

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 2018（2019 更新版）に準拠して作成



剤形	素錠
製剤の規制区分	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	1錠中メチルフェニデート塩酸塩 10mg 含有
一般名	和名：メチルフェニデート塩酸塩 洋名：Methylphenidate Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1957年10月8日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 販売開始年月日：1958年11月11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス 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	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

®：登録商標

本 IF は 2021 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	6
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	6
I-2 製品の治療学的特性	1	(3) 予備容量	6
I-3 製品の製剤学的特性	1	(4) 容器の材質	6
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	1	IV-11 別途提供される資材類	6
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-12 その他	6
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1 効能又は効果	7
I-6 RMPの概要	2	V-2 効能又は効果に関連する注意	7
II. 名称に関する項目	3	V-3 用法及び用量	7
II-1 販売名	3	(1) 用法及び用量の解説	7
(1) 和名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	7
(2) 洋名	3	V-4 用法及び用量に関連する注意	7
(3) 名称の由来	3	V-5 臨床成績	7
II-2 一般名	3	(1) 臨床データパッケージ	7
(1) 和名 (命名法)	3	(2) 臨床薬理試験	7
(2) 洋名 (命名法)	3	(3) 用量反応探索試験	7
(3) システム	3	(4) 検証的試験	8
II-3 構造式又は示性式	3	1) 有効性検証試験	8
II-4 分子式及び分子量	3	2) 安全性試験	8
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	3	(5) 患者・病態別試験	8
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(6) 治療的使用	8
III. 有効成分に関する項目	4	1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	8
III-1 物理化学的性質	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	8
(1) 外観・性状	4	(7) その他	8
(2) 溶解性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	9
(3) 吸湿性	4	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4	VI-2 薬理作用	9
(5) 酸塩基解離定数	4	(1) 作用部位・作用機序	9
(6) 分配係数	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
(7) その他の主な示性値	4	(3) 作用発現時間・持続時間	10
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	4	VII. 薬物動態に関する項目	11
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII-1 血中濃度の推移	11
IV. 製剤に関する項目	5	(1) 治療上有効な血中濃度	11
IV-1 剤形	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	11
(1) 剤形の区別	5	(3) 中毒域	11
(2) 製剤の外観及び性状	5	(4) 食事・併用薬の影響	11
(3) 識別コード	5	VII-2 薬物速度論的パラメータ	12
(4) 製剤の物性	5	(1) 解析方法	12
(5) その他	5	(2) 吸収速度定数	12
IV-2 製剤の組成	5	(3) 消失速度定数	12
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	5	(4) クリアランス	12
(2) 電解質等の濃度	5	(5) 分布容積	12
(3) 熱量	5	(6) その他	12
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	5	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	12
IV-4 力価	5	(1) 解析方法	12
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	5	(2) パラメータ変動要因	12
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	5	VII-4 吸収	12
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	6		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	6		
IV-9 溶出性	6		
IV-10 容器・包装	6		

VII-5	分布	12	(6) 局所刺激性試験	26
	(1) 血液-脳関門通過性	12	(7) その他の特殊毒性	26
	(2) 血液-胎盤関門通過性	12		
	(3) 乳汁への移行性	12	X. 管理的事項に関する項目	27
	(4) 髄液への移行性	12	X-1 規制区分	27
	(5) その他の組織への移行性	12	X-2 有効期間	27
	(6) 血漿蛋白結合率	13	X-3 包装状態での貯法	27
VII-6	代謝	13	X-4 取扱い上の注意	27
	(1) 代謝部位及び代謝経路	13	X-5 患者向け資材	27
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	13	X-6 同一成分・同効薬	27
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	13	X-7 国際誕生年月日	27
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	13	X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	27
VII-7	排泄	13	X-9 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	27
VII-8	トランスポーターに関する情報	14	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
VII-9	透析等による除去率	14	X-11 再審査期間	27
VII-10	特定の背景を有する患者	14	X-12 投薬期間制限に関する情報	27
VII-11	その他	14	X-13 各種コード	28
			X-14 保険給付上の注意	28
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		15	XI. 文献	29
VIII-1	警告内容とその理由	15	XI-1 引用文献	29
VIII-2	禁忌内容とその理由	15	XI-2 その他の参考文献	29
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	16	XII. 参考資料	30
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	16	XII-1 主な外国での発売状況	30
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	16	XII-2 海外における臨床支援情報	30
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	17	XIII. 備考	35
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	17	XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	35
	(2) 腎機能障害患者	17	(1) 粉碎	35
	(3) 肝機能障害患者	17	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性	35
	(4) 生殖能を有する者	18	XIII-2 その他の関連資料	35
	(5) 妊婦	18		
	(6) 授乳婦	18		
	(7) 小児等	18		
	(8) 高齢者	18		
VIII-7	相互作用	18		
	(1) 併用禁忌とその理由	18		
	(2) 併用注意とその理由	19		
VIII-8	副作用	20		
	(1) 重大な副作用と初期症状	20		
	(2) その他の副作用	21		
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	23		
VIII-10	過量投与	24		
VIII-11	適用上の注意	24		
VIII-12	その他の注意	24		
	(1) 臨床使用に基づく情報	24		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	24		
IX. 非臨床試験に関する項目		25		
IX-1	薬理試験	25		
	(1) 薬効薬理試験	25		
	(2) 安全性薬理試験	25		
	(3) その他の薬理試験	25		
IX-2	毒性試験	25		
	(1) 単回投与毒性試験	25		
	(2) 反復投与毒性試験	25		
	(3) 遺伝毒性試験	25		
	(4) がん原性試験	25		
	(5) 生殖発生毒性試験	25		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

