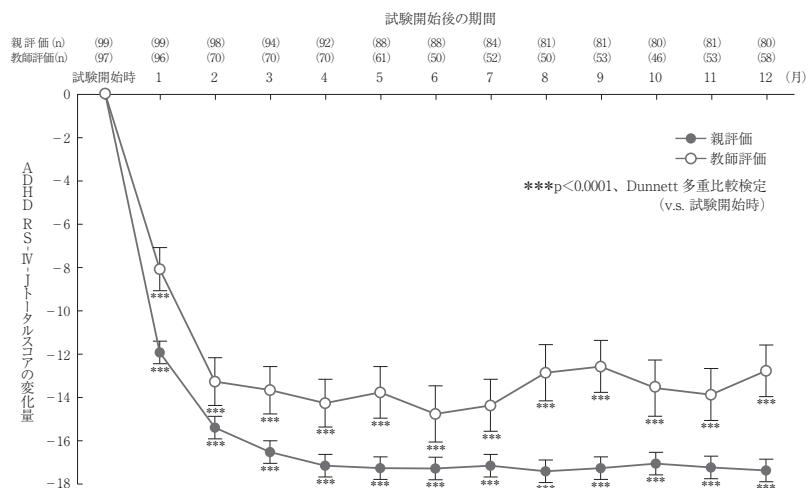
結 果
(つづき)

②トータルスコアの変化量の経時推移(試験期I、II)

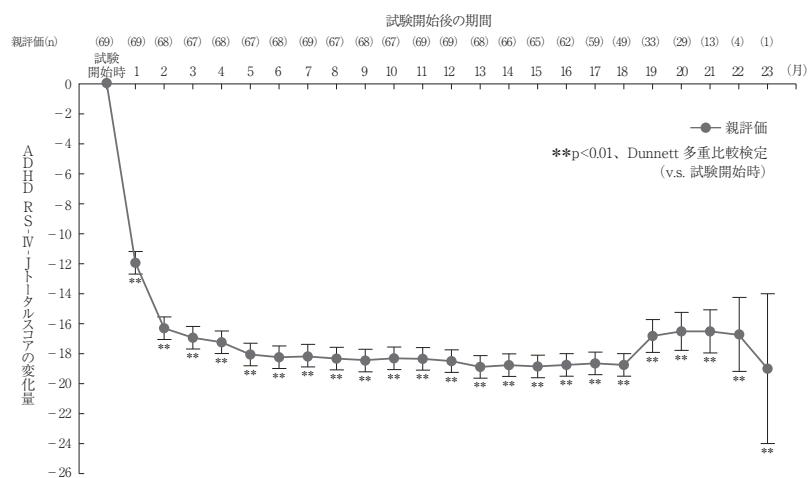
ADHD RS-IV-J トータルスコア変化量の経時推移

(最小二乗平均±標準誤差)

〈試験期I〉(副次評価項目)



〈試験期II〉



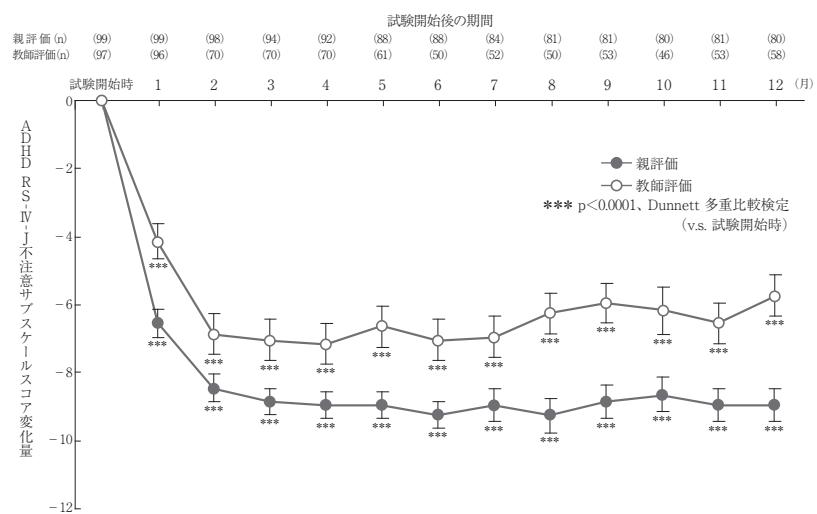
3. 臨床成績 (つづき)

結果 (つづき)

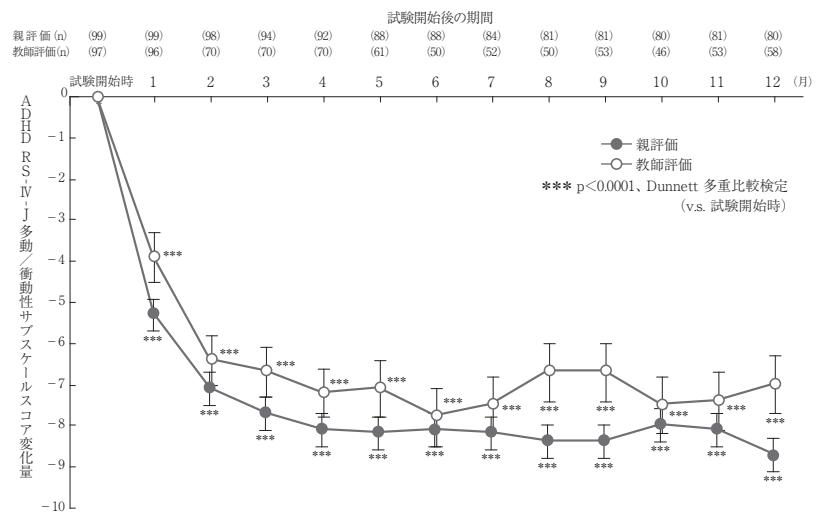
③不注意及び多動／衝動性サブスケールスコア変化量の経時推移（副次評価項目）

ADHD RS-IV-J 不注意及び多動／衝動性サブスケールスコア変化量の
経時推移（最小二乗平均±標準誤差）

〈不注意サブスケールスコア（試験期I）〉



〈多動／衝動性サブスケールスコア（試験期I）〉



3. 臨床成績 (つづき)	結果 (つづき)	<p>2) Clinical Global Impression</p> <p>試験期I及び試験期II最終評価時のClinical Global Impression (Clinical Global Impression-Change (試験期I)) (副次評価項目)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価</th> <th>割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>著明改善</td> <td>27.8%</td> </tr> <tr> <td>中等度改善</td> <td>41.2%</td> </tr> <tr> <td>軽度改善</td> <td>26.8%</td> </tr> <tr> <td>不变</td> <td>2.1%</td> </tr> <tr> <td>軽度悪化</td> <td>2.1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験期II 最終評価時 (n=68)</p> <p>試験期II 最終評価時のClinical Global Impression-Severity (試験期II) (Clinical Global Impression-Severity (試験期II))</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価</th> <th>割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>問題なし</td> <td>60.3%</td> </tr> <tr> <td>軽度の問題あり</td> <td>38.2%</td> </tr> <tr> <td>中等度の問題あり</td> <td>1.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Clinical Global Impression-Change: 患児の行動を「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不变」「軽度悪化」「中等度悪化」「著明悪化」で評価。 Clinical Global Impression-Severity: 患児の行動を「問題なし」「軽度の問題あり」「中等度の問題あり」「高度の問題あり」「極めて問題あり」で評価。</p> <p>3) Global Assessment</p> <p>試験期I (副次評価項目) 及び試験期II最終評価時のGlobal Assessment</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価</th> <th>親評価 (n=98)</th> <th>教師評価 (n=79)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>とても良い</td> <td>22.4% (22/98)</td> <td>39.2% (31/79)</td> </tr> <tr> <td>良い</td> <td>65.3% (64/98)</td> <td>44.3% (35/79)</td> </tr> <tr> <td>どちらともいえない</td> <td>9.2% (9/98)</td> <td>3.8% (3/79)</td> </tr> <tr> <td>良くない</td> <td>3.1% (3/98)</td> <td>12.7% (10/79)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価</th> <th>親評価 (n=69)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>とても良い</td> <td>36.2% (25/69)</td> </tr> <tr> <td>良い</td> <td>58.0% (40/69)</td> </tr> <tr> <td>どちらともいえない</td> <td>5.8% (4/69)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Global Assessment: 患児の行動を「とても良い」「良い」「どちらともいえない」「良くない」で評価。</p>	評価	割合	著明改善	27.8%	中等度改善	41.2%	軽度改善	26.8%	不变	2.1%	軽度悪化	2.1%	評価	割合	問題なし	60.3%	軽度の問題あり	38.2%	中等度の問題あり	1.5%	評価	親評価 (n=98)	教師評価 (n=79)	とても良い	22.4% (22/98)	39.2% (31/79)	良い	65.3% (64/98)	44.3% (35/79)	どちらともいえない	9.2% (9/98)	3.8% (3/79)	良くない	3.1% (3/98)	12.7% (10/79)	評価	親評価 (n=69)	とても良い	36.2% (25/69)	良い	58.0% (40/69)	どちらともいえない	5.8% (4/69)
評価	割合																																												
著明改善	27.8%																																												
中等度改善	41.2%																																												
軽度改善	26.8%																																												
不变	2.1%																																												
軽度悪化	2.1%																																												
評価	割合																																												
問題なし	60.3%																																												
軽度の問題あり	38.2%																																												
中等度の問題あり	1.5%																																												
評価	親評価 (n=98)	教師評価 (n=79)																																											
とても良い	22.4% (22/98)	39.2% (31/79)																																											
良い	65.3% (64/98)	44.3% (35/79)																																											
どちらともいえない	9.2% (9/98)	3.8% (3/79)																																											
良くない	3.1% (3/98)	12.7% (10/79)																																											
評価	親評価 (n=69)																																												
とても良い	36.2% (25/69)																																												
良い	58.0% (40/69)																																												
どちらともいえない	5.8% (4/69)																																												

3. 臨床成績 (つづき)	<p>結 果 (つづき)</p> <p>4) Parent Satisfaction Questionnaire*</p> <p>試験期I及び試験期II最終評価時の Parent Satisfaction Questionnaire (試験期I最終評価時) (副次評価項目)</p> <p>Q1. 総合的に判断して、あなたは今回お子さんが服薬した薬剤について、どのように思われましたか。</p> <p>「満足した」以上 72.4% (71/98)</p> <table border="1"> <tr> <td>(n=98)</td> <td>大変満足した 17.3% (17/98)</td> <td>満足した 55.1% (54/98)</td> <td>やや満足した 20.4% (20/98)</td> <td>やや失望した 7.1% (7/98)</td> <td>失望した、大変失望した 各0% (0/98)</td> </tr> </table> <p>Q2. 総合的に判断して、あなたは今回お子さんが服薬した薬剤が、お子さんのAD/HD治療に対して有益であると思いましたか。</p> <p>「有益である」以上 82.7% (81/98)</p> <table border="1"> <tr> <td>(n=98)</td> <td>大変有益である 27.6% (27/98)</td> <td>有益である 55.1% (54/98)</td> <td>やや有益である 15.3% (15/98)</td> <td>まったく有益ではない 2.0% (2/98)</td> </tr> </table> <p>Q3. あなたは今回お子さんが服薬した薬剤を、同様の症状を呈する他のAD/HDのお子さん(またはその親や保護者)に対して、推奨できますか。</p> <table border="1"> <tr> <td>(n=98)</td> <td>はい 82.7% (81/98)</td> <td>わからない 17.3% (17/98)</td> <td>いいえ 0% (0/98)</td> </tr> </table> <p>〈試験期II最終評価時〉</p> <p>Q1. 総合的に判断して、あなたは今回お子さんが服薬した薬剤について、どのように思われましたか。</p> <p>「満足した」以上 79.7% (55/69)</p> <table border="1"> <tr> <td>(n=69)</td> <td>大変満足した 33.3% (23/69)</td> <td>満足した 46.4% (32/69)</td> <td>やや満足した 20.3% (14/69)</td> <td>やや失望した、失望した、大変失望した 各0% (0/69)</td> </tr> </table> <p>Q2. 総合的に判断して、あなたは今回お子さんが服薬した薬剤が、お子さんのAD/HD治療に対して有益であると思いましたか。</p> <p>「有益である」以上 88.4% (61/69)</p> <table border="1"> <tr> <td>(n=69)</td> <td>大変有益である 43.5% (30/69)</td> <td>有益である 44.9% (31/69)</td> <td>やや有益である 11.6% (8/69)</td> <td>まったく有益ではない 0% (0/69)</td> </tr> </table> <p>Q3. あなたは今回お子さんが服薬した薬剤を、同様の症状を呈する他のAD/HDのお子さん(またはその親や保護者)に対して、推奨できますか。</p> <table border="1"> <tr> <td>(n=69)</td> <td>はい 91.3% (63/69)</td> <td>わからない 8.7% (6/69)</td> <td>いいえ 0% (0/69)</td> </tr> </table> <p>* Parent Satisfaction Questionnaire: 3項目の質問から、親の満足度を評価。</p>	(n=98)	大変満足した 17.3% (17/98)	満足した 55.1% (54/98)	やや満足した 20.4% (20/98)	やや失望した 7.1% (7/98)	失望した、大変失望した 各0% (0/98)	(n=98)	大変有益である 27.6% (27/98)	有益である 55.1% (54/98)	やや有益である 15.3% (15/98)	まったく有益ではない 2.0% (2/98)	(n=98)	はい 82.7% (81/98)	わからない 17.3% (17/98)	いいえ 0% (0/98)	(n=69)	大変満足した 33.3% (23/69)	満足した 46.4% (32/69)	やや満足した 20.3% (14/69)	やや失望した、失望した、大変失望した 各0% (0/69)	(n=69)	大変有益である 43.5% (30/69)	有益である 44.9% (31/69)	やや有益である 11.6% (8/69)	まったく有益ではない 0% (0/69)	(n=69)	はい 91.3% (63/69)	わからない 8.7% (6/69)	いいえ 0% (0/69)
(n=98)	大変満足した 17.3% (17/98)	満足した 55.1% (54/98)	やや満足した 20.4% (20/98)	やや失望した 7.1% (7/98)	失望した、大変失望した 各0% (0/98)																									
(n=98)	大変有益である 27.6% (27/98)	有益である 55.1% (54/98)	やや有益である 15.3% (15/98)	まったく有益ではない 2.0% (2/98)																										
(n=98)	はい 82.7% (81/98)	わからない 17.3% (17/98)	いいえ 0% (0/98)																											
(n=69)	大変満足した 33.3% (23/69)	満足した 46.4% (32/69)	やや満足した 20.3% (14/69)	やや失望した、失望した、大変失望した 各0% (0/69)																										
(n=69)	大変有益である 43.5% (30/69)	有益である 44.9% (31/69)	やや有益である 11.6% (8/69)	まったく有益ではない 0% (0/69)																										
(n=69)	はい 91.3% (63/69)	わからない 8.7% (6/69)	いいえ 0% (0/69)																											
安 全 性	<p>副作用（臨床検査値異常を含む）は、試験期Iにおいて79.8% (79/99例)に認められた。その主なもの（10%以上）は食欲不振35例（35.4%）、体重減少17例（17.2%）、初期不眠症17例（17.2%）、頭痛10例（10.1%）であった。試験期IIにおいては36.2% (25/69例)に認められ、その主なもの（5%以上）は頭痛5例（7.2%）、好酸球数増加4例（5.8%）であった。死亡例を含む重篤な副作用は試験期I、試験期IIともに認められなかった。投与中止に至った副作用は試験期Iにおいてチック3例、食欲不振2例、初期不眠症、自律神経失調、頭痛が各1例であった。試験期IIにおいては心電図QT補正間隔延長1例であった。</p>																													

<成人を対象とした国内長期投与試験^{6,7)} >

成人期のAD/HD患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検可変用量長期投与試験
(JNS001-JPN-A02試験: 多施設共同、可変用量、非盲検、長期投与)

目 的	コンセータ [®] 錠を18～72mg/日の範囲で長期投与（48週間）したときの安全性及び忍容性を評価する。
対 象	DSM-IV-TRにおいてAD/HDと診断され、国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を終了した18～64歳の患者253例。

3. 臨床成績 (つづき)

方 法	試験スケジュール																								
	<p>来院週</p> <p>試験期</p> <p>投与</p> <p>評価</p> <p>CAARS-O:SV CAARS-SSV Clinical Global Impression-Severity Clinical Global Impression-Change</p> <p>1^a 2 3^b 4^b 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 中止時^c 48</p> <p>用 量 調 整 期</p> <p>維 持 治 療 期</p> <p>4週間 44週間 1週間</p> <p>コンサータ®錠 (n=253) コンサータ®錠 (n=253)</p>																								
	<p>*a: 第Ⅲ相試験の後観察期最終評価の来院日。</p> <p>*b: 患者ごとの至適用量に到達した場合には、来院不要。</p> <p>*c: 登録後の試験中止例では、可能な限り来院 16 のすべての手順を実施。</p> <p>*d: 後観察期の来院は試験中止例も含め、治験薬を服用したすべての患者に実施。</p>																								
	<p>①用 量 調 整 期：用 量 調 整 期 (4 週 間) 最初の 1 週 間 に コンサータ®錠 18mg/日 か ら 投 与 開 始。増 量 又 は 減 量 の 目 安[*] を 参 考 に 患 者 ご と の 至 適 用 量 に 到 達 す る ま で 1 週 間 ご と に 用 量 を 調 整。</p> <p>②維 持 治 療 期：用 量 調 整 期 終 了 後、44 週 間 の 維 持 治 療 期 へ 移 行 し、患 者 ご と の 至 適 用 量 で 投 与。患 者 の 症 状 及 び 忍 容 性 に 応 じ て 增 量 又 は 減 量 の 目 安[*] を 参 考 に、維 持 治 療 期 中 は い つ で も コンサータ®錠 18 ~ 72mg の 範 囲 内 で 用 量 変 更 可。</p>																								
	<p>※増量又は減量の目安</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>有効性(CGI-C)</th> <th>安全 性</th> <th>増量又は減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">「1.著明改善」</td> <td>臨床的に問題なし</td> <td>現在の用量を継続</td> </tr> <tr> <td>臨床的に多少の問題あり</td> <td>リスク・ベネフィットを考慮して、現在の用量を継続又は減量</td> </tr> <tr> <td>臨床的に問題あり</td> <td>減量又は試験中止</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">「2.中等度改善」</td> <td>臨床的に問題なし</td> <td>現在の用量を継続又は增量(9又は18mg)</td> </tr> <tr> <td>臨床的に多少の問題あり</td> <td>リスク・ベネフィットを考慮して、現在の用量を継続又は增量(9又は18mg)</td> </tr> <tr> <td>臨床的に問題あり</td> <td>減量又は試験中止</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">「3.軽度改善」以下</td> <td>臨床的に問題なし</td> <td>增量(9又は18mg)</td> </tr> <tr> <td>臨床的に多少の問題あり</td> <td>リスク・ベネフィットを考慮して、現在の用量を継続又は增量(9又は18mg)</td> </tr> <tr> <td>臨床的に問題あり</td> <td>減量又は試験中止</td> </tr> </tbody> </table>	有効性(CGI-C)	安全 性	増量又は減量	「1.著明改善」	臨床的に問題なし	現在の用量を継続	臨床的に多少の問題あり	リスク・ベネフィットを考慮して、現在の用量を継続又は減量	臨床的に問題あり	減量又は試験中止	「2.中等度改善」	臨床的に問題なし	現在の用量を継続又は增量(9又は18mg)	臨床的に多少の問題あり	リスク・ベネフィットを考慮して、現在の用量を継続又は增量(9又は18mg)	臨床的に問題あり	減量又は試験中止	「3.軽度改善」以下	臨床的に問題なし	增量(9又は18mg)	臨床的に多少の問題あり	リスク・ベネフィットを考慮して、現在の用量を継続又は增量(9又は18mg)	臨床的に問題あり	減量又は試験中止
有効性(CGI-C)	安全 性	増量又は減量																							
「1.著明改善」	臨床的に問題なし	現在の用量を継続																							
	臨床的に多少の問題あり	リスク・ベネフィットを考慮して、現在の用量を継続又は減量																							
	臨床的に問題あり	減量又は試験中止																							
「2.中等度改善」	臨床的に問題なし	現在の用量を継続又は增量(9又は18mg)																							
	臨床的に多少の問題あり	リスク・ベネフィットを考慮して、現在の用量を継続又は增量(9又は18mg)																							
	臨床的に問題あり	減量又は試験中止																							
「3.軽度改善」以下	臨床的に問題なし	增量(9又は18mg)																							
	臨床的に多少の問題あり	リスク・ベネフィットを考慮して、現在の用量を継続又は增量(9又は18mg)																							
	臨床的に問題あり	減量又は試験中止																							
主な登録基準	・先行試験 (JNS001-JPN-A01 試験) を完了し、本継続試験で本剤の継続投与が適切であると治験担当医師が判断した患者																								
主な除外基準	・先行試験 (JNS001-JPN-A01 試験) 期間中に、本試験への移行に好ましくないと判断される有害事象が認められた患者																								
投与期間	48 週間																								
評価項目	<p>① Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Screening Version (CAARS-O:SV) (日本語版) ② Conners' Adult ADHD Rating Scale-Self-Report: Screening Version (CAARS-SSV) (日本語版) ③ Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) スコア ④ Clinical Global Impression-Change (CGI-C) スコア</p> <p>評価基準： CAARS-O:SV の DSM-IV Total ADHD Symptoms スコア (各評価時及び最終評価時のスコア及びベースラインからの変化量)。 その他の評価項目 CAARS-O:SV の総スコア、DSM-IV 不注意サブスケールスコア、DSM-IV 多動性・衝動性サブスケールスコア及び ADHD Index、CAARS-SSV の総スコア、DSM-IV Total ADHD Symptoms スコア、DSM-IV 不注意サブスケールスコア、DSM-IV 多動性・衝動性サブスケールスコア及び ADHD Index、CGI-S スコア、CGI-C スコアについて、各評価時及び最終評価時のスコア及びベースラインからの変化量。</p>																								

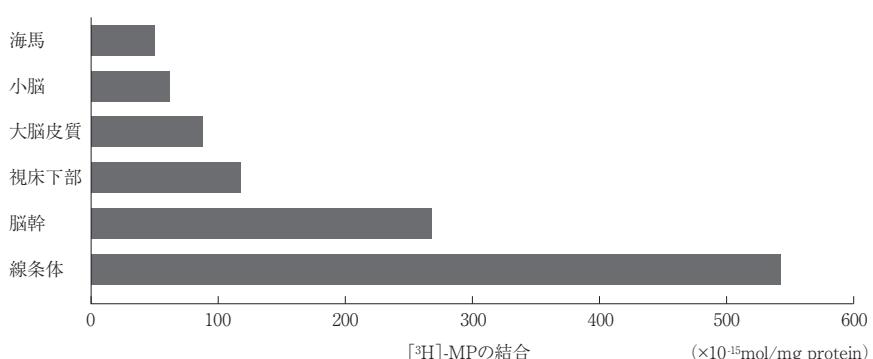
3. 臨床成績 (つづき)

結 果	<p>1) 各評価時における DSM-IV Total ADHD Symptoms スコアのベースラインからの変化量 「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果<成人を対象とした国内長期投与試験>」の項参照</p> <p>2) CAARS-O:SV の DSM-IV Total ADHD Symptoms スコアの変化量の推移</p> <p style="text-align: center;">DSM-IV Total ADHD Symptoms スコアのベースラインからの変化量の 経時推移 (平均値 ± 標準偏差) (Observed Case 法 : OC)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時</th> <th>変化量 (平均値 ± 標準偏差)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>ベースライン</td><td>0 ± 0</td></tr> <tr><td>Day 0</td><td>-14 ± 4</td></tr> <tr><td>第4週</td><td>-14 ± 5</td></tr> <tr><td>第8週</td><td>-14 ± 6</td></tr> <tr><td>第12週</td><td>-14 ± 6</td></tr> <tr><td>第16週</td><td>-14 ± 6</td></tr> <tr><td>第20週</td><td>-15 ± 7</td></tr> <tr><td>第24週</td><td>-16 ± 7</td></tr> <tr><td>第36週</td><td>-17 ± 8</td></tr> <tr><td>第48週</td><td>-18 ± 8</td></tr> </tbody> </table> <p>コンサータ®錠(n) (253) (248) (246) (240) (231) (225) (218) (211) (205)</p> <p>3) その他の評価項目</p> <p>CGI-S スコアにおいて、重症度が中等度以上と評価された患者の割合は、ベースラインでは 95.3%(241/253 例)、最終評価時(LOCF)では 26.5%(67/253 例)であった。CGI-C スコアでは、最終評価時(LOCF)に「著明改善」又は「中等度改善」と評価された患者の割合は、64.8% (164/253 例) であった。</p> <p style="text-align: center;">投与 48 週時の CAARS-O:SV 及び CAARS-S:SV の 各スコアのベースラインからの変化量</p> <p>〈CAARS-O:SV スコアの変化量 (n=205)〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>変化量 (平均値 ± 標準偏差)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>総スコア</td><td>-29.6 ± 16.52</td></tr> <tr><td>DSM-IV 不注意 サブスケールスコア</td><td>-11.8 ± 6.07</td></tr> <tr><td>DSM-IV 多動性・衝動性 サブスケールスコア</td><td>-6.5 ± 5.38</td></tr> <tr><td>ADHD Index</td><td>-11.4 ± 7.64</td></tr> </tbody> </table> <p>〈CAARS-S:SV スコアの変化量 (n=205)〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>変化量 (平均値 ± 標準偏差)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>総スコア</td><td>-26.1 ± 19.93</td></tr> <tr><td>DSM-IV Total ADHD Symptoms スコア</td><td>-15.5 ± 11.94</td></tr> <tr><td>DSM-IV 不注意 サブスケールスコア</td><td>-9.4 ± 7.21</td></tr> <tr><td>DSM-IV 多動性・衝動性 サブスケールスコア</td><td>-6.1 ± 5.73</td></tr> <tr><td>ADHD Index</td><td>-10.6 ± 8.57</td></tr> </tbody> </table>	評価時	変化量 (平均値 ± 標準偏差)	ベースライン	0 ± 0	Day 0	-14 ± 4	第4週	-14 ± 5	第8週	-14 ± 6	第12週	-14 ± 6	第16週	-14 ± 6	第20週	-15 ± 7	第24週	-16 ± 7	第36週	-17 ± 8	第48週	-18 ± 8	評価項目	変化量 (平均値 ± 標準偏差)	総スコア	-29.6 ± 16.52	DSM-IV 不注意 サブスケールスコア	-11.8 ± 6.07	DSM-IV 多動性・衝動性 サブスケールスコア	-6.5 ± 5.38	ADHD Index	-11.4 ± 7.64	評価項目	変化量 (平均値 ± 標準偏差)	総スコア	-26.1 ± 19.93	DSM-IV Total ADHD Symptoms スコア	-15.5 ± 11.94	DSM-IV 不注意 サブスケールスコア	-9.4 ± 7.21	DSM-IV 多動性・衝動性 サブスケールスコア	-6.1 ± 5.73	ADHD Index	-10.6 ± 8.57
評価時	変化量 (平均値 ± 標準偏差)																																												
ベースライン	0 ± 0																																												
Day 0	-14 ± 4																																												
第4週	-14 ± 5																																												
第8週	-14 ± 6																																												
第12週	-14 ± 6																																												
第16週	-14 ± 6																																												
第20週	-15 ± 7																																												
第24週	-16 ± 7																																												
第36週	-17 ± 8																																												
第48週	-18 ± 8																																												
評価項目	変化量 (平均値 ± 標準偏差)																																												
総スコア	-29.6 ± 16.52																																												
DSM-IV 不注意 サブスケールスコア	-11.8 ± 6.07																																												
DSM-IV 多動性・衝動性 サブスケールスコア	-6.5 ± 5.38																																												
ADHD Index	-11.4 ± 7.64																																												
評価項目	変化量 (平均値 ± 標準偏差)																																												
総スコア	-26.1 ± 19.93																																												
DSM-IV Total ADHD Symptoms スコア	-15.5 ± 11.94																																												
DSM-IV 不注意 サブスケールスコア	-9.4 ± 7.21																																												
DSM-IV 多動性・衝動性 サブスケールスコア	-6.1 ± 5.73																																												
ADHD Index	-10.6 ± 8.57																																												

<p>3. 臨床成績 (つづき)</p>	<p>安全性</p> <p>副作用（臨床検査値異常を含む）は、70.8% (179/253例) に認められた。その主なもの（10%以上）は食欲減退76例（30.0%）、体重減少49例（19.4%）、動悸40例（15.8%）、恶心35例（13.8%）、不眠症33例（13.0%）、口渴26例（10.3%）であった。重篤な副作用は精神病性障害が2例であった。なお死亡例は認められなかった。また主な投与中止に至った副作用は動悸4例、恶心3例、食欲減退、妄想、精神病性障害、頻脈、易刺激性、発熱、体重減少が各2例であった。</p>
<p>4) 患者・病態別試験 該当資料なし</p> <p>(6) 治療的使用</p> <p>1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験） <特定使用成績調査（長期使用に関する調査）> 平成19年12月～平成23年8月に行った特定使用成績調査では、本剤18mg及び27mgが投与された患者1,342例（有効性解析対象症例1,229例）を対象に、長期使用実態下における安全性及び有効性に関する検討が行われた。 有効性評価について、CGIによる行動評価では、有効率が86.6% (1,064/1,229例) であった。AD/HD RS-IV-J【家族評価、学校評価】の行動評価では、いずれの評価も本剤投与開始時と比較し、国内長期投与試験（JNS001-JPN-04試験）と同様にトータルスコアの有意な低下が認められた。 <成人への治療継続患者に関する特定使用成績調査（レトロスペクティブ調査）> 平成22年8月～平成22年12月に行った特定使用成績調査では、小児期にAD/HDと診断され、18歳以降も引き続き本剤による治療経験を有する患者77例（有効性解析対象症例77例）を対象とし、本剤投与開始時から患者登録時までの安全性及び有効性評価項目が収集された。 CGIによる有効性評価において、17歳以下時点における有効率は96.1% (74/77例)、18歳以上時点における有効率は97.4% (75/77例) であった。 <成人への治療継続患者に関する特定使用成績調査（プロスペクティブ調査）> 平成22年10月～平成23年8月に行った特定使用成績調査では、小児期にAD/HDと診断され、①18歳未満で本剤の投与が開始され、18歳以降も本剤での治療が継続されている患者、②18歳未満で本剤の投与が開始され、17歳9ヵ月以降も本剤の継続投与が予想される患者、③17歳9ヵ月以降18歳までに本剤の新規投与又は投与再開が予想される患者、計44例（有効性解析対象症例42例）を対象として、登録後6ヵ月までの安全性及び有効性評価項目が収集された。CGI及びAD/HD RS-IV-Jにより有効性が評価された。CGIについて、登録時における有効率は100% (42/42例)、3ヵ月後が100% (37/37例)、6ヵ月後が100% (36/36例) であり、有効性は維持されていた。AD/HD RS-IV-J【家族又は医師の評価】について、トータルスコアは登録時が10.60 ± 6.81、3ヵ月後が9.62 ± 6.89、6ヵ月後が9.86 ± 6.96であり、6ヵ月間の観察において安定していた。</p> <p style="text-align: right;">(再審査報告時)</p> <p>2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 該当しない</p>	

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	ペモリン																										
2. 薬理作用	<p>(1) 作用部位・作用機序¹⁰⁾ メチルフェニデートは、ドパミントランスポーター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。</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>1) ラット AD/HD モデルに対する作用¹¹⁾ AD/HD のモデル動物のひとつとされる脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHRSP) を用いて、メチルフェニデート塩酸塩 (MPH) の行動変化に対する効果を評価した。 6 週齢雄 SHRSP (n=6 ~ 12) に、MPH 0.01, 0.1, 1mg/kg 及び生理食塩液を単回腹腔内投与し、多動性の指標となるオープンフィールド (新奇環境) での自発運動を、水平運動量 (区画移動数) 及び垂直運動量 (立ち上がり行動数) として 15 分間隔で 60 分間計測した。その結果、0.01mg/kg 群では、水平運動量 (30 ~ 60 分) 及び垂直運動量 (15 ~ 60 分) の有意な減少が認められ、0.1mg/kg 群では水平運動及び垂直運動 (45 ~ 60 分) の有意な減少が認められた(いずれも p < 0.05、Dunnett 多重比較検定 : vs. 生理食塩液群)。一方、1mg/kg 群では有意な自発運動の減少は認められなかった。 また、6 週齢雄 SHRSP (n=6 ~ 12) に、MPH 0.01, 0.1, 1mg/kg 及び生理食塩液を単回腹腔内投与し、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。その結果、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。</p> <p>2) 光学異性体の薬理活性¹²⁾ 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。</p> <p>3) 代謝物の薬理活性^{13,14)} メチルフェニデート (MP) の主代謝物である α -フェニル-2-ピペリジン酢酸 (PPA) は、血液脳閂門を通過しにくい。さらにドパミントランスポーターが多く発現しているラット脳線条体において MP の結合を阻害しないことから、PPA の薬理活性はほとんどないと考えられる。</p> <p>PPA の血漿中濃度に対する臓器・組織内濃度の比 (Wistar ラット. 平均値士標準偏差、n=3)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">臓器・組織</th> <th colspan="2">臓器・組織内 PPA 濃度 ng/mL or ng/g (臓器・組織内 PPA 濃度 / 血漿中 PPA 濃度比)</th> </tr> <tr> <th>1 時間</th> <th>3 時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血漿</td> <td>615.3 ± 341.4 (-)</td> <td>114.2 ± 40.6 (-)</td> </tr> <tr> <td>脳</td> <td>18.3 ± 8.3 (0.03 ± 0.01)</td> <td>5.0 ± 1.5 (0.05 ± 0.00)</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>681.5 ± 189.5 (1.0 ± 0.2)</td> <td>197.7 ± 112.0 (2.2 ± 2.1)</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>1007.0 ± 581.2 (1.6 ± 0.1)</td> <td>155.9 ± 33.6 (1.4 ± 0.2)</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>1932.3 ± 1007.4 (3.2 ± 0.5)</td> <td>428.8 ± 315.9 (3.4 ± 2.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>4) モノアミントランスポーターに対する親和性 (in vitro)¹⁰⁾ メチルフェニデート (MP) のヒトドパミントランスポーター (DAT)、ヒトノルアドレナリントランスポーター (NAT) への親和性を検討した。 ヒト DAT、ヒト NAT のトレーサーとして [³H] WIN35428、 [³H] -nisoxetine を用いて、 Scatchard 解析によりトレーサーとレセプターの解離定数 (Kd 値) を求め、得られた Kd 値に基づき MP の結合定数 (Ki 値) を算出した。また、ヒトセロトニントランスポーター (5-HTT) への結合に対する阻害率を [³H] -imipramine をトレーサーとして用いて算出した。その結果、ヒト DAT に対してはヒト NAT に比較して約 20 倍強い親和性が認められ、ヒト 5-HTT に対する結合は認められなかった。</p> <p>MP のヒト DAT 及びヒト NAT への結合 (平均値士標準偏差、n=3)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>トランスポーター</th> <th>Ki (nmol/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヒト DAT</td> <td>34.9 ± 5.20</td> </tr> <tr> <td>ヒト NAT</td> <td>716 ± 51.3</td> </tr> </tbody> </table>	臓器・組織	臓器・組織内 PPA 濃度 ng/mL or ng/g (臓器・組織内 PPA 濃度 / 血漿中 PPA 濃度比)		1 時間	3 時間	血漿	615.3 ± 341.4 (-)	114.2 ± 40.6 (-)	脳	18.3 ± 8.3 (0.03 ± 0.01)	5.0 ± 1.5 (0.05 ± 0.00)	肺	681.5 ± 189.5 (1.0 ± 0.2)	197.7 ± 112.0 (2.2 ± 2.1)	肝臓	1007.0 ± 581.2 (1.6 ± 0.1)	155.9 ± 33.6 (1.4 ± 0.2)	腎臓	1932.3 ± 1007.4 (3.2 ± 0.5)	428.8 ± 315.9 (3.4 ± 2.1)	トランスポーター	Ki (nmol/L)	ヒト DAT	34.9 ± 5.20	ヒト NAT	716 ± 51.3
臓器・組織	臓器・組織内 PPA 濃度 ng/mL or ng/g (臓器・組織内 PPA 濃度 / 血漿中 PPA 濃度比)																										
	1 時間	3 時間																									
血漿	615.3 ± 341.4 (-)	114.2 ± 40.6 (-)																									
脳	18.3 ± 8.3 (0.03 ± 0.01)	5.0 ± 1.5 (0.05 ± 0.00)																									
肺	681.5 ± 189.5 (1.0 ± 0.2)	197.7 ± 112.0 (2.2 ± 2.1)																									
肝臓	1007.0 ± 581.2 (1.6 ± 0.1)	155.9 ± 33.6 (1.4 ± 0.2)																									
腎臓	1932.3 ± 1007.4 (3.2 ± 0.5)	428.8 ± 315.9 (3.4 ± 2.1)																									
トランスポーター	Ki (nmol/L)																										
ヒト DAT	34.9 ± 5.20																										
ヒト NAT	716 ± 51.3																										