リタリンはスイス、チバ社（現ノバルティス ファーマ社）において 1944 年に合成された中枢神経興奮剤、メチルフェニデート塩酸塩の経口製剤で、1954 年にドイツで初めて発売された。

メチルフェニデートは構造的にドパミンに類似したピペリジン誘導体であり、2つの不斉炭素を有し、4種の光学異性体が存在する。Threo型のラセミ体が原薬として用いられ、d-体が活性体で、l-体の薬理活性は弱い。メチルフェニデートはシナプス前終末でのドパミン及びノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、シナプス間隙のドパミン及びノルアドレナリン濃度を上昇させて神経系の興奮性を高めるものと考えられているが、ナルコレプシー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。

本剤は日本では 1958 年に発売され、当初の効能・効果は「うつ病、抑うつ性神経症」であったが、1979年の第一次再評価により「軽症うつ病、抑うつ神経症」に改められた。その後 1998年の臨時の再評価にて「抗うつ薬で効果の不十分な下記疾患に対する抗うつ薬との併用 難治性うつ病、遷延性うつ病」に改められ、さらに 2007年に企業の自主的な効能削除申請により、うつ病に関する効能は削除された。なお、「ナルコレプシー」については 1978年に追加効能を取得している。

本剤は麻薬及び向精神薬取締法で、第一種向精神薬に指定されている。

I-2. 製品の治療学的特性

- 1) 作用は速効的で、効果の持続は短い。（「VI-2. (3) 作用発現時間・持続時間」の項参照）
- 2) 睡眠発作、精神活動性減退に対して有効である。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 3) 脱力発作、入眠時幻覚、睡眠麻痺、夜間熟眠困難に対して効果は認められない。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 4) メチルフェニデートは、シナプス前終末でのドパミン及びノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、シナプス間隙のドパミン及びノルアドレナリン濃度を上昇させて神経系の興奮性を高めるものと考えられている。しかし、ナルコレプシー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。（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 5) ドパミン神経系の賦活作用により薬物依存を形成することがある。（「IX-2. (7) その他の特殊毒性」の項参照）
- 6) 重大な副作用として剥脱性皮膚炎、狭心症、悪性症候群、脳血管障害、肝不全、肝機能障害が報告されている。（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

I-5. 承認条件及び流通・
使用上の制限事項

(1) 承認条件

本剤の投与が、ナルコレプシーの診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるとともに、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限
事項

「VIII-1. 警告内容とその理由」「I-5. (1) 承認条件」の項、及びリタリン適正使用委員会ホームページ (<http://www.ritalin-ryutsukanri.jp/index.html>) を参照のこと。

(参考)

厚生労働省・課長通知「塩酸メチルフェニデート製剤の使用にあたっての留意事項について（平成19年10月26日）」（薬食総発第1026001号、薬食審査発第1026002号、薬食安発第1026001号、薬食監麻発第1026003号）に準拠し、関連する学会などの協力を得て、有識者からなる第三者委員会である「リタリン流通管理委員会」が設立された。その委員会によりリタリンの流通管理を適正に行う基準である「リタリン流通管理基準」が策定された。