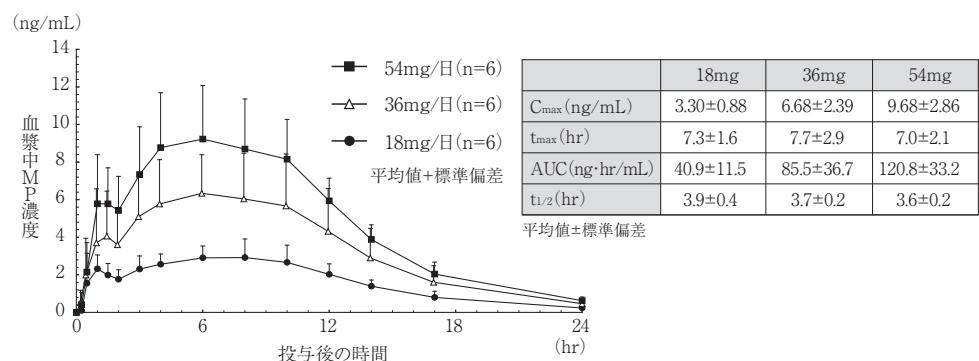
2. 薬理作用 (つづき)	<p>5) シナプス小胞からのドパミン及びノルアドレナリンの放出に対する作用 (<i>in vitro</i>)¹⁵⁾ ドパミン、ノルアドレナリンのシナプス小胞からの放出に対するメチルフェニデート(MP)の影響を、メタンフェタミンを陽性対照として評価した。 ラット大脳皮質のシナプス画分を [³H]-ドパミン又は [³H]-ノルアドレナリン添加により標識し、これにMP又はメタンフェタミンを添加し、放射活性を測定した。その結果、MPは10μmol/Lにおいてもドパミン、ノルアドレナリンの放出促進作用を示さなかつたのに対し、メタンフェタミンはドパミンの放出を100nmol/L以上で、ノルアドレナリンの放出を10μmol/L以上で有意に促進させた($p < 0.01$, Dunnnett 多重比較検定; vs. コントロール)。</p> <p>シナプス小胞からの神経伝達物質の放出に対する作用 (ラット. 平均値±標準偏差, n=3)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">薬剤</th> <th rowspan="3">神経伝達物質</th> <th colspan="4">放射活性 (dpm)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">コントロール</th> <th colspan="3">薬剤濃度 (mol/L)</th> </tr> <tr> <th>1 × 10⁻⁸</th> <th>1 × 10⁻⁷</th> <th>1 × 10⁻⁶</th> <th>1 × 10⁻⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">メチルフェニデート</td> <td>ドパミン</td> <td>2925.61 ± 25.13</td> <td>2924.29 ± 131.75</td> <td>2884.01 ± 273.71</td> <td>2766.47 ± 100.39</td> </tr> <tr> <td>ノルアドレナリン</td> <td>1654.77 ± 247.94</td> <td>1735.38 ± 262.79</td> <td>1606.48 ± 175.42</td> <td>1565.21 ± 317.02</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">メタンフェタミン</td> <td>ドパミン</td> <td>2925.61 ± 25.13</td> <td>3020.88 ± 186.53</td> <td>3476.37** ± 171.48</td> <td>3946.65*** ± 184.72</td> </tr> <tr> <td>ノルアドレナリン</td> <td>1654.77 ± 247.94</td> <td>1667.80 ± 214.74</td> <td>1873.81 ± 247.78</td> <td>2087.03 ± 262.14</td> </tr> </tbody> </table> <p>* * p < 0.01, Dunnnett 多重比較検定; vs. コントロール</p> <p>6) モノアミンオキシダーゼ-Bに対する作用 (<i>in vitro</i>)¹⁶⁾ ドパミンやノルアドレナリンを分解するモノアミンオキシダーゼ-Bに対するメチルフェニデート(MP)の作用を、Ro 16-6491を陽性対照として評価した。 ラット肝臓のミトコンドリア画分を酵素標品とし、MP又はRo 16-6491を [¹⁴C]-Phenylethylamineを含む標識基質溶液に添加し、塩酸及びトルエンを添加して酵素分解産物を抽出した。その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定したとき、Ro 16-6491は10μmol/Lにおいて70%以上の抑制を示したのに対し、MPによる抑制は10%以下であった。</p> <p>7) 脳内組織及び亜細胞画分における結合部位の検討 (<i>in vitro</i>)¹⁴⁾ 脳内組織及び亜細胞画分におけるメチルフェニデート(MP)の結合部位を検討した。SDラットの各脳部位からP₂画分(シナプス及びミトコンドリアを含む)を、線条体からP₁画分(細胞核を含む画分)とP₂画分及びP₃画分(ミクロソームを含む画分)を調製し、MP100μmol/L存在下及び非存在下に [³H]-MP 10.9nmol/Lを反応させて各部位への特異的結合を算出した。その結果、 [³H]-MPの結合が最も高濃度に認められたのは線条体で、次いで脳幹、視床下部の順であった。</p> <p>脳内P₂画分における [³H]-MPの結合</p>  <table border="1"> <caption>Estimated data from the bar chart</caption> <thead> <tr> <th>部位</th> <th>[³H]-MPの結合 ($\times 10^{-15}$ mol/mg protein)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>海馬</td> <td>~50</td> </tr> <tr> <td>小脳</td> <td>~60</td> </tr> <tr> <td>大脳皮質</td> <td>~80</td> </tr> <tr> <td>視床下部</td> <td>~120</td> </tr> <tr> <td>脳幹</td> <td>~280</td> </tr> <tr> <td>線条体</td> <td>~550</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 作用発現時間・持続時間 該当資料なし</p>	薬剤	神経伝達物質	放射活性 (dpm)				コントロール	薬剤濃度 (mol/L)			1 × 10 ⁻⁸	1 × 10 ⁻⁷	1 × 10 ⁻⁶	1 × 10 ⁻⁵	メチルフェニデート	ドパミン	2925.61 ± 25.13	2924.29 ± 131.75	2884.01 ± 273.71	2766.47 ± 100.39	ノルアドレナリン	1654.77 ± 247.94	1735.38 ± 262.79	1606.48 ± 175.42	1565.21 ± 317.02	メタンフェタミン	ドパミン	2925.61 ± 25.13	3020.88 ± 186.53	3476.37** ± 171.48	3946.65*** ± 184.72	ノルアドレナリン	1654.77 ± 247.94	1667.80 ± 214.74	1873.81 ± 247.78	2087.03 ± 262.14	部位	[³ H]-MPの結合 ($\times 10^{-15}$ mol/mg protein)	海馬	~50	小脳	~60	大脳皮質	~80	視床下部	~120	脳幹	~280	線条体	~550
薬剤	神経伝達物質			放射活性 (dpm)																																															
				コントロール	薬剤濃度 (mol/L)																																														
		1 × 10 ⁻⁸	1 × 10 ⁻⁷		1 × 10 ⁻⁶	1 × 10 ⁻⁵																																													
メチルフェニデート	ドパミン	2925.61 ± 25.13	2924.29 ± 131.75	2884.01 ± 273.71	2766.47 ± 100.39																																														
	ノルアドレナリン	1654.77 ± 247.94	1735.38 ± 262.79	1606.48 ± 175.42	1565.21 ± 317.02																																														
メタンフェタミン	ドパミン	2925.61 ± 25.13	3020.88 ± 186.53	3476.37** ± 171.48	3946.65*** ± 184.72																																														
	ノルアドレナリン	1654.77 ± 247.94	1667.80 ± 214.74	1873.81 ± 247.78	2087.03 ± 262.14																																														
部位	[³ H]-MPの結合 ($\times 10^{-15}$ mol/mg protein)																																																		
海馬	~50																																																		
小脳	~60																																																		
大脳皮質	~80																																																		
視床下部	~120																																																		
脳幹	~280																																																		
線条体	~550																																																		

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

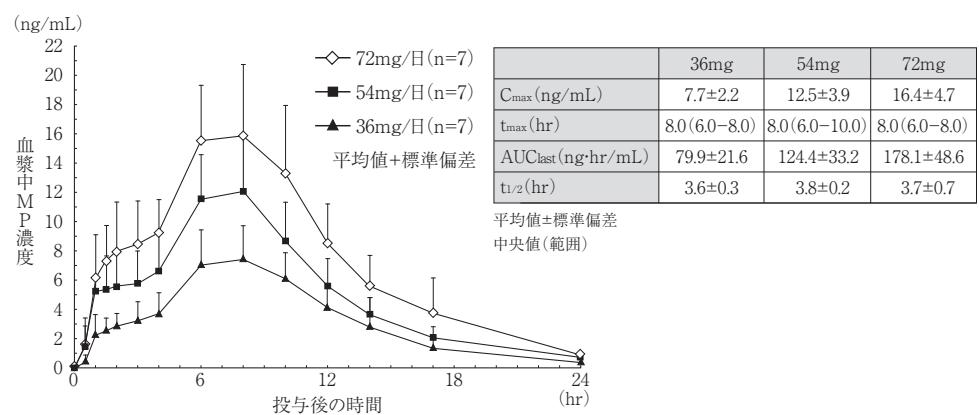
- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間¹⁾
単回投与(健康成人男性、18・36・54mg、n=6)
メチルフェニデート(MP)：約7.0～7.7時間
 α -フェニル-2-ピペリジン酢酸(PPA)：約9.0～10.0時間
反復投与(健康成人男性、18mg/日、1日1回4日間、n=6)
MP：約8.0～8.7時間
PPA：約9.0時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
1) 単回投与
健康成人男性に、本剤18、36及び54mg(18mg錠×1、2及び3錠)を単回経口投与したときの血漿中メチルフェニデート(MP)濃度は、投与後まず薬物コーティング部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MP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_{max}を示し、約4時間のt_{1/2}で消失し、本剤18～54mgの用量範囲内で用量比例性を示した¹⁾。

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MPの血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ(各n=6)



また、健康成人男性に本剤36、54及び72mg(36mg錠×1錠、18mg錠×3錠及び36mg錠×2錠)を単回経口投与したときの血漿中MP濃度も同様の推移を示し、投与剤型による大きな差異はなく、本剤36～72mg/日の用量範囲内で用量比例性を示した⁸⁾。

健康成人男性に本剤36、54及び72mgを単回経口投与したときのMPの血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ(各n=7)

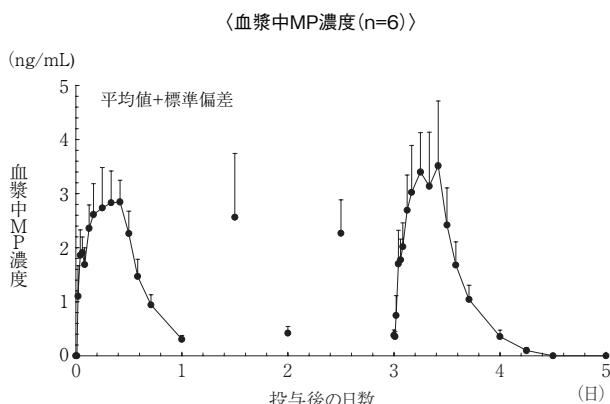


1. 血中濃度の推移・
測定法
(つづき)

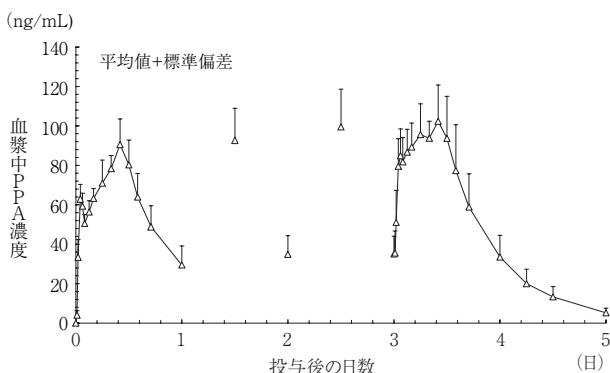
2) 反復投与¹⁾

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、血漿中メチルフェニデート (MP) 濃度は 1 日目と 4 日目で類似しており、蓄積性は認められなかった。また、MP から薬理活性のない主代謝物 α -フェニル-2-ビペリジン酢酸 (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。

健康成人に対する反復投与時の血漿中 MP、
PPA 濃度推移、薬物動態パラメータ (18mg/日、4 日間)



〈血漿中PPA濃度(n=6)〉



	MP		PPA	
	1日目	4日目	1日目	4日目
C _{max} (ng/mL)	3.12±0.58	3.97±1.21	92.9±9.81	106.1±16.5
t _{max} (hr)	8.7±2.1	8.0±2.5	9.0±1.7	9.0±2.8
AUC(ng·hr/mL)	42.6±7.0	46.5±9.6 ^{*2}	1797.1±354.2	1772.3±319.4 ^{*2}
t _{1/2} (hr)	4.3±0.2	4.1±0.4	8.8±1.5	9.0±0.7
AUC比(MP/PPA)	—	—	0.025±0.007	0.027±0.009
蓄積率 ^{*1} (AUC)	—	1.09±0.09	—	0.99±0.07

平均値±標準偏差

MP: メチルフェニデート PPA: α -フェニル-2-ビペリジン酢酸 (主代謝物)

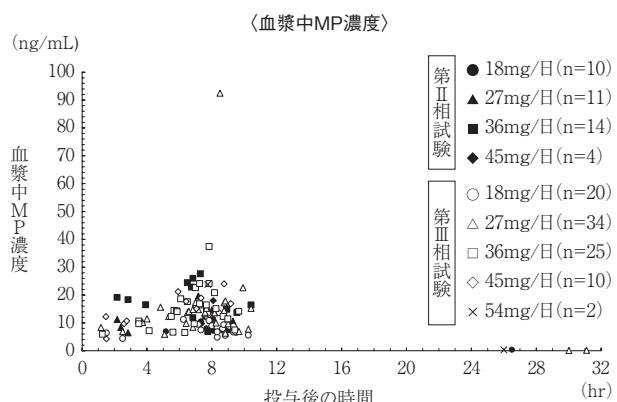
*1 蓄積率: 4日目のパラメータ/1日目のパラメータ *2 AUC (0→24)

1. 血中濃度の推移・
測定法
(つづき)

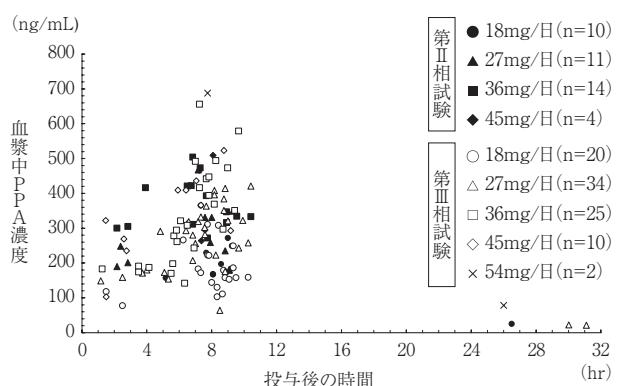
3) 患児における薬物動態¹⁷⁾

AD/HD患児に、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(MP)及び主代謝物 α -フェニル-2-ピペリジン酢酸(PPA)の各血漿中濃度は、健康成人より高値を示すが、用量に比例した増加を示した。これは、同様の知見が海外でも得られていることから、体重の違いに起因する分布容積の違いに基づくものと考えられる。

患児における血漿中MP、PPA濃度



〈血漿中PPA濃度〉



(4) 中毒域

該当資料なし

1. 血中濃度の推移・
測定法
(つづき)

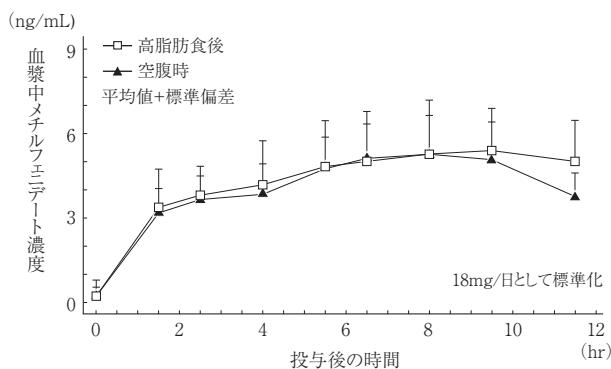
(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)^{9,18)}

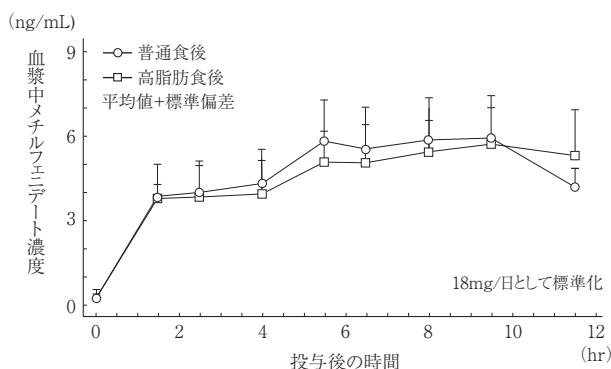
外国人 AD/HD 患児及び健康成人を対象に、本剤を空腹時、普通食後又は高脂肪食後にそれぞれ単回経口投与したときの薬物動態に差は認められず、食事による影響は認められなかった。

患児における食事による影響

〈空腹時投与と高脂肪食後投与の血漿中メチルフェニデート濃度推移(各n=13)〉



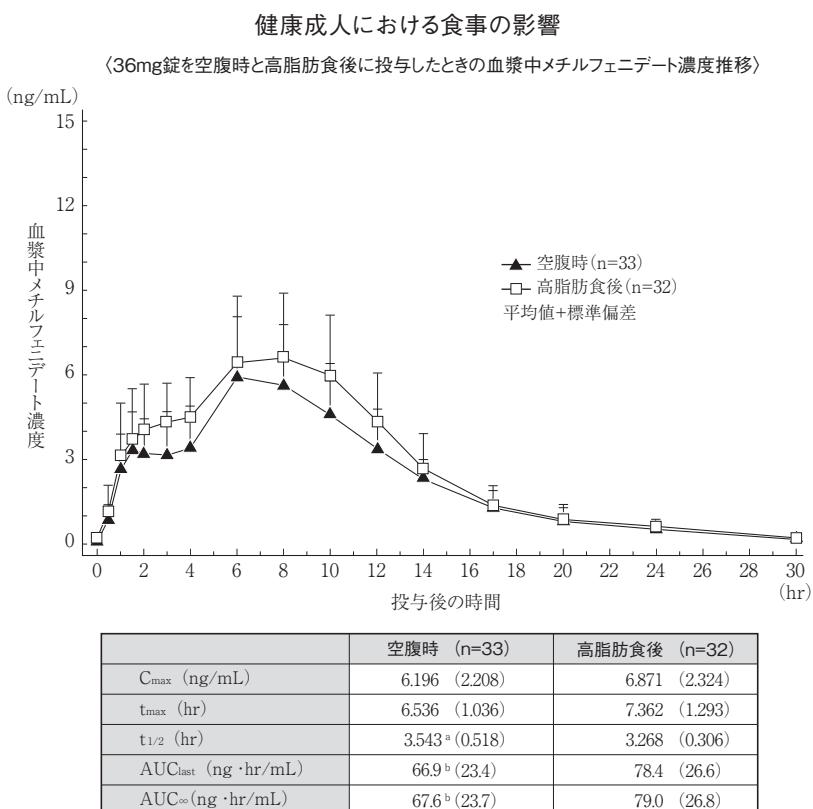
〈普通食後投与と高脂肪食後投与の血漿中メチルフェニデート濃度推移(各n=14)〉



			18mg(各n=3)	36mg(各n=7)	54mg(各n=3)
	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _(0→11.5) (ng·hr/mL)	AUC _(0→11.5) (ng·hr/mL)	AUC _(0→11.5) (ng·hr/mL)
高脂肪食後投与と 空腹時投与の比較	高脂肪食後	7.19±0.51	12.49±3.84	16.05±4.94	
	空腹時	5.96±1.27	11.31±2.61	15.01±3.79	
高脂肪食後投与と 普通食後投与の比較	高脂肪食後	9.6±1.7	8.0±2.8	10.3±2.0	
	普通食後	9.4±0.0	8.1±1.1	9.1±2.5	
高脂肪食後投与と 普通食後投与の比較	高脂肪食後	57.1±2.8	92.6±30.4	118.9±45.3	
	普通食後	50.4±7.8	87.7±18.2	121.5±37.3	
			18mg(各n=3)	36mg(各n=7)	54mg(各n=4)
	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _(0→11.5) (ng·hr/mL)	AUC _(0→11.5) (ng·hr/mL)	AUC _(0→11.5) (ng·hr/mL)
	高脂肪食後	6.19±1.01	12.44±3.42	17.17±3.68	
	普通食後	6.02±1.11	13.17±3.19	20.26±4.80	
	高脂肪食後	10.8±1.1	8.1±2.8	7.7±2.1	
	普通食後	7.7±3.3	7.2±1.5	8.3±1.5	
	高脂肪食後	43.1±2.8	98.0±24.9	155.4±49.3	
	普通食後	47.2±9.1	106.4±25.6	151.2±38.9	

平均値±標準偏差

1. 血中濃度の推移・
測定法
(つづき)



2)併用薬の影響

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照。

- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的
パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数¹⁾
単回投与 0.18 ~ 0.19 (hr⁻¹)
反復投与 0.16 ~ 0.17 (hr⁻¹)
(健康成人男性を対象に本剤 18mg、36mg、54mg を単回投与したとき、又は本剤 18mg/日を 4 日間投与したときの 1 日目、4 日目の消失速度係数)
- (5) クリアランス¹⁹⁾
成人の CL (平均値±標準偏差) 497 ± 162 (L/hr)
(外国人の健康成人に投与したときのクリアランス)
- (6) 分布容積¹⁹⁾
成人の Vz (平均値±標準偏差) 2,508 ± 909 (L)
(外国人の健康成人に投与したときの分布容積)
- (7) 血漿蛋白結合率²⁰⁾
小児: 15.2 ± 5.2 (%) 成人: 16.2 ± 1.1 (%)
(外国人小児 (n=8) 及び成人 (n=2) の血漿に、¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩 (1.0 μg/mL) を添加し、メチルフェニデートの血漿蛋白結合率を平衡透析法で測定したときの血漿蛋白結合率)

3. 吸 収	外国人健康成人男性6例を対象に、クロスオーバー法にてメチルフェニデート塩酸塩(MPH)溶液(MPHとして10mg)を経口投与、また経管により結腸内に持続投与及び急速投与、さらにMPH普通錠10mgを経口投与した。MPH溶液を経口及び結腸内急速投与したときのAUCは、それぞれ19.3及び19.1ng·hr/mLと大きな差はなく、相対的バイオアベイラビリティが98.5%であったことから、メチルフェニデートが完全に結腸から吸収されることが示唆された ²¹⁾ 。																																						
4. 分 布	<p>(1) 血液-脳関門通過性</p> <p>1) 脳内の各部位への分布²²⁾</p> <p>雄 Wistar ラット(n=3~6)にメチルフェニデート塩酸塩(MPH)を2mg/kgの用量で単回静脈内投与したとき、投与5分後までに線条体及び小脳中のd-メチルフェニデート(MP)及びl-MP濃度は最高濃度に達し、それ以後、いずれも血漿中d-MP及びl-MP濃度とほぼ平行して低下した。</p> <p>血漿中MP濃度に対する小脳、線条体、中脳、脳幹及び皮質中MP濃度の見かけの比(K_{Dapp})を比較したところ、d-MPは時間の経過とともに線条体が最も大きくなり、線条体のK_{Dapp}はd-MPの方がl-MPよりも大きかった。</p> <p style="text-align: center;">MPの血漿中濃度に対する脳内各部位の濃度の見かけの比 (平均値±標準偏差、n=3~6)</p> <table border="1"> <caption>MP の血漿中濃度に対する脳内各部位の濃度の見かけの比 (平均値±標準偏差、n=3~6)</caption> <thead> <tr> <th>投与後の時間 (min)</th> <th>d-MP (K_{Dapp} 値)</th> <th>l-MP (K_{Dapp} 値)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>約2.5</td> <td>約1.8</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>約4.0</td> <td>約3.5</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>約8.0 (***)</td> <td>約6.0 (***)</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>約7.0</td> <td>約6.0</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>約10.0 (***)</td> <td>約8.0 (***)</td> </tr> <tr> <td>120</td> <td>約9.0 (***)</td> <td>約7.0 (***)</td> </tr> <tr> <td>240</td> <td>約10.0 (***)</td> <td>約6.0 (***)</td> </tr> </tbody> </table> <p>■ : 小脳 ■ : 線条体 ■ : 中脳 □ : 脳幹 □ : 皮質</p> <p>2) 代謝物の脳内移行²³⁾</p> <p>ラット(n=4)に¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩を20mg/kgの用量で腹腔内投与したとき、メチルフェニデート(MP)及びp-OH MP(活性代謝物)の脳/血漿中濃度比はそれぞれ3.4及び6.2で、p-OH MPも血液脳関門を通過し、脳内で薬効発現に寄与していることが推察された。p-OH MP及びMPのドバミントランスポーター阻害活性は同程度であるが、脳内ではMP濃度の方がp-OH MP濃度よりも高いことから、MPの方が薬効発現への寄与は大きいと思われる。</p> <p>血漿中にはa-フェニル-2-ピペリジン酢酸が最も多く認められたが、脳/血漿中濃度比は代謝物の中で最も小さいため、血液脳関門を通過しにくいことが認められた。</p> <p>(2) 血液-胎盤関門通過性²⁴⁾</p> <p>New Zealand White ウサギ(n=4)に妊娠7日から20日までメチルフェニデート塩酸塩を200mg/kg/日の用量で反復投与したとき、ほとんどの動物で胎児中にd-メチルフェニデート(MP)が検出された。1例においてはl-MPも検出されていることから、l-MPも胎盤を通過することが認められた。</p> <p>(3) 乳汁への移行性²⁵⁾</p> <p>哺育SDラット(n=3)に¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩(MPH)を5mg/kgの用量で摂食下単回経口投与したとき、放射能の乳汁中への移行は、投与2時間後で血漿中放射能濃度と同程度であり、投与24時間後においても、乳汁中に放射能が検出された。</p> <p style="text-align: center;">¹⁴C-MPH 投与時の血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比 (SD ラット、平均値±標準偏差、n=3)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>時間 (hr)</th> <th>0.25</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>8</th> <th>24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>乳汁 / 血漿比</td> <td>0.53 ± 0.20</td> <td>0.86 ± 0.29</td> <td>0.96 ± 0.09</td> <td>1.07 ± 0.04</td> <td>1.24 ± 0.04</td> <td>1.45 ± 0.88</td> </tr> </tbody> </table> <p>(4) 髄液への移行性 該当資料なし</p>	投与後の時間 (min)	d-MP (K _{Dapp} 値)	l-MP (K _{Dapp} 値)	1	約2.5	約1.8	3	約4.0	約3.5	5	約8.0 (***)	約6.0 (***)	10	約7.0	約6.0	30	約10.0 (***)	約8.0 (***)	120	約9.0 (***)	約7.0 (***)	240	約10.0 (***)	約6.0 (***)	時間 (hr)	0.25	1	2	4	8	24	乳汁 / 血漿比	0.53 ± 0.20	0.86 ± 0.29	0.96 ± 0.09	1.07 ± 0.04	1.24 ± 0.04	1.45 ± 0.88
投与後の時間 (min)	d-MP (K _{Dapp} 値)	l-MP (K _{Dapp} 値)																																					
1	約2.5	約1.8																																					
3	約4.0	約3.5																																					
5	約8.0 (***)	約6.0 (***)																																					
10	約7.0	約6.0																																					
30	約10.0 (***)	約8.0 (***)																																					
120	約9.0 (***)	約7.0 (***)																																					
240	約10.0 (***)	約6.0 (***)																																					
時間 (hr)	0.25	1	2	4	8	24																																	
乳汁 / 血漿比	0.53 ± 0.20	0.86 ± 0.29	0.96 ± 0.09	1.07 ± 0.04	1.24 ± 0.04	1.45 ± 0.88																																	

4. 分 布
(つ づ き)

(5) その他の組織への移行性

1) 臓器・組織内分布^{26,27)}

雄 B6C3F₁マウス (n=2~3) 及び雄 Fisher344 ラット (n=3) に ¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩 (MPH) を 19mg/kg の用量で絶食下単回経口投与したとき、臓器・組織内放射能は、ラットの大腸を除き全て投与 0.5~1 時間後に最も高く、MPH は種々の臓器・組織に速やかに分布することが認められた。臓器・組織内放射能は、マウスでは筋肉、胃、肝臓、小腸、皮膚及び腎臓の順に多く、ラットでは肝臓、筋肉、血液、皮膚、小腸、胃及び腎臓の順に多かった。脳内放射能はマウス、ラットにおいて血液中放射能より低かった。投与 24 時間後の臓器・組織内放射能は、マウスの全ての組織で投与量の約 0.3% 以下、ラットのほとんどの組織で投与量の約 0.2% 以下であったことから、組織中の放射能の残留は少ないことが示唆された。

¹⁴C-MPH 投与時の臓器・組織内放射能
(雄 B6C3F₁マウス、平均値士標準偏差、n=2~3)

臓器・組織	臓器・組織内放射能の投与量に対する割合 (% of dose)						
	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間
血液	1.27 ± 0.46	1.35 ± 0.54	0.25 ± 0.07	0.08 ± 0.05	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.10 ± 0.02
脳	0.25 ± 0.15	0.21 ± 0.06	0.05 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	< 0.01	0.02 ± 0.01
心臓	0.13 ± 0.06	0.11 ± 0.03	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	< 0.01	< 0.01	0.01 ± 0.00
肺	0.21 ± 0.12	0.20 ± 0.06	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
胃	5.57 ± 2.59	1.33 ± 0.82	0.37 ± 0.28	0.15 ± 0.16	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	< 0.01
肝臓	3.76 ± 1.39	3.19 ± 1.40	0.92 ± 0.01	0.65 ± 0.20	0.27 ± 0.03	0.32 ± 0.08	0.19 ± 0.01
腎臓	2.21 ± 1.17	1.29 ± 0.46	0.30 ± 0.01	0.10 ± 0.03	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.02 ^a
脾臓	0.06 ± 0.03	0.05 ± 0.02	0.01 ± 0.00	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
大腸	0.34 ± 0.10	0.80 ± 0.43	0.65 ± 0.14	0.30 ± 0.12	0.06 ± 0.02	0.16 ± 0.12	0.01 ± 0.00
小腸	3.38 ± 0.61	2.56 ± 1.47	0.44 ± 0.09	0.15 ± 0.16	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.03	0.03 ± 0.01
脂肪	1.79 ± 0.78	1.51 ± 0.50	0.30 ± 0.01	0.12 ± 0.04	0.13 ± 0.02	0.06 ± 0.03	0.32 ± 0.08
筋肉	8.04 ± 4.09	7.54 ± 2.12	2.43 ± 0.10	0.75 ± 0.17	0.21 ± 0.02	0.21 ± 0.15	0.18 ± 0.04
皮膚	2.55 ± 1.12	2.86 ± 0.99	0.63 ± 0.10	0.23 ± 0.07	0.14 ± 0.05	0.08 ± 0.04	0.10 ± 0.02
精巣	0.10 ± 0.05	0.11 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	< 0.01	< 0.01

a : n=2

2) 血球移行性²⁸⁾

雄幼若 SD ラット (n=3) に ¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩を 5mg/kg の用量で絶食下単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの血球移行率は 28.6~58.2% であった。

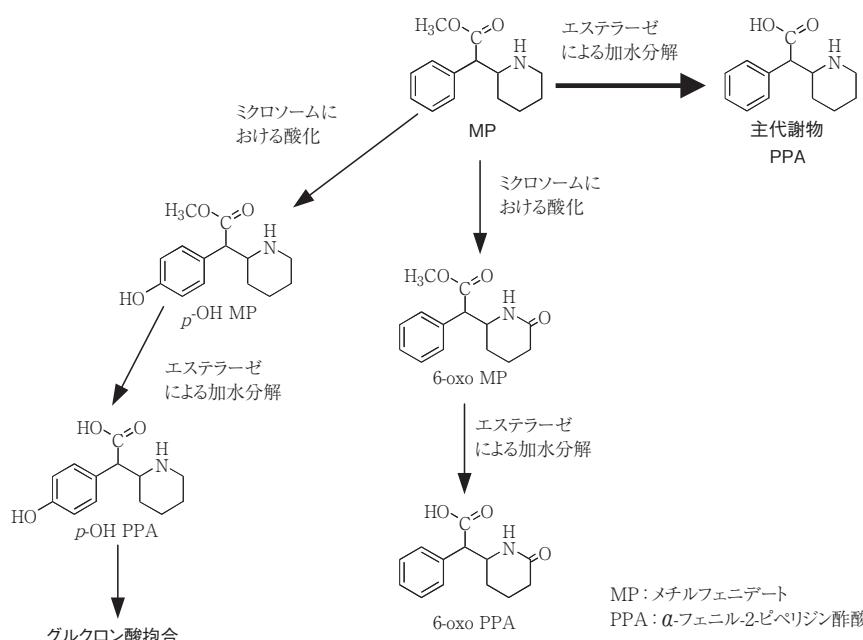
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁹⁾

代謝部位：ヒトにおいては、肝臓中のエステラーゼであるカルボキシリエステラーゼによって代謝されるものと推察される。

代謝経路：ヒトにおいて、メチルフェニデート (MP) はエステラーゼにより脱エステル化され、薬理学的活性をほとんど有さない *a*-フェニル-2-ピペリジン酢酸 (PPA) に代謝される。

ヒトにおける推定代謝経路



5. 代謝 (つ づ き)	<p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種³⁰⁾ CYP2D6 が主にメチルフェニデートの酸化的代謝に関与するものと考えられるが、<i>in vivo</i>においてはその寄与は小さいものと推察される。</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当資料なし</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率¹²⁻¹⁴⁾ メチルフェニデート (MP) は 2 つのエナンチオマーを持つ <i>d</i>, <i>l</i>-threo ラセミ混合物である。ドパミントランスポーター (DAT) の阻害物質であり MP と競合阻害を示す β-CIT (2-β-carbomethoxy-3-β-[4'-iodophenyl] tropane) の阻害活性は、<i>d</i>-体の方が約 12 倍高いことから、本剤の薬効は主に <i>d</i>-threo-MP によるものであると考えられる。 本剤の主代謝物である α-フェニル-2-ピペリジン酢酸 (PPA) は、血液脳関門を通過しにくい。さらに DAT が多く発現しているラット脳線条体において MP の結合を阻害しないことから、PPA の薬理活性はほとんどないと考えられる。</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし</p>																							
6. 排泄	<p>(1) 排泄部位及び経路¹⁾ 主に尿中に α-フェニル-2-ピペリジン酢酸として排泄される。</p> <p>(2) 排泄率¹⁾ 健康成人男性に本剤を単回 (18, 36 及び 54mg/ 日、各 n=6) 及び反復 (18mg/ 日、4 日間、n=6) 経口投与したとき、メチルフェニデート及び α-フェニル-2-ピペリジン酢酸の累積尿中排泄率 (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、增量や反復経口投与による影響は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">累積尿中排泄率 (%. 平均値土標準偏差)</p> <table border="1" data-bbox="385 1062 1414 1242"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>18mg/ 日</th> <th>36mg/ 日</th> <th>54mg/ 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">単回投与 (投与後 48 時間、n=6)</td> <td>メチルフェニデート</td> <td>0.97 ± 0.31</td> <td>0.90 ± 0.27</td> <td>0.94 ± 0.25</td> </tr> <tr> <td>α-フェニル-2-ピペリジン酢酸</td> <td>75.38 ± 9.81</td> <td>73.05 ± 10.94</td> <td>77.78 ± 4.02</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">反復投与 (初回投与後 120 時間、n=6)</td> <td>メチルフェニデート</td> <td>1.05 ± 0.22</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>α-フェニル-2-ピペリジン酢酸</td> <td>76.65 ± 3.43</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 排泄速度 該当資料なし</p>			18mg/ 日	36mg/ 日	54mg/ 日	単回投与 (投与後 48 時間、n=6)	メチルフェニデート	0.97 ± 0.31	0.90 ± 0.27	0.94 ± 0.25	α -フェニル-2-ピペリジン酢酸	75.38 ± 9.81	73.05 ± 10.94	77.78 ± 4.02	反復投与 (初回投与後 120 時間、n=6)	メチルフェニデート	1.05 ± 0.22	-	-	α -フェニル-2-ピペリジン酢酸	76.65 ± 3.43	-	-
		18mg/ 日	36mg/ 日	54mg/ 日																				
単回投与 (投与後 48 時間、n=6)	メチルフェニデート	0.97 ± 0.31	0.90 ± 0.27	0.94 ± 0.25																				
	α -フェニル-2-ピペリジン酢酸	75.38 ± 9.81	73.05 ± 10.94	77.78 ± 4.02																				
反復投与 (初回投与後 120 時間、n=6)	メチルフェニデート	1.05 ± 0.22	-	-																				
	α -フェニル-2-ピペリジン酢酸	76.65 ± 3.43	-	-																				
7. トランスポーター に 関 す る 情 報	該当資料なし																							
8. 透析等による 除 去 率	<p>腹膜透析 該当資料なし</p> <p>血液透析 該当資料なし</p> <p>直接血液還流 該当資料なし</p>																							

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	<p>1. 警告</p> <p>1.1 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、かつ薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管理できる、管理システムに登録された医師のいる医療機関及び薬剤師のいる薬局において、登録患者に対してのみ行うこと。また、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関・患者が管理システムに登録されていることを確認した上で調剤を行うこと。</p> <p>1.2 本剤の投与にあたっては、患者(小児の場合には患者又は代諾者)に対して、本剤の有効性、安全性、及び目的以外への使用や他人への譲渡をしないことを文書によって説明し、文書で同意を取得すること。</p> <p>(解説) 本剤は、AD/HD 患者専用の放出制御型の徐放錠である。有効成分であるメチルフェニデート塩酸塩は第一種向精神薬に指定されているため、適切に診断された患者に対して適正に使用する必要がある。本剤の承認条件として、「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。本剤が、注意欠陥／多動性障害(AD/HD)の診断、治療に精通した医師によって適切な患者に対してのみ処方されるとともに、薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。これらの措置は令和元年12月1日までに実施すること。なお、同年12月1日前に本剤を処方していた医師については令和2年6月30日まで、また、令和元年12月1日前に本剤を服用していた患者については令和2年12月31日までは変更前の承認条件の下で取り扱うことができる。」と付されたため設定した。その後、令和2年5月27日付けでコンサータ[®]錠の承認条件が変更となり、医師の経過措置期間が令和2年9月30日までに延長となった。</p>
2. 禁忌内容とその理由	<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>2.1 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ことがある。] 2.2 閉塞隅角緑内障の患者[眼圧を上昇させるおそれがある。] 2.3 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。] 2.4 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。] 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.6 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ことがある。] 2.7 重症うつ病の患者[抑うつ症状が悪化するおそれがある。] 2.8 褐色細胞腫のある患者[血圧を上昇させるおそれがある。] 2.9 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[10.1 参照]</p> <p>(解説) 2.1 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。過度の不安、緊張、興奮性(激越)のある患者においては、メチルフェニデート塩酸塩の有する中枢神経刺激作用により、これらの症状を悪化させることがあるため、投与しないこと。 2.2 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。メチルフェニデート塩酸塩には昇圧作用があり、眼圧を上昇させるおそれがあるため、閉塞隅角緑内障の患者には投与しないこと。海外での市販後自発報告において、緑内障及び閉塞隅角緑内障が報告されている。 2.3 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。メチルフェニデート塩酸塩の交感神経刺激作用により心血管系へ影響を及ぼす可能性があるため、甲状腺機能亢進のある患者には投与しないこと。 2.4 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。本剤の国内臨床試験及び海外での市販後自発報告において、期外収縮等の不整脈や狭心症等の報告があり、国内臨床試験でも上室性期外収縮、QT 延長、心電図異常 Q 波の有害事象が報告されているため、不整脈拍、狭心症のある患者には投与しないこと。 2.5 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の再投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。</p>

2. 禁忌内容とその理由 (つづき)	<p>2.6 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。運動性チックのある患者、Tourette症候群又はその既往歴・家族歴のある患者においては、メチルフェニデート塩酸塩により症状を悪化又は誘発させることがあるため、投与しないこと。国内外の臨床試験成績や海外での市販後自発報告において、チックの発現や悪化が報告されている。</p> <p>2.7 国内のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。重症うつ病に使用した場合、症状がさらに悪化する可能性があるため、投与しないこと。</p> <p>2.8 国内のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。メチルフェニデート塩酸塩には昇圧作用があるため、褐色細胞腫のある患者には投与しないこと。</p> <p>2.9 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する禁忌である。MAO阻害剤の作用を増強させる可能性があるので、併用しないこと。(「相互作用」の項(p.43)参照)。</p>
3. 効能又は効果に 関連する注意 とその理由	「V.治療に関する項目」を参照すること。
4. 用法及び用量に 関連する注意 とその理由	「V.治療に関する項目」を参照すること。
5. 重要な基本的注 意とその理由	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者(小児の場合には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。</p> <p>8.2 小児に本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。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。また、成人においても体重減少が報告されているので、観察を十分に行い、体重減少が著しい場合には投与を中断するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>8.3 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。</p> <p>8.4 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。[9.1.2 参照]</p> <p>8.5 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。</p> <p>8.6 めまい、眼気、視覚障害等が発現するおそれがあるので、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注意すること。</p> <p>8.7 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。</p> <p>8.8 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。</p>

<p>5. 重要な基本的注意とその理由 (つ づ き)</p>	<p>(解説)</p> <p>8.1 本剤の投与前に、患者や保護者等に本剤に関する十分な情報を提供し、適切な使用法を指導することは、リスク軽減及び適正使用の上で重要であることから記載した。「コンサータ®錠を服用される方とご家族の方へ」を用意しているので、本剤投与前に患者及び家族に手渡し、十分な説明をすること。</p> <p>8.2 海外では、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おり³²⁻³⁵⁾、また、国内で実施した長期投与試験（最長投与期間 23 ヶ月）において、軽度の体重増加不良が 2 例報告されていることから、本剤の米国添付文書に準じて設定した（「小児等」の項（p.43）参照）。</p> <p>8.3 AD/HD は、患者自身の問題行動への対処方法の取得により薬物治療が不要となる場合や、発達の程度、加齢、環境の変化などに応じて問題となる症状や様相が変化するため、本剤を長期間投与する場合には、薬物療法からの離脱を含めて、本剤の有用性に関して定期的な再評価が必要と判断し記載した。また、国内外の臨床試験や市販後自発報告において、発現頻度は低いものの、血球数、白血球分画、血小板等の血液学的検査値の異常が認められており、定期的に血液学的検査を実施することが望ましいと判断し記載した。</p> <p>8.4 メチルフェニデート塩酸塩には昇圧作用があり、本剤の国内外の臨床試験においても、服用後に若干の収縮期血圧や拡張期血圧の上昇が確認されている。本剤の米国添付文書において高血圧や他の心血管系症状を観察する手段として、中枢神経刺激薬の投与を受けているすべての患者において心拍数と血圧をモニタリングすべきとの記載があるため、注意喚起のため記載した。</p> <p>8.5 本剤の米国添付文書に準じて設定した。国内外の臨床試験や市販後自発報告等で、このような眼障害に関する有害事象が報告されている。霧視等が一過性ではなく継続しているようなケースでは、禁忌である閉塞隅角緑内障等の眼の障害も疑われるため、眼の検査を実施し、必要に応じて投与を中断して様子を見たり、時には投与を中止するなどの処置を検討するよう、注意喚起のため記載した。</p> <p>8.6 国内のメチルフェニデート塩酸塩製剤の添付文書及び本剤の米国添付文書に準じて設定した。本剤の国内外における臨床試験や市販後自発報告等で、浮動性めまい、体位性めまいが報告されている。</p> <p>8.7 AD/HD の症状の中には攻撃性の問題もあり、必ずしも薬剤との関連性は明らかにされてはいないが、中枢神経刺激薬の服用開始後に攻撃的行動の発現や悪化が認められている。米国において、AD/HD に対する適応を有する中枢神経刺激薬に共通して特に投与初期に注意するよう記載されている事項だが、投与初期に限らず投与中は継続して注意が必要と判断し、重要な基本的注意として記載した。</p> <p>8.8 米国 FDA によるプラセボを対象とした中枢神経刺激薬の多数の臨床試験のメタ解析で、精神病性又は躁病の症状がプラセボ投与群では認められず、中枢神経刺激薬投与群の約 0.1% (4 例 /3482 例) で認められた。国内外の AD/HD に対する適応を有する中枢神経刺激薬に共通して注意喚起されている事項であり、本剤においても重要な基本的注意とした。</p>
--	--