I-6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

(1) 和名 リタリン®錠 10mg

(2) 洋名 Ritalin® Tablets 10mg

(3) 名称の由来 特になし

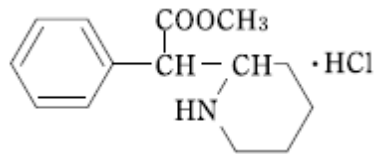
II-2. 一般名

(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)

(3) ステム 不明

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₄H₁₉NO₂·HCl
分子量 : 269.77

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

Methyl α-phenyl-2-piperidineacetate hydrochloride

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

G-33182

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- | | |
|------------------------|---|
| (1) 外観・性状 | 白色の結晶性の粉末で、においはない。 |
| (2) 溶解性 | 水又はメタノールに溶けやすく、酢酸(100)、エタノール(95)又はクロロホルムにやや溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、無水酢酸又はアセトンに溶けにくく、酢酸エチルに極めて溶けにくい。 |
| (3) 吸湿性 | 該当資料なし |
| (4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点 | 融点：約 205℃ (分解) |
| (5) 酸塩基解離定数 | pKa=8.9 (H ₂ O) |
| (6) 分配係数 | Log P (octanol/water) =0.2 |
| (7) その他の主な示性値 | pH：3.5～5.0 (1→20) , 旋光性なし (1→20) |

Ⅲ-2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

温度 (25℃75%, 無包装状態) : 1 ヶ月間変化なし
光 (ケミカルランプ, 無包装状態) : 24 時間変化なし

Ⅲ-3. 有効成分の確認 試験法、定量法

確認試験法：1) ピクリン酸塩の融点測定
2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
3) 塩化物の定性反応

定量法：電位差滴定法 (0.1mol/L 過塩素酸による)

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

リタリン錠 10mg	性 状	白色の割線入りの素錠		
	外 形			
	大きさ(約)	直径：7.0mm 厚さ：2.6mm 質量：0.14g		

(3) 識別コード

錠剤本体 CG 202 と刻印

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分：1錠中メチルフェニデート塩酸塩を10mg含有する。

添加剤：乳糖、第三リン酸カルシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、リン酸二水素カルシウム、ゼラチン、タルク、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

リタリン酸（脱エステル体）
エリスロ体

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	25℃/ 60%RH	褐色ガラス瓶 +キャップ (金属)	36ヵ月	変化なし

試験項目：性状、溶出性、含量

光安定性試験	25℃/ 1000Lux	気密容器	120万 Lux・hr	変化なし
--------	-----------------	------	----------------	------

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、含量など

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
IV-9. 溶出性	試験法：溶出試験法第2法 試験液：水、900mL 回転数：毎分50回転 規格：15分の溶出率75%以上
IV-10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
(2) 包装	リタリン錠 10mg：100錠（瓶：バラ）、500錠（瓶：バラ）
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	褐色ガラス瓶、キャップ（金属）
IV-11. 別途提供される資材類	該当しない
IV-12. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果	4. 効能又は効果 ナルコレプシー
V-2. 効能又は効果に関連する注意	設定されていない
V-3. 用法及び用量	
(1) 用法及び用量の解説	6. 用法及び用量 メチルフェニデート塩酸塩として、通常成人 1 日 20～60mg を 1～2 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	一般臨床試験では 20～60mg より幅をもって投与していたが約 95%が 20～60mg を使用していた。また、投与量を 60mg 以上に増量してもその効果が変わらなかった。以上より、ナルコレプシーに対するリタリンの通常 1 日投与量を 20～60mg と設定した。
V-4. 用法及び用量に関連する注意	7. 用法及び用量に関連する注意 覚醒効果があるので、不眠に注意し、夕刻以後の服薬は原則として避けさせること。
	(解説) 本剤の覚醒効果は内服後 30～60 分にあらわれ、3～4 時間持続するため、不眠とならないように夕刻以後の服薬は避ける必要がある。
V-5. 臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	該当資料なし
(2) 臨床薬理試験	該当資料なし
(3) 用量反応探索試験	該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

一般臨床試験において、ナルコレプシーに対する有効率（有効以上）は89.6%(95/106)であった¹⁻³⁾。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている⁴⁾。