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。[8.4 参照]

9.1.3 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

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。

9.1.4 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ことがある。

9.1.5 精神系疾患（統合失調症、精神病性障害、双極性障害）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。

9.1.6 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。

9.1.7 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、本剤の投与による突然死の報告がある。

9.1.8 高度な消化管狭窄のある患者

本剤は消化管内では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。[14.3 参照]

9.1.9 開放隅角緑内障の患者

眼圧を上昇させるおそれがある。

(解説)

9.1.1 国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通して記載されている注意事項である。動物実験において、メチルフェニデート塩酸塩が痙攣閾値を低下させ、発作を誘発させたとの報告があり、ヒトにおいてもそのおそれがあると考えられたことから、本剤においても注意喚起している。なお、海外では抗てんかん剤でコントロールすることにより発作の誘発が起らないという報告もあるので³¹⁾、やむを得ず投与する場合には併用を検討すること。

9.1.2 本剤の交感神経刺激作用により心血管系へ影響を及ぼす可能性があるため、高血圧の患者、心不全の患者及び心筋梗塞を起こしたことのある患者について注意喚起している。

9.1.3 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者において、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。突然死のリスクを軽減する方法として、本剤の米国添付文書において中枢神経刺激薬の投与を検討する際に心疾患の病歴や家族歴など、リスクがあると考えられる患者においては心血管系の状態を評価すべきとの記載があるため、注意喚起のため記載した。

9.1.4 国内のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通する注意事項である。

9.1.5 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「注意欠陥／多動性障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」研究班を母体としたAD/HDの診断・治療研究会が2003年8月に公表した「注意欠陥／多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン」、並びに2006年10月にAD/HDの診断・治療方針に関する研究会が公表した同ガイドラインの改訂版では、メチルフェニデート塩酸塩製剤の禁忌として「統合失調症」に限定しているが、本剤の米国添付文書に準じて、統合失調症以外に精神病性障害や双極性障害でも症状が悪化するおそれがあるため、注意喚起している。

9.1.6 薬物依存やアルコール中毒の既往歴のある患者においては、メチルフェニデート塩酸塩の依存性や乱用のリスクが懸念されている。また、海外での市販後自発報告(2000年8月1日～2006年7月31日)で乱用関連事象(薬物乱用者、薬剤誤投与、企図的薬剤誤用)と報告された11例のうち、病歴に関する情報が確認された8例中6例で薬物乱用歴を有していたことから、本剤の米国添付文書に準じて、注意喚起している。

<p>6. 特定の背景を有する患者に関する注意(つづき)</p>	<p>9.1.7 心臓に構造的異常や他の重篤な問題が認められる AD/HD 患者において、中枢神経刺激薬（メチルフェニデート、アンフェタミン、メタンフェタミン製剤）投与時の突然死の報告が、米国 FDA のデータベースに集積された。このような患者においては、元々突然死のリスクが高く、中枢神経刺激薬との因果関係は確立していないが、国内外の中枢神経刺激薬において注意喚起されている事項のため、本剤においても注意喚起している。</p> <p>9.1.8 本剤は服用後ほとんど変形せず、外皮は不溶性の核の成分と一緒に糞便中に排出されるため、消化管狭窄が認められる患者においては閉塞症状をきたす可能性がある。本剤との関連性が強く疑われる事例はなかったが、海外での市販後自発報告(2000年8月1日～2006年3月14日)で6例の報告がある。したがって、高度な消化管狭窄のある患者には投与しないことを原則とするが、本剤の有用性がリスクを上回ると判断されるなど、特に必要とする場合には慎重に投与すること。本剤が消化管内に滞留した可能性が疑われる場合には、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し、緩下剤や腸管運動を促進する薬剤の投与など、適切な処置をすること。</p> <p>9.1.9 本剤の作用機序を考慮すると、開放隅角線内障の患者の一部に隅角閉塞が起き、急性線内障発作が生じる可能性は否定できないことから、注意喚起している。</p> <p>(2) 腎機能障害患者 設定されていない</p> <p>(3) 肝機能障害患者 設定されていない</p> <p>(4) 生殖能を有する者 設定されていない</p> <p>(5) 妊婦</p> <p>9.5 妊婦 妊娠又は妊娠している可能性のある女性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。</p> <p>(解説) 本剤開発時に実施した生殖発生毒性試験においては催奇形性を示す所見は認められていないが、他のメチルフェニデート塩酸塩製剤でウサギの試験において 200mg/kg/ 日の用量で催奇形性（二分脊椎）が認められているため、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい旨を注意喚起している。</p> <p>(6) 授乳婦</p> <p>9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ヒトでメチルフェニデートが、乳汁中に移行するとの報告がある^{37,38)}。</p> <p>(解説) ヒトでメチルフェニデートが、乳汁中に移行するとの報告がある。授乳婦に投与する場合には授乳しないことが望ましいため、注意喚起している。</p>
---	--

6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (つづき)	<p>(7) 小児等</p> <p>9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。 [5.1、17.1.1、17.1.2 参照]</p> <p>(解説) 6歳未満のAD/HD患児を対象とした本剤の臨床試験は、国内及び海外で実施していない。 国内で実施した長期投与試験において、体重増加不良が2例報告されている。また、海外では小児にメチルフェニデート塩酸塩製剤を長期投与した場合に、体重増加の抑制、成長遅延の可能性を示唆する報告がある²⁸⁻³¹⁾。体重増加の抑制及び成長遅延は、メチルフェニデート塩酸塩製剤による食欲の低下と密接な関連があると考えられる。通常、メチルフェニデートの血漿中濃度が高い昼食時間帯に食欲が低下し、夕方から夜には食欲を回復していく。食欲の低下やその徵候が認められた場合には、必要に応じて、朝の服用を朝食後行う、食事内容の工夫（栄養価の高いものを朝食や夕食に摂取したり、軽い夜食を摂取したりすること等）や休薬日を設定するなど食欲の低下に対する予防・軽減策を行うこと。「第3版 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン」には投与量の調節で対応できる場合も多いと述べられているが、身長や体重の増加が思わしくない時には投与を中断すること（「重要な基本的注意とその理由」の項（p.39）参照）。</p> <p>(8) 高齢者</p> <p>9.8 高齢者 一般に生理機能が低下している。</p> <p>(解説) AD/HDを有する高齢患者を対象とした本剤の臨床試験は、国内及び海外で実施していない。</p>						
7. 相互作用	<p>(1) 併用禁忌とその理由</p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="403 1176 1399 1388"> <thead> <tr> <th data-bbox="403 1176 759 1215">薬剤名等</th> <th data-bbox="759 1176 1105 1215">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1105 1176 1399 1215">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="403 1215 759 1388"> MAO阻害剤 セレギリン（エフピー） ラサギリン（アジレクト） サフィナミド（エクフィナ） [2.9 参照] </td> <td data-bbox="759 1215 1105 1388"> 高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。MAO阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者には本剤を投与しないこと。 </td> <td data-bbox="1105 1215 1399 1388"> 脳内モノアミン総量が増加するおそれがある。 </td> </tr> </tbody> </table> <p>(解説) セレギリン等のMAO阻害剤と本剤のような交感神経刺激薬の併用により、MAO阻害剤の作用が増強され、高血圧を起こす可能性が想定される。（「禁忌内容とその理由」の項（p.38）参照）</p>	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（エフピー） ラサギリン（アジレクト） サフィナミド（エクフィナ） [2.9 参照]	高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。MAO阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者には本剤を投与しないこと。	脳内モノアミン総量が増加するおそれがある。
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（エフピー） ラサギリン（アジレクト） サフィナミド（エクフィナ） [2.9 参照]	高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。MAO阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者には本剤を投与しないこと。	脳内モノアミン総量が増加するおそれがある。					

7. 相互作用 (つづき)

(2) 併用注意とその理由

10.2 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	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 ブリミドン	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 エスシタロプラム	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。
選択的ノルアドレナリン 再取り込み阻害剤 アトモキセチン	本剤の作用が増強するおそれがあるため、注意して投与すること。	ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。
クロニジン [15.1 参照]	メチルフェニデート塩酸塩製剤との併用により、突然死の報告がある ³⁶⁾ 。	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。
リスデキサンフェタミン	本剤投与中の患者には投与を避けることが望ましい。 リスデキサンフェタミンの作用が増強するおそれがある。	相加作用のおそれがある。

(解説)

<昇圧剤>

本剤と昇圧剤との相互作用は検討されていないが、本剤の交感神経刺激作用により昇圧作用が増強される可能性がある。

<クマリン系抗凝血剤><抗痙攣剤>

国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通して記載されている相互作用である。メチルフェニデートには、CYP2C9 及び CYP2D6 に対する弱い阻害作用がある。

<三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤>

三環系抗うつ剤は、国内外のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通して記載されている相互作用である。また、選択的セロトニン再取り込み阻害剤は、国内のメチルフェニデート塩酸塩製剤及び本剤の米国添付文書に記載されている相互作用である。メチルフェニデートには、CYP2C9 及び CYP2D6 に対する弱い阻害作用がある。

<選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤>

ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。

<クロニジン>

機序は明らかではなく、また、因果関係は確立していないが、海外でメチルフェニデート塩酸塩製剤との併用により、突然死が報告されている³⁶⁾。米国で市販されているメチルフェニデート塩酸塩製剤に記載されている相互作用である(「その他の注意」の項(p54) 参照)。

<アルコール>

国内及び EU 諸国のメチルフェニデート塩酸塩製剤に共通して記載されている相互作用である。

<リスデキサンフェタミン>

リスデキサンフェタミンの作用が増強するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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ることがある。

11.1.2 狹心症（頻度不明）

11.1.3 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）

発熱、高度の筋硬直、CK 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。

11.1.4 脳血管障害（血管炎、脳梗塞、脳出血、脳卒中）（頻度不明）

11.1.5 肝不全、肝機能障害（頻度不明）

肝不全（急性肝不全等）、肝機能障害があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 海外において報告された剥脱性皮膚炎の症例概要を示す。

事象名	年齢 性別	使用理由	発現時の 投与量	経過及び処置	転帰
剥脱性皮膚炎 ステイーブンス・ジョンソン症候群	15歳 ^往 男性	AD/HD	不明	投与開始日不明。剥脱性皮膚炎の発現日は不明。合併症及び併用薬の有無は不明。過去2年間AD/HDに対してメチルフェニデート塩酸塩製剤が投与されていたが、剥脱性皮膚炎が疑われる発疹が3回発現している。	軽快

注) 「本剤の6歳未満の幼児における有効性及び安全性は確立していない。」（「効能又は効果に関する注意」より）

11.1.2 海外において報告された狭心症の症例概要を示す。

事象名	年齢 性別	使用理由	発現時の 投与量	経過及び処置	転帰
狭心症	8歳 女性	AD/HD	54mg/日	投与開始日不明。狭心症の発現日は不明。合併症は喘息。併用薬はSeretide。 発現日：本剤服用後胸痛を訴えたが、心電図及び胸部X線では異常がなかった。本剤の投与を中止したところ、胸痛は消失した。	回復

8. 副作用 (つづき)	<p>11.1.3 悪性症候群(向精神薬悪性症候群)とは、①発熱(38℃以上)、②著しい筋強剛、嚥下障害などの錐体外路症状、③無動緘默、④発汗、頻脈などの自律神経症状が出現し、致死的となる可能性のある副作用である。発症機序は不明だが、ドパミン受容体遮断仮説GABA欠乏仮説、ドパミン・ノルアドレナリン不均衡仮説、ドパミン・セロトニン不均衡仮説等が考えられている。その対処法としては、原因薬剤の投与中止、輸液、全身の冷却、呼吸管理などのほか、筋弛緩薬(ダントロレン)やドパミン作動薬(プロモクリプチン、アマンタジン等)の投与も有効である。</p> <p>海外において報告された悪性症候群の症例概要を示す。なお、本症例は悪性症候群発現前にメチルフェニデート塩酸塩製剤が投与されていたものである。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">事象名</th><th style="width: 15%;">年齢性別</th><th style="width: 15%;">使用理由</th><th style="width: 15%;">発現時の投与量</th><th style="width: 40%;">経過及び処置</th><th style="width: 10%;">転帰</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>向精神薬悪性症候群</td><td>12歳女性</td><td>AD/HD</td><td>不明</td><td>合併症は双極性障害、軽度精神発達遅滞。投与開始日は不明であるが、向精神薬悪性症候群発現前にメチルフェニデート塩酸塩製剤を投与されていた(投与量は不明)。攻撃性行動及び暴力行為のためリスペリドン及びカルバマゼピン(後にバルプロ酸に変更)による入院治療を受けている。投与開始25日後に高熱、筋痛、咽頭感染が認められ、当初急性咽頭炎が疑われたことから、アセトアミノフェンが投与され、リスペリドン等による治療は継続されたが、投与開始29日後に精神状態が昏迷となり、嗜睡傾向が認められた。引き続き高熱も続いており、筋不快感等も認められていたことから向精神薬悪性症候群とされた。攻撃性行動及び暴力行為のためすべての薬剤は中止され、イブプロフェンの投与及び輸液治療が行われた。</td><td>軽快</td></tr> </tbody> </table> <p>11.1.4 海外において報告された脳梗塞の症例概要を示す。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">事象名</th><th style="width: 15%;">年齢性別</th><th style="width: 15%;">使用理由</th><th style="width: 15%;">発現時の投与量</th><th style="width: 40%;">経過及び処置</th><th style="width: 10%;">転帰</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脳梗塞 ----- 頸動脈閉塞 全身健康状態悪化</td><td>8歳女性</td><td>AD/HD</td><td>18mg/日</td><td>投与開始日不明。合併症及び併用薬の有無は不明。発現日:本剤18mg/日の投与開始後、前頭部の頭痛から発作に至った。神経学的検査で右顔面神経の中枢不全麻痺を認めた。 発現3日後:頭蓋部MRIにより左レンズ核及び線条体の梗塞及び側脳室の圧迫を伴う島状病変を認めた。また、頭蓋外超音波ドッpler検査で左内頸動脈の閉塞のため血流量の減少、ドッpler超音波検査で中脳動脈の分岐部に閉塞が認められたため、ヘパリン250IU/kgによる抗凝固療法を開始。 発現7日後:一般状態が悪化し、傾眠、反応の減少が認められた。 その後一般状態は改善して発現24日後にリハビリーションのため退院。</td><td>軽快</td></tr> </tbody> </table> <p>11.1.5 海外市販後において、本剤との関連性が否定できない肝不全等の肝機能障害関連事象に関する報告症例が集積され、肝移植に至った重篤な症例も報告されている。</p>	事象名	年齢性別	使用理由	発現時の投与量	経過及び処置	転帰	向精神薬悪性症候群	12歳女性	AD/HD	不明	合併症は双極性障害、軽度精神発達遅滞。投与開始日は不明であるが、向精神薬悪性症候群発現前にメチルフェニデート塩酸塩製剤を投与されていた(投与量は不明)。攻撃性行動及び暴力行為のためリスペリドン及びカルバマゼピン(後にバルプロ酸に変更)による入院治療を受けている。投与開始25日後に高熱、筋痛、咽頭感染が認められ、当初急性咽頭炎が疑われたことから、アセトアミノフェンが投与され、リスペリドン等による治療は継続されたが、投与開始29日後に精神状態が昏迷となり、嗜睡傾向が認められた。引き続き高熱も続いており、筋不快感等も認められていたことから向精神薬悪性症候群とされた。攻撃性行動及び暴力行為のためすべての薬剤は中止され、イブプロフェンの投与及び輸液治療が行われた。	軽快	事象名	年齢性別	使用理由	発現時の投与量	経過及び処置	転帰	脳梗塞 ----- 頸動脈閉塞 全身健康状態悪化	8歳女性	AD/HD	18mg/日	投与開始日不明。合併症及び併用薬の有無は不明。発現日:本剤18mg/日の投与開始後、前頭部の頭痛から発作に至った。神経学的検査で右顔面神経の中枢不全麻痺を認めた。 発現3日後:頭蓋部MRIにより左レンズ核及び線条体の梗塞及び側脳室の圧迫を伴う島状病変を認めた。また、頭蓋外超音波ドッpler検査で左内頸動脈の閉塞のため血流量の減少、ドッpler超音波検査で中脳動脈の分岐部に閉塞が認められたため、ヘパリン250IU/kgによる抗凝固療法を開始。 発現7日後:一般状態が悪化し、傾眠、反応の減少が認められた。 その後一般状態は改善して発現24日後にリハビリーションのため退院。	軽快
事象名	年齢性別	使用理由	発現時の投与量	経過及び処置	転帰																				
向精神薬悪性症候群	12歳女性	AD/HD	不明	合併症は双極性障害、軽度精神発達遅滞。投与開始日は不明であるが、向精神薬悪性症候群発現前にメチルフェニデート塩酸塩製剤を投与されていた(投与量は不明)。攻撃性行動及び暴力行為のためリスペリドン及びカルバマゼピン(後にバルプロ酸に変更)による入院治療を受けている。投与開始25日後に高熱、筋痛、咽頭感染が認められ、当初急性咽頭炎が疑われたことから、アセトアミノフェンが投与され、リスペリドン等による治療は継続されたが、投与開始29日後に精神状態が昏迷となり、嗜睡傾向が認められた。引き続き高熱も続いており、筋不快感等も認められていたことから向精神薬悪性症候群とされた。攻撃性行動及び暴力行為のためすべての薬剤は中止され、イブプロフェンの投与及び輸液治療が行われた。	軽快																				
事象名	年齢性別	使用理由	発現時の投与量	経過及び処置	転帰																				
脳梗塞 ----- 頸動脈閉塞 全身健康状態悪化	8歳女性	AD/HD	18mg/日	投与開始日不明。合併症及び併用薬の有無は不明。発現日:本剤18mg/日の投与開始後、前頭部の頭痛から発作に至った。神経学的検査で右顔面神経の中枢不全麻痺を認めた。 発現3日後:頭蓋部MRIにより左レンズ核及び線条体の梗塞及び側脳室の圧迫を伴う島状病変を認めた。また、頭蓋外超音波ドッpler検査で左内頸動脈の閉塞のため血流量の減少、ドッpler超音波検査で中脳動脈の分岐部に閉塞が認められたため、ヘパリン250IU/kgによる抗凝固療法を開始。 発現7日後:一般状態が悪化し、傾眠、反応の減少が認められた。 その後一般状態は改善して発現24日後にリハビリーションのため退院。	軽快																				

8. 副作用
(つ づ き)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1% 以上	1% 未満	頻度不明
感染症	鼻咽頭炎	胃腸炎、鼻炎、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	上気道感染、副鼻腔炎
血液障害		血小板減少症	白血球減少症、汎血球減少症、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	食欲減退 (40.8%)	体重増加不良、食欲亢進	
精神障害	不眠症 (18.2 %)、チック、不安、睡眠障害	抑うつ気分、過覚醒、気分変動、精神病性障害、激越、妄想、幻聴、緊張、神経過敏、うつ病、抜毛、怒り、無感情、歯ぎしり、リビドー減退	攻撃性、感情不安定、落ち着きのなさ、幻視、多弁、気分動搖、涙ぐむ、錯乱状態、失見当識、幻覚、躁病、パニック発作、リビドー亢進、自殺念慮又は企図、吃音
神経系障害	頭痛、浮動性めまい、振戦	傾眠、体位性めまい、鎮静、ジスキネジー、自律神経失調、錯覚、緊張性頭痛	痙攣、精神運動亢進、大発作痙攣、嗜眠
眼障害		ドライアイ、アレルギー性結膜炎、結膜充血、近視、眼そう痒症	霧視、複視、散瞳、視覚障害
耳障害		難聴、耳痛、回転性めまい	
心臓障害	動悸 (12.1 %)、頻脈	徐脈、上室性期外収縮	期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮
血管障害	ほてり	高血圧、血圧変動	レイノー現象
呼吸器障害	呼吸困難	咳嗽、アレルギー性鼻炎、上気道の炎症、喘息、鼻漏、咽頭紅斑	咽喉頭疼痛
胃腸障害	悪心(11.7%)、口渴、下痢、腹痛、嘔吐、腹部不快感、口内乾燥、口内炎、便秘、上腹部痛	消化不良、腹部膨満、異常便、歯肉腫脹	
皮膚障害	発疹	蕁麻疹、湿疹、脱毛症、ざ瘡、アトピー性皮膚炎、多汗症、そう痒症、接触性皮膚炎	斑状皮疹、紅斑
筋骨格系障害	筋緊張	関節痛、筋痙攣、筋痛、四肢痛	筋攣縮
泌尿器系障害		頻尿	
生殖系障害		精巣上体炎、陰茎癒着、勃起不全	持続勃起症
全身障害	発熱、倦怠感、易刺激性、胸部不快感	疲労、無力症、悪寒、胸痛	異常高熱
臨床検査	体重減少 (16.4%)、蛋白尿、CK 増加、尿中ケトン体陽性、QT 延長	血圧上昇、拡張期血圧上昇、脈拍異常、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、ALT 増加、AST 増加、肝機能異常、血中ビリルビン増加、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、尿潜血	心雜音、ALP 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	

(解説)

国内の臨床試験において発現したすべての副作用（臨床検査値異常を含む）について、頻度別に記載した。また、国内では認められなかつたが、海外臨床試験及び市販後自発報告で報告され、本剤の米国添付文書に記載されている副作用を頻度不明欄に記載した。なお、掲載している副作用の用語は、いずれも MedDRA/J PT で示している。

8. 副作用用 (つ づ き)

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<小児 AD/HD 承認時>

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%) に認められた。その主なものは、食欲減退 91 例 (42.1%)、不眠症 40 例 (18.5%)、体重減少 26 例 (12.0%)、頭痛 18 例 (8.3%)、腹痛 12 例 (5.6%)、恶心 12 例 (5.6%)、チック 11 例 (5.1%)、発熱 11 例 (5.1%) であった。

<成人 AD/HD 承認時>

成人 AD/HD 患者を対象として国内で実施した第Ⅲ相試験及び長期投与試験の総症例 272 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 209 例 (76.8%) に認められた。その主なものは、食欲減退 108 例 (39.7%)、動悸 59 例 (21.7%)、体重減少 54 例 (19.9%)、不眠症 49 例 (18.0%)、恶心 45 例 (16.5%)、口渴 40 例 (14.7%)、頭痛 29 例 (10.7%) であった。

<小児 AD/HD 再審査終了時>

AD/HD 患児を対象とした特定使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、1385 例中 529 例 (38.2%) に認められた。その主なものは、食欲減退 386 例 (27.9%)、不眠症 69 例 (5.0%)、体重減少 69 例 (5.0%)、チック 47 例 (3.4%)、睡眠障害 42 例 (3.0%)、頭痛 37 例 (2.7%)、腹痛 25 例 (1.8%)、恶心 23 例 (1.7%) であった。

<成人 AD/HD 再審査終了時>

成人 AD/HD 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、552 例中 149 例 (26.99%) に認められた。その主なものは、食欲減退及び体重減少が各 33 例 (5.98%)、頭痛 20 例 (3.62%)、動悸 19 例 (3.44%)、恶心 15 例 (2.72%) であった。

小児 AD/HD 承認時及び特定使用成績調査の副作用発現一覧表

	承認時臨床試験 (小児 AD/HD)	特定使用成績調査 (小児 AD/HD)	承認時臨床試験 (小児 AD/HD) + 特定使用成績調査 (小児 AD/HD)
	n (%)	n (%)	n (%)
総症例数	216	1385	1601
副作用発現症例数	174 (80.6)	529 (38.2)	703 (43.9)
感染症および寄生虫症	15 (6.9)	1 (0.1)	16 (1.0)
鼻咽頭炎	5 (2.3)	1 (0.1)	6 (0.4)
胃腸炎	3 (1.4)	0	3 (0.2)
鼻炎	3 (1.4)	0	3 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5)	0	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.5)	0	1 (0.1)
インフルエンザ	1 (0.5)	0	1 (0.1)
中耳炎	1 (0.5)	0	1 (0.1)
咽頭炎	1 (0.5)	0	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
貧血	0	1 (0.1)	1 (0.1)
免疫系障害	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)
季節性アレルギー	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)
内分泌障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
思春期早発症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	92 (42.6)	389 (28.1)	481 (30.0)
食欲減退	91 (42.1)	386 (27.9)	477 (29.8)
体重増加不良	2 (0.9)	7 (0.5)	9 (0.6)
食欲亢進	1 (0.5)	2 (0.1)	3 (0.2)
過食	0	2 (0.1)	2 (0.1)
過小食	0	1 (0.1)	1 (0.1)
精神障害	56 (25.9)	168 (12.1)	224 (14.0)
不眠症	13 (6.0)	39 (2.8)	52 (3.2)
初期不眠症	29 (13.4)	31 (2.2)	60 (3.7)
チック	11 (5.1)	47 (3.4)	58 (3.6)
睡眠障害	2 (0.9)	39 (2.8)	41 (2.6)
不安	0	2 (0.1)	2 (0.1)
攻撃性	0	5 (0.4)	5 (0.3)
激越	0	2 (0.1)	2 (0.1)
抑うつ気分	3 (1.4)	0	3 (0.2)
うつ病	0	3 (0.2)	3 (0.2)
抜毛癖	1 (0.5)	3 (0.2)	4 (0.2)
幻聴	0	1 (0.1)	1 (0.1)
気分変化	3 (1.4)	0	3 (0.2)
感情不安定	0	3 (0.2)	3 (0.2)

8. 副作用
(つづき)

	承認時臨床試験 (小児 AD/HD)	特定使用成績調査 (小児 AD/HD)	承認時臨床試験 (小児 AD/HD) + 特定使用成績調査 (小児 AD/HD)
			n (%)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)
高揚状態	0	2 (0.1)	2 (0.1)
中期不眠症	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)
神経過敏	2 (0.9)	0	2 (0.1)
落ち着きのなさ	0	2 (0.1)	2 (0.1)
抑うつ症状	0	2 (0.1)	2 (0.1)
感情障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
無感情	1 (0.5)	0	1 (0.1)
離人症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
自慰過剰	0	1 (0.1)	1 (0.1)
幻視	0	1 (0.1)	1 (0.1)
故意の自傷行為	0	1 (0.1)	1 (0.1)
言葉もれ	0	1 (0.1)	1 (0.1)
気分動搖	0	1 (0.1)	1 (0.1)
強迫性障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1 (0.5)	0	1 (0.1)
爪咬癖	0	1 (0.1)	1 (0.1)
自傷行動	0	1 (0.1)	1 (0.1)
神経系障害	22 (10.2)	54 (3.9)	76 (4.7)
頭痛	18 (8.3)	37 (2.7)	55 (3.4)
浮動性めまい	1 (0.5)	3 (0.2)	4 (0.2)
振戦	0	1 (0.1)	1 (0.1)
鎮静	3 (1.4)	3 (0.2)	6 (0.4)
傾眠	0	3 (0.2)	3 (0.2)
体位性めまい	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)
ジスキネジー	1 (0.5)	2 (0.1)	3 (0.2)
睡眠の質低下	0	3 (0.2)	3 (0.2)
痙攣	0	2 (0.1)	2 (0.1)
てんかん	0	2 (0.1)	2 (0.1)
自律神経失調	1 (0.5)	0	1 (0.1)
熱性痙攣	0	1 (0.1)	1 (0.1)
運動過多	0	1 (0.1)	1 (0.1)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	1 (0.1)
眼障害	5 (2.3)	1 (0.1)	6 (0.4)
アレルギー性結膜炎	2 (0.9)	0	2 (0.1)
結膜充血	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)
近視	1 (0.5)	0	1 (0.1)
眼そう痒症	1 (0.5)	0	1 (0.1)
耳および迷路障害	1 (0.5)	3 (0.2)	4 (0.2)
聴覚過敏	0	3 (0.2)	3 (0.2)
耳痛	1 (0.5)	0	1 (0.1)
耳鳴	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心臓障害	2 (0.9)	6 (0.4)	8 (0.5)
動悸	0	5 (0.4)	5 (0.3)
徐脈	1 (0.5)	0	1 (0.1)
右脚ブロック	0	1 (0.1)	1 (0.1)
上室性期外収縮	1 (0.5)	0	1 (0.1)
血管障害	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)
高血圧	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血圧変動	1 (0.5)	0	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.6)	4 (0.3)	14 (0.9)
呼吸困難	0	1 (0.1)	1 (0.1)
上気道の炎症	2 (0.9)	2 (0.1)	4 (0.2)
喘息	2 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.2)
咳嗽	3 (1.4)	0	3 (0.2)
アレルギー性鼻炎	3 (1.4)	0	3 (0.2)
鼻出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻漏	1 (0.5)	0	1 (0.1)
咽頭紅斑	1 (0.5)	0	1 (0.1)
胃腸障害	34 (15.7)	59 (4.3)	93 (5.8)
恶心	12 (5.6)	23 (1.7)	35 (2.2)
腹痛	12 (5.6)	25 (1.8)	37 (2.3)
嘔吐	8 (3.7)	6 (0.4)	14 (0.9)
下痢	5 (2.3)	2 (0.1)	7 (0.4)
腹部不快感	1 (0.5)	2 (0.1)	3 (0.2)

8. 副作用
(つづき)

	承認時臨床試験 (小児 AD/HD)	特定使用成績調査 (小児 AD/HD)	承認時臨床試験 (小児 AD/HD)
			n (%)
口内炎	2 (0.9)	3 (0.2)	5 (0.3)
便秘	2 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.2)
上腹部痛	1 (0.5)	0	1 (0.1)
異常便	1 (0.5)	0	1 (0.1)
歯肉腫脹	1 (0.5)	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	2 (0.1)	2 (0.1)
肝機能異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肝障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	12 (5.6)	7 (0.5)	19 (1.2)
発疹	4 (1.9)	2 (0.1)	6 (0.4)
湿疹	2 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.2)
蕁麻疹	4 (1.9)	1 (0.1)	5 (0.3)
アトピー性皮膚炎	2 (0.9)	0	2 (0.1)
そう痒症	1 (0.5)	0	1 (0.1)
接触性皮膚炎	1 (0.5)	0	1 (0.1)
剥脱性皮膚炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)
薬疹	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.4)	4 (0.3)	7 (0.4)
関節痛	2 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.2)
成長遅延	0	2 (0.1)	2 (0.1)
四肢痛	1 (0.5)	0	1 (0.1)
運動性低下	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
排尿困難	0	1 (0.1)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0	1 (0.1)
精巣上体炎	1 (0.5)	0	1 (0.1)
陰茎癒着	1 (0.5)	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (6.0)	20 (1.4)	33 (2.1)
口渴	0	2 (0.1)	2 (0.1)
発熱	11 (5.1)	4 (0.3)	15 (0.9)
倦怠感	1 (0.5)	4 (0.3)	5 (0.3)
易刺激性	2 (0.9)	8 (0.6)	10 (0.6)
胸部不快感	0	1 (0.1)	1 (0.1)
無力症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
悪寒	0	1 (0.1)	1 (0.1)
泣き	0	1 (0.1)	1 (0.1)
活動状態低下	0	1 (0.1)	1 (0.1)
臨床検査	61 (28.2)	71 (5.1)	132 (8.2)
体重減少	26 (12.0)	69 (5.0)	95 (5.9)
尿中蛋白陽性	8 (3.7)	0	8 (0.5)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	5 (2.3)	0	5 (0.3)
尿中ケトン体陽性	6 (2.8)	0	6 (0.4)
心電図Q-T延長	5 (2.3)	0	5 (0.3)
アミラーゼ増加	4 (1.9)	0	4 (0.2)
血圧上昇	1 (0.5)	0	1 (0.1)
好酸球数増加	4 (1.9)	0	4 (0.2)
白血球数減少	4 (1.9)	0	4 (0.2)
尿中血陽性	2 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.2)
好中球数減少	3 (1.4)	0	3 (0.2)
アラニニアミノトランスクフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスクフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)
肝機能検査異常	2 (0.9)	0	2 (0.1)
血中コレステロール増加	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	0	1 (0.1)
拡張期血圧上昇	1 (0.5)	0	1 (0.1)
血中尿素增加	1 (0.5)	0	1 (0.1)
血中尿酸增加	1 (0.5)	0	1 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.1)	1 (0.1)
脈拍異常	1 (0.5)	0	1 (0.1)
心電図異常Q波	1 (0.5)	0	1 (0.1)
尿中ケトン体	1 (0.5)	0	1 (0.1)

8. 副作用 (つづき)

	承認時臨床試験 (小児 AD/HD)	特定使用成績調査 (小児 AD/HD)	承認時臨床試験 (小児 AD/HD) + 特定使用成績調査 (小児 AD/HD)
	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9)	0	2 (0.1)
足骨折	1 (0.5)	0	1 (0.1)
手骨折	1 (0.5)	0	1 (0.1)

MedDRA/J Ver. 14.0

成人 AD/HD 承認時及び特定使用成績調査の副作用発現一覧表

	承認時 臨床試験 (成人 AD/HD)	特定使用 成績調査 (成人 AD/HD ^{注1)})	承認時 臨床試験 (成人 AD/HD)	特定使用 成績調査 (成人 AD/HD ^{注1)})
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
総症例数	272	552		
副作用発現症例数	209 (76.84)	149 (26.99)		
感染症および寄生虫症	5 (1.84)	1 (0.18)		
気管支炎	1 (0.37)	0		
膀胱炎	1 (0.37)	0		
胃腸炎	1 (0.37)	0		
上咽頭炎	2 (0.74)	0		
肺炎	0	1 (0.18)		
血液およびリンパ系障害	4 (1.47)	0		
貧血	1 (0.37)	0		
好酸球増加症	1 (0.37)	0		
血小板減少症	1 (0.37)	0		
欠乏性貧血	1 (0.37)	0		
免疫系障害	1 (0.37)	0		
薬物過敏症	1 (0.37)	0		
代謝および栄養障害	109 (40.07)	37 (6.70)		
過食	0	1 (0.18)		
食欲亢進	1 (0.37)	1 (0.18)		
肥満	0	1 (0.18)		
脂質異常症	0	1 (0.18)		
食欲減退	108 (39.71)	33 (5.98)		
過小食	0	1 (0.18)		
精神障害	75 (27.57)	38 (6.88)		
激越	2 (0.74)	0		
怒り	1 (0.37)	0		
不安	8 (2.94)	2 (0.36)		
歯ぎしり	1 (0.37)	0		
自殺既遂	0	1 (0.18)		
妄想	2 (0.74)	1 (0.18)		
依存	0	1 (0.18)		
抑うつ気分	1 (0.37)	1 (0.18)		
うつ病	1 (0.37)	1 (0.18)		
薬物乱用	0	2 (0.36)		
多幸気分	1 (0.37)	0		
幻聴	2 (0.74)	0		
初期不眠症	6 (2.21)	0		
不眠症	42 (15.44)	12 (2.17)		
易刺激性	7 (2.57)	6 (1.09)		
リビドー減退	1 (0.37)	0		
言葉もれ	0	1 (0.18)		
強迫観念	0	1 (0.18)		
パニック障害	0	1 (0.18)		
落ち着きのなさ	0	1 (0.18)		
睡眠障害	3 (1.10)	5 (0.91)		
自殺念慮	1 (0.37)	0		
自殺企図	0	1 (0.18)		
緊張	2 (0.74)	1 (0.18)		
チック	1 (0.37)	0		
過覚醒	3 (1.10)	1 (0.18)		
せっかち	1 (0.37)	0		
無為	0	1 (0.18)		
抑うつ症状	0	1 (0.18)		
双極性障害	0	1 (0.18)		
精神障害	0	1 (0.18)		

8. 副作用 (つづき)		承認時 臨床試験 (成人AD/HD)		特定使用 成績調査 (成人AD/HD ^{注1)})			承認時 臨床試験 (成人AD/HD)		特定使用 成績調査 (成人AD/HD ^{注1)})	
		n (%)		n (%)			n (%)		n (%)	
		腹痛	5 (1.84)	0	腎および尿路障害	4 (1.47)	0	頻尿	3 (1.10)	0
		上腹部痛	4 (1.47)	1 (0.18)	排尿躊躇	1 (0.37)	0	生殖系および乳房障害	3 (1.10)	1 (0.18)
		慢性胃炎	0	1 (0.18)	閉経期症状	1 (0.37)	1 (0.18)	精巣痛	1 (0.37)	0
		便秘	4 (1.47)	0	勃起不全	1 (0.37)	0	一般・全身障害 および投与部位の状態	67 (24.63)	12 (2.17)
		下痢	14 (5.15)	1 (0.18)	無力症	2 (0.74)	1 (0.18)	胸部不快感	8 (2.94)	1 (0.18)
		口内乾燥	9 (3.31)	0	胸痛	1 (0.37)	0	悪寒	2 (0.74)	0
		消化不良	4 (1.47)	0	活動性低下	1 (0.37)	0	疲労	3 (1.10)	4 (0.72)
		おくび	1 (0.37)	0	異常感	0	1 (0.18)	びくびく感	1 (0.37)	0
		胃炎	2 (0.74)	0	倦怠感	13 (4.78)	6 (1.09)	発熱	11 (4.04)	0
		胃食道逆流性疾患	1 (0.37)	0	口渴	40 (14.71)	1 (0.18)	臨床検査	68 (25.00)	41 (7.43)
		舌炎	1 (0.37)	0	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.37)	0	アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	1 (0.37)	0
		過敏性腸症候群	1 (0.37)	0	血中ビリルビン増加	1 (0.37)	0	血中クレアチニン ホスホキナーゼ増加	2 (0.74)	0
		メレナ	1 (0.37)	0	血圧上昇	3 (1.10)	5 (0.91)	体温低下	1 (0.37)	0
		恶心	45 (16.54)	15 (2.72)	心電図異常	0	1 (0.18)	心電図QT延長	1 (0.37)	0
		食道炎	1 (0.37)	0	心拍数増加	2 (0.74)	6 (1.09)	体重減少	54 (19.85)	33 (5.98)
		口内炎	5 (1.84)	1 (0.18)	体重増加	3 (1.10)	0	体重增加	1 (0.37)	0
		嘔吐	8 (2.94)	0	尿中ケトン体陽性	1 (0.37)	0	傷害、中毒および処置 合併症	1 (0.37)	0
		舌乾燥	1 (0.37)	0	挫傷	1 (0.37)	0			
		心窩部不快感	1 (0.37)	0						
		肝胆道系障害	0	1 (0.18)						
		肝機能異常	0	1 (0.18)						
		皮膚および皮下組織障害	11 (4.04)	0						
		ざ瘡	2 (0.74)	0						
		脱毛症	2 (0.74)	0						
		円形脱毛症	1 (0.37)	0						
		冷汗	1 (0.37)	0						
		湿疹	2 (0.74)	0						
		多汗症	2 (0.74)	0						
		そう痒症	1 (0.37)	0						
		発疹	1 (0.37)	0						
		乾皮症	1 (0.37)	0						
		筋骨格系および 結合組織障害	11 (4.04)	0						
		筋痙攣	1 (0.37)	0						
		筋力低下	1 (0.37)	0						
		筋肉痛	1 (0.37)	0						
		横紋筋融解症	1 (0.37)	0						
		筋緊張	2 (0.74)	0						
		筋骨格硬直	7 (2.57)	0						

注) 成人(18歳以上)で初めてコンサータ錠による治療を開始した患者

MedDRA/J Ver. 20.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
10. 過量投与	<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状</p> <p>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。</p> <p>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、動悸、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜乾燥</p> <p>13.2 処置</p> <p>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。胃洗浄を行う場合、激越や発作があれば、処置の前にコントロールを行い、気道を確保すること。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。</p> <p>(解説) 国内のメチルフェニデート塩酸塩製剤の添付文書及び本剤の米国添付文書に準じて設定した。</p>

11.適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は浸透圧による薬物放出制御システムを利用した製剤であり、吸湿により薬物放出挙動が影響を受ける可能性があるため、本剤をPTPシートから取り出し一包化調剤することは避けること。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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ある。

14.2.2 服用直前までPTPシートから取り出さないよう指導すること。

14.2.3 本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、碎いたり、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。

14.2.4 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。

14.3 薬剤服用時の注意

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。[9.1.8 参照]

(解説)

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。誤飲の要因として、外出のためあわてて服用、会話をしながら服用など、服用の際に注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている³⁹⁾。また、PTPシートの誤飲により、非常に重篤な合併症を呈するケースが報告されている⁴⁰⁾。

14.2.3 本剤はそのまま服薬することにより、12時間の効果を持続するよう製剤設計されている。噛んだり、割ったりすることで、放出制御膜が破損している場合には、通常の服用よりも放出が早くなり、血漿中濃度の上昇や効果の持続時間が短くなることが想定される。また、予想外の副作用を発現するおそれもあるため、もし誤って噛んだりしてしまった場合には、その錠剤の服用をやめるように指導すること。なお、本剤の服用に際して、一般的な飲み物（水、白湯など）の中で本剤の吸収等に影響を与える飲み物は、今のところ報告されていない。

14.2.4 本剤は服用後ほとんど変形せず、外皮は不溶性の核の成分と一緒に糞便中に排出される錠剤である。そのため、糞便中に本剤を発見した場合でも異常ではないことを必ず患者に説明する必要があることから記載した。

14.3 薬剤服用時の注意

本剤は服用後、消化管内でほとんど変形せず、糞便中に排泄される錠剤であり、本剤の服用により閉塞症状が報告されている（「特定の背景を有する患者に関する注意」の項（p.41）参照）。消化管内における本剤滞留のおそれがある場合の確認方法として、腹部デジタルX線での確認が本剤の米国添付文書にも記載されているため、薬剤服用時の注意として設定した。

本剤の滞留が確認された場合には、緩下剤や腸管運動を促進する薬剤の投与など、適切な処置を行うこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

因果関係は確立していないが、メチルフェニデート塩酸塩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³⁶⁾。[10.2 参照]

(解説)

他のメチルフェニデート塩酸塩製剤とクロニジンを併用していた患者において、海外で突然死3例の自発報告があるが³⁶⁾、他の要因の可能性や他剤の併用も報告されているため、因果関係は明らかになっていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 メチルフェニデート塩酸塩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、約60mg/kg/日投与群の雄で肝芽腫の発現がみられている。⁴¹⁾

15.2.2 メチルフェニデート塩酸塩は、*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。⁴¹⁾

(解説)

15.2.1 B6C3F₁マウス及びF344/Nラットを用いたメチルフェニデート塩酸塩の2年間混餌投与による癌原性試験において、ラットでは腫瘍発生の増加は認められなかつたが、マウスでは腫瘍性所見として雌雄で肝細胞腺腫の増加が、雄で肝芽腫の増加が認められている。マウスの所見は種特異的だが、注意喚起として記載した。

15.2.2 メチルフェニデート塩酸塩のネズミチフス菌を用いた遺伝子復帰突然変異試験(Ames試験)においては、代謝活性化系の有無にかかわらず、検討された最高濃度まで復帰突然変異の増加は認められていないが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず、高濃度で染色体異常数の増加が認められているため、注意喚起として記載した。なお、マウスを用いた経口投与による小核試験では小核誘発作用は示していない。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ⁴²⁻⁴⁷⁾	(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)										
	(2) 副次的薬理試験 該当資料なし										
(3) 安全性薬理試験											
中枢神経系	試験項目		試験系	投与経路	投与量	性別動物数	特記すべき所見				
	ホームケージ観察 (姿勢、行動)		SD ラット	経口	3、10、 30、100 mg/kg	雄 8	10mg/kg 以上: 落ち着きがなくなる 100mg/kg: ケージを噛み続ける、 自傷				
	オープンフィールド観察 (移動区画数、 立ち上がり数、常同行動、 異常行動、覚醒状態)						10、30mg/kg: 立ち上がり数増加 30mg/kg 以上: 移動区画数増加、 覚醒レベル亢進 100mg/kg: 常同行動、異常行動				
	感覚・運動機能 (視覚反応、接触反応)						100mg/kg: 視覚反応、接触反応 亢進				
	体温(直腸温)						30mg/kg 以上: わずかに上昇				
	痙攣増強・ 抗痙攣作用	PTZ 誘発痙攣 電気ショック 誘発痙攣	ICR マウス	経口	10、30、100 mg/kg	雄 10	30mg/kg 以上: PTZ 誘発痙攣及び 電気ショック誘発痙攣増強 100mg/kg まで: 抗痙攣作用は認められない				
心血管系	血圧、心拍数、心電図、 不整脈		ビーグル犬 (無麻酔、 無拘束)	経口	3、10、30 mg/kg	雄 4	30mg/kg: 血圧上昇、心拍数増加、 心電図 QT/PR/RR 間隔短縮				
	急速活性化遅延整流 カリウム電流に対する作用		hERG を導入したヒト胎児腎臓由来細胞株	in vitro	0.1、0.3、1.0 μ g/mL	一 5	1.0 μ g/mL まで: 無影響				
	活動電位に対する作用		モルモット 乳頭筋	in vitro	0.1、0.3、1.0 μ g/mL	一 5	1.0 μ g/mL まで: 無影響				
呼吸系	呼吸数、1回換気量、 分時換気量		SD ラット (無麻酔、 無拘束)	経口	3、10、30 mg/kg	雄 6	10mg/kg 以上: 呼吸数増加 30mg/kg: 分時換気量増加				
PTZ: ベンチレンテトラゾール											
(4) その他の薬理試験 該当資料なし											
2. 毒性試験	(1) 単回投与毒性試験 ^{48,49)}										
	動物種系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量	性別動物数	最大非致死量	概略の致死量					
ICR マウス ^a	経口 (0.1mol/L リン酸緩衝液 に溶解)	(群飼育時) 雄: 0、350、 500、680、 800mg/kg 雌: 0、125、 250、350、 500mg/kg (個別飼育時) 雄: 500mg/kg 雌: 350mg/kg	雌雄: 各群 6 ^b (对照群は 雌雄各群 3)	(群飼育時) 雄: <350 mg/kg 雌: 250 mg/kg	(群飼育時) 雄: ≤350 mg/kg 雌: 350 mg/kg	(群飼育時) 雄: 2/5 例が投与直後及び投与翌日に死亡 雌: 死亡例認められず 雌雄: 投与日に活動亢進、呼吸促迫、噛み動作、振戦、流涎、体重減少	(群飼育時) 雌雄 350mg/kg 以上: 死亡例は投与 1 時間以内に死亡 ^c (死亡は雄 350、500、680 及び 800mg/kg 投与群でそれぞれ 2/6 例、3/6 例、5/6 例及び 5/6 例、雌 350 及び 500mg/kg 投与群でそれぞれ 3/6 例及び 2/6 例) 全投与群: 投与日に活動亢進、呼吸促迫、噛み動作、振戦、流涎、体重減少 (個別飼育時) 雄: 2/5 例が投与直後及び投与翌日に死亡 雌: 死亡例認められず 雌雄: 投与日に活動亢進、呼吸促迫、噛み動作、痙攣				
a: 小核試験の予備試験として実施 b: 雄の個別飼育群は 5 例 c: 800mg/kg 群の 1 例のみ投与 6 時間後に死亡							(つづく)				

2. 毒性試験 (つづき)	動物種系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量	性別 動物数	最大 非致死量	概略の 致死量	特記すべき所見
	NZW ウサギ	経口 静脈内 皮下 (0.025mol/L リン酸緩衝生理 食塩液に溶解)	(経口) 雌: 183、 280、416、 600mg/kg (静脈内) 雌: 7、10、 15mg/kg (皮下) 雌: 7、16、 24、35、54、 79mg/kg	(経口) 雌: 各群1~3 (静脈内) 雌: 各群1~3 (皮下) 雌: 各群1~2	(経口) 183mg/kg (静脈内) 15mg/kg (皮下) 7mg/kg	(経口) 280mg/kg (静脈内) > 15mg/ kg (皮下) 16mg/kg	(経口) 280mg/kg 以上: 投与 0.5 ~ 12 時間後に死亡又は切迫屠殺 (静脈内) 死亡例なし (皮下) 16mg/kg 以上: 投与後 3 時間 以内に全身毒性により切迫屠殺 各投与経路ともに、一般状態所 見として散瞳、興奮、活動亢進、 呼吸促進、運動失調、流涎、舌 なめり、噛み動作及び毛繕い 行動の増加 経口では 5 時間以内、静脈内で は 7 時間以内、皮下では 9 時間 以内に回復
(2) 反復投与毒性試験 ⁵⁰⁻⁵³⁾							
動物種系統	投与 経路	投与期間	投与量	性別 動物数	無毒性量	特記すべき所見	
SD ラット ^a	経口	21日齢～ 出産後 33 日 又は 46 日	雌雄: 0、5、 12.5、30 mg/kg/日 ^b	雌雄: 各群 25	雄: 12.5mg/ kg/日 雌: 30mg/ kg/日	雌 5、雄 12.5mg/kg/日以上: 眼球突出 雌雄 12.5mg/kg/日以上: 活動亢進 雄 12.5mg/kg/日以上: 自発運動量減少 雄 30mg/kg/日: 体重増加抑制 雌 30mg/kg/日: 常同行動	
NZW ウサギ	経口	14日間	0、30、100、 200、400 mg/kg/日 ^b	雌: 各群 4	30mg/kg/日	全用量: 散瞳、眼球突出、呼吸促進 100mg/kg/日以上: 好中球数増加 200mg/kg/日以上: 反応過敏、常同行動 (探索行動等) 400mg/kg/日: 2 例が薬物に起因すると考え られる死亡、投与 2 週目に体重減少、血小板 数 / 白血球数 / リンパ球数減少	
ビーグル 犬	経口 ^c	30日間	雌雄: 0、18、36、 54、72 mg/日	雌雄: 各群 4	72mg/日	雄 18、36、54mg/日: 流涎	
	経口 ^d	30日間	雌雄: 0、72、 144、216 mg/日	雌雄: 各群 6	144mg/日	雌 72mg/日以上、雄 144mg/日以上: 活動亢進 雌雄 144mg/日以上: 流涎、体重増加抑制、摂 餌量低下、アルブミン低値 雄 144mg/日以上、雌 216mg/日以上: 削瘦 雌 144mg/日以上: 赤血球数、ヘモグロビン量 及びヘマトクリット値の低下 雌雄 216mg/日以上: 意識障害、カルシウム低 値、肝臓相対重量増加	

a: 幼若期より投与を開始した生殖発生毒性試験における反復投与毒性試験結果

b: 等量に分割して1日2回約4時間間隔で投与

c: コンサーダ[®]18mg錠を投与

d: コンサーダ[®]36mg錠を投与

2. 毒性試験
(つづき)

(3) 生殖発生毒性試験^{50,54,55)}

	動物種系統	投与経路	投与期間	投与量 ^a	性別動物数	無毒性量	特記すべき所見
交配、妊娠、授乳期間	SDラット	経口	21日齢～出産後33日又は46日	雌雄：0、5、12.5、30mg/kg/日	雌雄：各群25	(一般毒性) 雄：12.5mg/kg/日、 雌：30mg/kg/日 (母動物生殖能) 30mg/kg/日 (出生児) 12.5mg/kg/日	(生殖能) 30mg/kg/日まで影響認められず (出生児) 30mg/kg/日：出生時及び離乳時体重の低値
胚・胎児発生	SDラット	経口	妊娠6日～妊娠17日	雌：0、5、12.5、30mg/kg/日	雌：各群25	(母動物一般毒性) 5mg/kg/日 (母動物生殖能) 30mg/kg/日 (胎児) 30mg/kg/日	(母動物) 5mg/kg/日以上：眼球突出 12.5mg/kg/日以上：活動亢進、常同行動、反応過敏、体重增加抑制、摂餌量減少 30mg/kg/日：体重減少 (胚・胎児発生) 影響は認められなかった
出生前後の発生、母体機能	SDラット	経口	妊娠6日～出産後20日	雌：0、5、12.5、30mg/kg/日	雌：各群25	(母動物一般毒性) 5mg/kg/日 (母動物生殖能) 30mg/kg/日 (出生児) 12.5mg/kg/日	(母動物) 12.5mg/kg/日以上：常同行動、活動亢進、反応過敏、摂餌量減少 30mg/kg/日：眼球突出、体重増加抑制、脾臓の髓外造血 (出生児) 30mg/kg/日：雌雄で離乳後体重低値 雄で脳絶対重量の減量、覚醒低下、ローターロッド時間短縮、後肢握力低下 雌でテイルビンチ反応上昇、前後肢握力低下、聴覚性驚愕反応検査で最大反応及び平均反応の低下、反応潜時の延長、自発運動量低下

a: 等量に分割して1日2回約4時間間隔で投与

2. 毒性試験
(つづき)

(4) その他の特殊毒性

1) 癌原性試験⁴¹⁾

動物種	投与経路	投与期間	混餌濃度	平均摂取量	性別 動物数	特記すべき所見
B6C3F ₁ マウス	経口(混餌)	2年間	0、50、250、500ppm	雄: 0、5、28、56mg/kg/日 雌: 0、7、34、67mg/kg/日	雌雄各群70	雄250ppm以上、雌250ppm: 体重増加抑制傾向 雌雄500ppm: 肝臓の好酸性変性巣、肝細胞腺腫の増加 雄500ppm: 肝芽腫の増加
F344/Nラット	経口(混餌)	2年間	0、100、500、1000ppm	雄: 0、4、20、42mg/kg/日 雌: 0、4、22、47mg/kg/日	雌雄各群70	雌雄500ppm以上: 体重増加抑制 雌1000ppm: 乳汁分泌の減少 雌500ppm以上: 乳瘤の減少、乳腺線維腺腫の減少 雄500ppm: 副腎髓質の褐色細胞腫の減少

2) 遺伝毒性試験^{41,48,56)}

In vivo 遺伝毒性試験として、ICR マウスを用いてメチルフェニデート塩酸塩 (MPH) を雄は 87.5、175 及び 350mg/kg、雌は 75、150 及び 300mg/kg を経口投与する小核試験を実施した。いずれの用量の骨髄塗抹標本においても投与 24 及び 48 時間後ともに小核を有する多染性赤血球 (PCE) の出現率及び全赤血球に対する PCE の割合に MPH 投与群と溶媒对照群との間に差は認められず、MPH は小核誘発作用を示さなかった。

In vitro 遺伝毒性試験として実施された、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験においては、代謝活性化系の存在下及び非存在下ともに陰性であった。姉妹染色分体交換 (SCE) 試験では高濃度で SCE 数の軽度増加が認められたが、陰性と判断された。染色体異常試験では、メチルフェニデートが軽度な染色体異常誘発性を有する可能性が示唆された。

3) 光学異性体の毒性⁵⁶⁾

マウス単回経口投与時の概略の致死量は、*d*-メチルフェニデート塩酸塩 (MPH) 及び *l*-MPH では雌雄とも 500mg/kg、ラセミ体である MPH は雄が 250mg/kg、雌が 500mg/kg であった。また、引き続き実施されたマウス小核試験において、各被験物質とも活動亢進、痙攣、振戦、嗜眠及び立毛が観察された。

4) 依存性試験⁵⁷⁻⁶⁵⁾

ラット、イヌ及びサルを用いた静脈内連続自己投与試験において、用量依存的に摂取量は増加したが、高用量では自己投与回数の減少が認められた。ラットを用いた弁別性試験において、*d*-アンフェタミンの約 3 倍の用量で同程度の嗜好性を示した。反復経口投与試験の休薬時には体重増加を示し、退薬症状は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：コンサーク [®] 錠 18mg、コンサーク [®] 錠 27mg、コンサーク [®] 錠 36mg 劇薬、向精神薬、処方箋医薬品* ※注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：メチルフェニデート塩酸塩			
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：24カ月			
3. 貯法・保存条件	室温保存			
4. 薬剤取扱い上の注意点	<p>(1) 薬局での取り扱い上の留意点について 本剤は浸透圧による薬物放出制御システムを利用した製剤であり、吸湿により薬物放出挙動が影響を受ける可能性があるため、本剤をPTPシートから取り出し一包化調剤することは避けること。服用直前までPTPシートから取り出さないこと。</p> <p>(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） 「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照 患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り</p> <p>(3) 調剤時の留意点について 該当しない</p>			
5. 承認条件等	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。本剤が、注意欠陥／多動性障害(AD/HD)の診断、治療に精通した医師によって適切な患者に対してのみ処方されるとともに、薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。これらの措置は令和元年12月1日までに実施すること。なお、同年12月1日前に本剤を処方していた医師については令和2年9月30日まで、また、令和元年12月1日前に本剤を服用していた患者については令和2年12月31日までは変更前の承認条件の下で取り扱うことができる。			
6. 包装	〈コンサーク [®] 錠 18mg〉 100錠 [10錠(PTP) × 10] 〈コンサーク [®] 錠 27mg〉 100錠 [10錠(PTP) × 10] 〈コンサーク [®] 錠 36mg〉 100錠 [10錠(PTP) × 10]			
7. 容器の材質	PTPシート：ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオロエチレンラミネートフィルム、アルミニウム箔 アルミ袋：アルミニウム／ポリエチレンラミネートフィルム			
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：リタリン錠 10mg 同効薬：リスペキサンフェタミンメシル酸塩カプセル			
9. 国際誕生年月日	2000年8月1日(米国)			
10. 製造販売承認年月日及び承認番号		コンサーク [®] 錠 18mg	コンサーク [®] 錠 27mg	コンサーク [®] 錠 36mg
	承認年月日	2007年10月26日	2007年10月26日	2014年1月17日
	承認番号	21900AMX01770000	21900AMX01771000	22600AMX00011000
11. 薬価基準収載年月日	コンサーク [®] 錠 18mg、コンサーク [®] 錠 27mg : 2007年12月14日 コンサーク [®] 錠 36mg : 2014年4月17日			
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	成人期(18歳以上)の注意欠陥／多動性障害(AD/HD) 効能・効果追加年月日：2013年12月20日			
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	小児期における注意欠陥／多動性障害(AD/HD) 再審査結果公表年月日：2013年6月13日 再審査結果：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。 成人期(18歳以上)の注意欠陥／多動性障害(AD/HD) 再審査結果公表年月日：2019年12月11日 再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。			

14.再審査期間	小児期における注意欠陥／多動性障害(AD/HD) 4年間(満了年月:2011年10月) 成人期(18歳以上)の注意欠陥／多動性障害(AD/HD) 4年間(満了年月:2017年12月)																		
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は厚生労働省告示第75号(平成24年3月5日付)に基づき、投与期間は1回30日間分を限度とされている。																		
16.各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>HOT(9桁)番号</th> <th>厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th>レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コンサー^タ®錠 18mg</td> <td>118206401</td> <td>1179009G1022</td> <td>620005888</td> </tr> <tr> <td>コンサー^タ®錠 27mg</td> <td>118207101</td> <td>1179009G2029</td> <td>620005889</td> </tr> <tr> <td>コンサー^タ®錠 36mg</td> <td>123397101</td> <td>1179009G3025</td> <td>622339701</td> </tr> </tbody> </table>			販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	コンサー ^タ ®錠 18mg	118206401	1179009G1022	620005888	コンサー ^タ ®錠 27mg	118207101	1179009G2029	620005889	コンサー ^タ ®錠 36mg	123397101	1179009G3025	622339701
販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード																
コンサー ^タ ®錠 18mg	118206401	1179009G1022	620005888																
コンサー ^タ ®錠 27mg	118207101	1179009G2029	620005889																
コンサー ^タ ®錠 36mg	123397101	1179009G3025	622339701																
17.保険給付上の注意	該当しない																		

XI. 文献

1. 引用文献	1) 社内資料: 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 (JNS001-JPN-01) (2013年12月20日承認、CTD2.7.6.8) (承認時評価資料)	(J900166)
	2) 社内資料: 安藤隆康: コンサータ®錠の第Ⅱ相試験成績 (JNS001-JPN-02) (承認時評価資料)	(J900167)
	3) 社内資料: 安藤隆康: コンサータ®錠の第Ⅲ相試験成績 (JNS001-JPN-03-2) (2007年10月26日承認、CTD2.7.6.12) (承認時評価資料)	(J900164)
	4) 社内資料: 安藤隆康: コンサータ®錠の長期投与試験成績 (JNS001-JPN-04) (2007年10月26日承認、CTD2.7.6.17) (承認時評価資料)	(J900165)
	5) 社内資料: 高橋長秀: コンサータ®錠の第Ⅲ相試験成績 (JNS001-JPN-A01) (2013年12月20日承認、CTD2.7.6.8) (承認時評価資料)	(J900774)
	6) 社内資料: 高橋長秀: コンサータ®錠の長期投与試験成績 (JNS001-JPN-A02) (2013年12月20日承認、CTD2.7.6.12) (承認時評価資料)	(J900775)
	7) 高橋長秀: Prog. Med. 34 : 101, 2014	(J100286)
	8) 社内資料: 健康成人におけるコンサータ®錠の薬物動態の検討 (CONCERTA NAP1003) (2013年12月20日承認、CTD2.7.6.3)	(J900772)
	9) 社内資料: コンサータ®錠の薬物動態に及ぼす食事の影響 (C-A-002) (2013年12月20日承認、CTD2.7.6.1)	(J900773)
	10) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートの作用機序	(J900168)
	11) Ueno KI, et al.: Behav Pharmacol. 2002 ; 13 : 1-13 (PMID : 11990715)	(J058449)
	12) Kula NS, et al.: Eur J Pharmacol. 1999 ; 385 : 291-294 (PMID : 10607889)	(J058400)
	13) Kotaki H., et al.: Chem. Pharm. Bull. 36 : 3190, 1988 (PMID : 3240524)	(J058452)
	14) Schweri M., et al.: J. Neurochem. 45 : 1062, 1985 (PMID : 4031878)	(J058448)
	15) 社内資料: シナプス小胞からのドバミン及びノルエピネフリンの放出に対するメチルフェニデートの作用 (J900169)	
	16) 社内資料: モノアミンオキシダーゼ-Bに対するメチルフェニデートの作用	(J900170)
	17) 社内資料: 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 (JNS001-JPN-03-1) (2007年10月26日承認、CTD2.7.6.12)	(J900171)
	18) 社内資料: コンサータ®錠の薬物動態に及ぼす食事の影響 (2007年10月26日承認、CTD2.7.6.13)	(J900172)
	19) 社内資料: AD/HD の青年患者におけるJNS001の反復経口投与時の薬物動態	(J900173)
	20) Hungund BL, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1979 ; 8 : 571-576 (PMID : 533578)	(J058472)
	21) 社内資料: 外国人健康成人における塩酸メチルフェニデート製剤の吸収に関する検討	(J900174)
	22) Aoyama T., et al.: Pharm. Res. 11 : 407, 1994 (PMID : 8008708)	(J058450)
	23) Perel J. M., et al.: "Methylphenidate" Psychotherapeutic Drugs Part II Usdin E., et al. Marcel Dekker, Inc. : 1287, 1977	(J062439)
	24) Bakhtiar R., et al.: Rapid Commun. Mass Spectrom. 16 : 81, 2002 (PMID : 11754251)	(J058455)
	25) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートの乳汁移行 (ラット)	(J900175)
	26) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートの臓器・組織内分布 (マウス)	(J900176)
	27) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートの臓器・組織内分布 (ラットへの経口投与)	(J900177)
	28) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートの血球移行 (ラット)	(J900178)
	29) Faraj B. A., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 191 : 535, 1974 (PMID : 4473537)	(J058457)
	30) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートの代謝に関与する CYP の検討	(J900179)
	31) Gross - Tsur V., et al.: J. Pediatr. 130 : 40, 1997 (PMID : 9003849)	(J063217)
	32) Satterfield J. H., et al.: Arch. Gen. Psychiatry 36 : 212, 1979 (PMID : 420542)	(J058371)
	33) Klein R. G., et al.: Arch. Gen. Psychiatry 45 : 1127, 1988 (PMID : 3058088)	(J058372)
	34) Poulton A.: Arch. Dis. Child. 90 : 801, 2005 (PMID : 16040876)	(J058373)
	35) Swanson J. M.: Pediatrics 113 : 762, 2004 (PMID : 15060225)	(J058374)
	36) Popper CW.: J Child Adolesc Psychopharmacol. 1995 ; 5 : 157-166	(J061192)
	37) Hackett LP, et al.: Ann Pharmacother. 2006 ; 40 : 1890-1891 (PMID : 16940409)	(J098542)
	38) Spigset O, et al.: Am J Psychiatry. 2007; 164 : 348 (PMID : 17267805)	(J061183)
	39) 黒田政一: 病院薬学, 23 : 424, 1997	(J062450)
	40) 藤田浩志: 救急医学, 16 : 363, 1992	(J062451)
	41) National Toxicology Program. 1995 ; TR No.439	(J062435)
	42) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートのラットにおける中枢神経系への影響	(J900180)
	43) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートのマウスにおける痙攣増強・抗痙攣作用	(J900181)
	44) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートの無麻酔・無拘束イヌにおける心血管系への影響	(J900182)
	45) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートの HEK-293 細胞における急速活性化遅延整流に及ぼす影響	(J900183)
	46) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートのモルモット乳頭筋における活動電位への影響	(J900184)
	47) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートのラットにおける呼吸器系への影響	(J900185)
	48) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートのマウスにおける単回投与毒性試験及び小核試験	(J900186)
	49) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートのウサギにおける単回投与毒性試験	(J900187)
	50) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートの幼若ラットを用いた反復投与試験及び生殖発生毒性試験	(J900188)
	51) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートのウサギにおける 14 日間反復投与試験	(J900189)
	52) 社内資料: JNS001 を用いたビーグル犬における 30 日間反復経口投与試験	(J900190)
	53) 社内資料: JNS001 を用いたビーグル犬における 4 週間反復経口投与試験及び 5 週間回復性試験	(J900191)
	54) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートのラットを用いた胚・胎児発生に関する試験	(J900192)
	55) 社内資料: 塩酸メチルフェニデートの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	(J900193)
	56) Teo S. K., et al.: Mutat. Res. 537 : 67, 2003 (PMID : 12742508)	(J058460)
	57) Dworkin S. I., et al.: Med. Chem. Res. 2 : 593, 1993	(J058463)
	58) Collins R. J., et al.: Psychopharmacology 82 : 6, 1984 (PMID : 6141585)	(J058464)
	59) Risner M. E., et al.: Psychopharmacologia (Berl) 43 : 207, 1975 (PMID : 242032)	(J058465)
	60) Risner M. E., et al.: Biol. Psychiat. 11 : 625, 1976 (PMID : 986843)	(J058466)
	61) Downs D. A., et al.: Psychol. Psychiatry Behav. 4 : 39, 1979	(J058467)

1. 引用文献 (つづき)	62) Wilson M. C., et al. : Psychopharmacologia (Berl) 22 : 271, 1971 (PMID : 4399836) 63) Bergman J., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 251 : 150, 1989 (PMID : 2529365) 64) Griffiths R. R., et al. : Psychopharmacologia 43 : 81, 1975 (PMID : 1161995) 65) Huang J. T., et al. : Pharmacol. Biochem. Behav. 2 : 669, 1974 (PMID : 4431829)	(J058468) (J058469) (J058470) (J058471)
2. その他の参考文献	該当資料なし	

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は2020年10月時点で「注意欠陥／多動性障害(AD/HD)」の治療薬として、世界の88の国と地域で承認されている。なお、成人AD/HDに対する承認状況は各国及び地域により異なる。

外国における承認取得状況(2020年10月時点)

Argentina	Aruba	Australia	Austria
Bahrain	Belgium	Bolivia	Botswana
Brazil	Bulgaria	Canada	Chile
China	Colombia	Costa Rica	Croatia
Curacao	Cyprus	Czech Republic	Denmark
Dominican Republic	Ecuador	Egypt	El Salvador
Estonia	Finland	France	Germany
Ghana	Greece	Guatemala	Honduras
Hong Kong	Iceland	India	Indonesia
Ireland	Israel	Jamaica	Jordan
Kenya	Republic of Korea	Kuwait	Latvia
Lebanon	Lithuania	Luxembourg	Macao
Malaysia	Malta	Mexico	Namibia
Netherlands	New Zealand	Nicaragua	Nigeria
Norway	Oman	Paraguay	Peru
Philippines	Poland	Portugal	Qatar
Romania	Saudi Arabia	Serbia	Singapore
Slovakia	Slovenia	South Africa	Spain
Sweden	Switzerland	Taiwan	Thailand
Trinidad and Tobago	Turkey	Ukraine	United Arab Emirates
United Kingdom	United States	Uruguay	Venezuela
Vietnam	Yemen	Zimbabwe	

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

注意欠陥／多動性障害(AD/HD)

用法及び用量

〈18歳未満の患者〉

通常、18歳未満の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として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。增量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの增量を行う。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。

〈18歳以上の患者〉

通常、18歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として18mgを初回用量として、1日1回朝経口投与する。增量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの增量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は72mgを超えないこと。

国名	米国																						
販売名	CONCERTA®																						
剤形	徐放錠																						
含量	18mg、27mg、36mg、54mg/錠																						
効能又は効果	<p>CONCERTA® is indicated for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children 6 years of age and older, adolescents, and adults up to the age of 65.</p> <p>A diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD; DSM-IV) implies the presence of hyperactive-impulsive or inattentive symptoms that caused impairment and were present before age 7 years. The symptoms must cause clinically significant impairment, e.g., in social, academic, or occupational functioning, and be present in two or more settings, e.g., school (or work) and at home. The symptoms must not be better accounted for by another mental disorder. For the Inattentive Type, at least six of the following symptoms must have persisted for at least 6 months: lack of attention to details/careless mistakes; lack of sustained attention; poor listener; failure to follow through on tasks; poor organization; avoids tasks requiring sustained mental effort; loses things; easily distracted; forgetful. For the Hyperactive-Impulsive Type, at least six of the following symptoms must have persisted for at least 6 months: fidgeting/squirming; leaving seat; inappropriate running/climbing; difficulty with quiet activities; "on the go;" excessive talking; blurting answers; can't wait turn; intrusive. The Combined Type requires both inattentive and hyperactive-impulsive criteria to be met.</p>																						
用法及び用量	<p>General Dosing Information CONCERTA® should be administered orally once daily in the morning with or without food. CONCERTA® must be swallowed whole with the aid of liquids, and must not be chewed, divided, or crushed.</p> <p>Patients New to Methylphenidate The recommended starting dose of CONCERTA® for patients who are not currently taking methylphenidate or stimulants other than methylphenidate is 18 mg once daily for children and adolescents and 18 or 36 mg once daily for adults (see Table 1).</p> <p>Table 1. CONCERTA® Recommended Starting Doses and Dose Ranges</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patient Age</th> <th>Recommended Starting Dose</th> <th>Dose Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Children 6-12 years of age</td> <td>18 mg/day</td> <td>18 mg -54 mg/day</td> </tr> <tr> <td>Adolescents 13-17 years of age</td> <td>18 mg/day</td> <td>18 mg -72 mg/day not to exceed 2 mg/kg/day</td> </tr> <tr> <td>Adults 18-65 years of age</td> <td>18 or 36 mg/day</td> <td>18 mg -72 mg/day</td> </tr> </tbody> </table> <p>Patients Currently Using Methylphenidate The recommended dose of CONCERTA® for patients who are currently taking methylphenidate twice daily or three times daily at doses of 10 to 60 mg/day is provided in Table 2. Dosing recommendations are based on current dose regimen and clinical judgment. Conversion dosage should not exceed 72 mg daily.</p> <p>Table 2. Recommended Dose Conversion from Methylphenidate Regimens to CONCERTA®</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Previous Methylphenidate Daily Dose</th> <th>Recommended CONCERTA® Starting Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 mg Methylphenidate twice daily or three times daily</td> <td>18 mg every morning</td> </tr> <tr> <td>10 mg Methylphenidate twice daily or three times daily</td> <td>36 mg every morning</td> </tr> <tr> <td>15 mg Methylphenidate twice daily or three times daily</td> <td>54 mg every morning</td> </tr> <tr> <td>20 mg Methylphenidate twice daily or three times daily</td> <td>72 mg every morning</td> </tr> </tbody> </table> <p>Other methylphenidate regimens: Clinical judgment should be used when selecting the starting dose.</p>	Patient Age	Recommended Starting Dose	Dose Range	Children 6-12 years of age	18 mg/day	18 mg -54 mg/day	Adolescents 13-17 years of age	18 mg/day	18 mg -72 mg/day not to exceed 2 mg/kg/day	Adults 18-65 years of age	18 or 36 mg/day	18 mg -72 mg/day	Previous Methylphenidate Daily Dose	Recommended CONCERTA® Starting Dose	5 mg Methylphenidate twice daily or three times daily	18 mg every morning	10 mg Methylphenidate twice daily or three times daily	36 mg every morning	15 mg Methylphenidate twice daily or three times daily	54 mg every morning	20 mg Methylphenidate twice daily or three times daily	72 mg every morning
Patient Age	Recommended Starting Dose	Dose Range																					
Children 6-12 years of age	18 mg/day	18 mg -54 mg/day																					
Adolescents 13-17 years of age	18 mg/day	18 mg -72 mg/day not to exceed 2 mg/kg/day																					
Adults 18-65 years of age	18 or 36 mg/day	18 mg -72 mg/day																					
Previous Methylphenidate Daily Dose	Recommended CONCERTA® Starting Dose																						
5 mg Methylphenidate twice daily or three times daily	18 mg every morning																						
10 mg Methylphenidate twice daily or three times daily	36 mg every morning																						
15 mg Methylphenidate twice daily or three times daily	54 mg every morning																						
20 mg Methylphenidate twice daily or three times daily	72 mg every morning																						

用法及び用量 (つづき)	<p>Dose Titration Doses may be increased in 18 mg increments at weekly intervals for patients who have not achieved an optimal response at a lower dose. Daily dosages above 54 mg in children and 72 mg in adolescents have not been studied and are not recommended. Daily dosages above 72 mg in adults are not recommended.</p> <p>A 27 mg dosage strength is available for physicians who wish to prescribe between the 18 mg and 36 mg dosages.</p> <p>Maintenance/Extended Treatment There is no body of evidence available from controlled trials to indicate how long the patient with ADHD should be treated with CONCERTA®. It is generally agreed, however, that pharmacological treatment of ADHD may be needed for extended periods.</p> <p>The effectiveness of CONCERTA® for long-term use, i.e., for more than 7 weeks, has not been systematically evaluated in controlled trials. The physician who elects to use CONCERTA® for extended periods in patients with ADHD should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient with trials off medication to assess the patient's functioning without pharmacotherapy. Improvement may be sustained when the drug is either temporarily or permanently discontinued.</p> <p>Dose Reduction and Discontinuation If paradoxical aggravation of symptoms or other adverse events occur, the dosage should be reduced, or, if necessary, the drug should be discontinued.</p> <p>If improvement is not observed after appropriate dosage adjustment over a one-month period, the drug should be discontinued.</p>
-----------------	---

2021年9月時点

地 域	欧洲
販売名	Concerta XL
剤形	徐放錠
含量	18mg、27mg、36mg、54mg/錠
効能又は効果	<p><u>Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)</u></p> <p>Concerta XL is indicated as part of a comprehensive treatment programme for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 6 years of age and over when remedial measures alone prove insufficient. Treatment must be under the supervision of a specialist in childhood behavioural disorders. Diagnosis should be made according to the current DSM criteria or ICD guidelines and should be based on a complete history and evaluation of the patient. Diagnosis cannot be made solely on the presence of one or more symptom.</p> <p>The specific aetiology of this syndrome is unknown, and there is no single diagnostic test. Adequate diagnosis requires the use of medical and specialised psychological, educational, and social resources.</p> <p>A comprehensive treatment programme typically includes psychological, educational and social measures as well as pharmacotherapy and is aimed at stabilising children with a behavioural syndrome characterised by symptoms which may include chronic history of short attention span, distractibility, emotional lability, impulsivity, moderate to severe hyperactivity, minor neurological signs and abnormal EEG. Learning may or may not be impaired.</p> <p>Concerta XL treatment is not indicated in all children with ADHD and the decision to use the drug must be based on a very thorough assessment of the severity and chronicity of the child's symptoms in relation to the child's age.</p> <p>Appropriate educational placement is essential, and psychosocial intervention is generally necessary. Where remedial measures alone prove insufficient, the decision to prescribe a stimulant must be based on rigorous assessment of the severity of the child's symptoms. The use of methylphenidate should always be used in this way according to the licensed indication and according to prescribing/diagnostic guidelines.</p>
用法及び用量	<p>Treatment must be initiated under the supervision of a specialist in childhood and/or adolescent behavioural disorders.</p> <p>Pre-treatment screening</p> <p>Prior to prescribing, it is necessary to conduct a baseline evaluation of a patient's cardiovascular status including blood pressure and heart rate. A comprehensive history should document concomitant medications, past and present co-morbid medical and psychiatric disorders or symptoms, family history of sudden cardiac/unexplained death and accurate recording of pre-treatment height and weight on a growth chart.</p> <p>Ongoing monitoring</p> <p>Growth, psychiatric and cardiovascular status should be continuously monitored.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blood pressure and pulse should be recorded on a centile chart at each adjustment of dose and then at least every 6 months; • Height, weight and appetite should be recorded at least 6 monthly with maintenance of a growth chart; • Development of <i>de novo</i> or worsening of pre-existing psychiatric disorders should be monitored at every adjustment of dose and then at least every 6 months and at every visit. <p>Patients should be monitored for the risk of diversion, misuse and abuse of methylphenidate.</p> <p>Posology</p> <p>Dose titration</p> <p>Careful dose titration is necessary at the start of treatment with Concerta XL. Dose titration should be started at the lowest possible dose. A 27 mg dosage strength is available for those who wish to prescribe between the 18 mg and 36 mg dosages.</p>

用法及び用量
(つづき)

Other strengths of this medicinal product and other methylphenidate-containing products may be available.

The dosage may be adjusted in 18 mg increments. In general, dosage adjustment may proceed at approximately weekly intervals.

The maximum daily dosage of Concerta XL is 54 mg.

Patients New to Methylphenidate: Clinical experience with Concerta XL is limited in these patients.

Concerta XL may not be indicated in all children with ADHD syndrome. Lower doses of short-acting methylphenidate formulations may be considered sufficient to treat patients new to methylphenidate. Careful dose titration by the physician in charge is required in order to avoid unnecessarily high doses of methylphenidate. The recommended starting dose of Concerta XL for patients who are not currently taking methylphenidate, or for patients who are on stimulants other than methylphenidate, is 18 mg once daily.

Patients Currently Using Methylphenidate: The recommended dose of Concerta XL for patients who are currently taking methylphenidate three times daily at doses of 15 to 45 mg/day is provided in Table 1. Dosing recommendations are based on current dose regimen and clinical judgement.

TABLE 1

Recommended Dose Conversion from Other Methylphenidate Hydrochloride Regimens, where available, to Concerta XL

Previous Methylphenidate Hydrochloride Daily Dose	Recommended Concerta XL Dose
5 mg Methylphenidate three times daily	18 mg once daily
10 mg Methylphenidate three times daily	36 mg once daily
15 mg Methylphenidate three times daily	54 mg once daily

If improvement is not observed after appropriate dosage adjustment over a one-month period, the drug should be discontinued.

Long-term (more than 12 months) use in children and adolescents

The safety and efficacy of long-term use of methylphenidate has not been systematically evaluated in controlled trials. Methylphenidate treatment should not and need not, be indefinite. Methylphenidate treatment is usually discontinued during or after puberty. The physician who elects to use methylphenidate for extended periods (over 12 months) in children and adolescents with ADHD should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the medicinal product for the individual patient with trial periods off medication to assess the patient's functioning without pharmacotherapy. It is recommended that methylphenidate is de-challenged at least once yearly to assess the child's condition (preferable during times of school holidays). Improvement may be sustained when the medicinal product is either temporarily or permanently discontinued.

Dose reduction and discontinuation

Treatment must be stopped if the symptoms do not improve after appropriate dosage adjustment over a one-month period. If paradoxical aggravation of symptoms or other serious adverse events occur, the dosage should be reduced or discontinued.

Adults

In adolescents whose symptoms persist into adulthood and who have shown clear benefit from treatment, it may be appropriate to continue treatment into adulthood. However, start of treatment with Concerta XL in adults is not appropriate.

Elderly

Methylphenidate should not be used in the elderly. Safety and efficacy has not been established in this age group.

用法及び用量 (つづき)	<p><i>Children under 6 years of age</i> Methylphenidate should not be used in children under the age of 6 years. Safety and efficacy in this age group has not been established.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Concerta XL must be swallowed whole with the aid of liquids, and must not be chewed, divided, or crushed.</p> <p>Concerta XL may be administered with or without food.</p> <p>Concerta XL is taken once daily in the morning.</p>
-----------------	---

2021年9月時点

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2021年9月17日アクセス)

米国：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021121>

欧州：<18 mg>

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6872/smpc>

<27 mg>

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/314/smpc>

<36 mg>

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6871/smpc>

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでメチルフェニデートが、乳汁中に移行するとの報告がある^{37,38)}。

分類	
FDA Pregnancy Category	Category C (2021 年 9 月時点)
オーストラリア分類 (The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)	Category D (2021 年 9 月時点)

参考 : FDA Pregnancy Categories

Category C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
------------	--

CHEMM<<https://chemm.hhs.gov/pregnancycategories.htm>> (2021/9/17 アクセス)

参考 : The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy

Category D	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.
------------	---

TGA<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2021/9/17 アクセス)

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