ナルコレプシーの全般改善度

効果	著効	有効	やや有効	無効	悪化	不明	合計
例数	7	88	11	0	0	0	106
構成比 (%)	6.6	83.0	10.4	0	0	0	100

ナルコレプシーの各症状別改善度

症状 \ 全般改善度	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	不明	改善例数 / 調査例数*	改善率 (%)
睡眠発作	12	85	9	0	0	0	97/106	91.5
精神活動性減退	3	93	8	1	0	1	96/106	90.1
脱力発作	14	67	17	0	0	4	81/102	79.4
入眠時幻覚	15	61	20	1	0	4	76/101	75.2
睡眠麻痺	26	49	15	0	0	4	75/94	79.8
夜間熟眠困難	2	56	36	5	0	2	58/101	57.4

*臨床試験開始時における症状の発現状況を反映するため、症状ごとに母数が異なる。

<参考>

ナルコレプシー39例（リタリンの解析対象37例）を対象としたプラセボおよび Prolintane（国内未承認）対照、二重盲検、クロスオーバー試験においてリタリンの有用性が示されている⁴⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

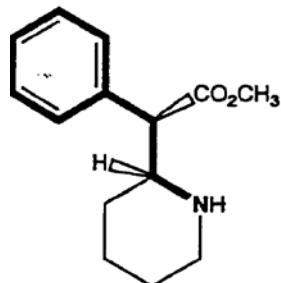
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

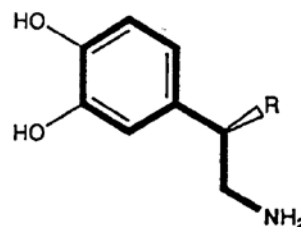
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

カテコールアミン（ドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン）および中枢神経興奮剤（アンフェタミン、ペモリン等）

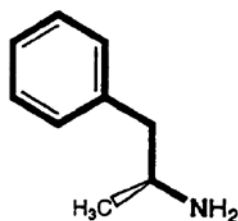
(+)-R,R-Methylphenidate



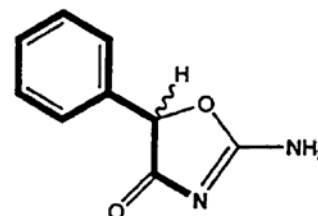
Dopamine (R=H)、Noradrenaline (R=OH)



(+)-S-Amphetamine



Pemoline



VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

メチルフェニデートは、シナプス前終末でのドパミン及びノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、シナプス間隙のドパミン及びノルアドレナリン濃度を上昇させて神経系の興奮性を高めるものと考えられているが^{5~7)}、ナルコレプシー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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 中枢神経刺激作用

マウス、ラット、ウサギ、イヌにおいてメチルフェニデート塩酸塩 0.5～5mg/kg の経口又は非経口的投与により運動の亢進、攻撃的行動、闘争的衝動等の中枢性興奮症状が認められている⁸⁾。

2) 自発運動に及ぼす影響

マウスにメチルフェニデート塩酸塩 15mg/kg を経口投与し、振動カゴを用いて観察した実験では投与 1 時間後に未処置群の 4 倍の運動量を示し、またラットによる回転カゴ実験において 10mg/kg を経口投与した場合には著明な自発運動の亢進が認められている⁸⁾。メチルフェニデート塩酸塩の運動亢進作用はその強さ及び持続性においてメタンフェタミン、カフェインのほぼ中間であることが認められている^{8,9)}。

3) 睡眠に及ぼす影響

REM 型ナルコレプシーの患者 (13 例) にメチルフェニデート塩酸塩 (10～40mg) を投与し、同じ日の午前 (無投薬) と午後 (試験薬投与後) の 2 回反復して 1 時間のポリグラフィを行い両記録を比較した結果、覚醒維持機能の指標となる入眠前覚醒持続時間 (入眠潜時) が 3.5 倍に延長し強力な覚醒作用を持つことが認められている。また、REM 睡眠抑制効果の指標となる入眠時 REM 期の持続時間の短縮が認められ、REM 睡眠抑制作用の存在が示されている。¹⁰⁾

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：通常 30 分～60 分後

作用持続時間：臨床的には 4～6 時間の効果持続と考えられる ¹⁾

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

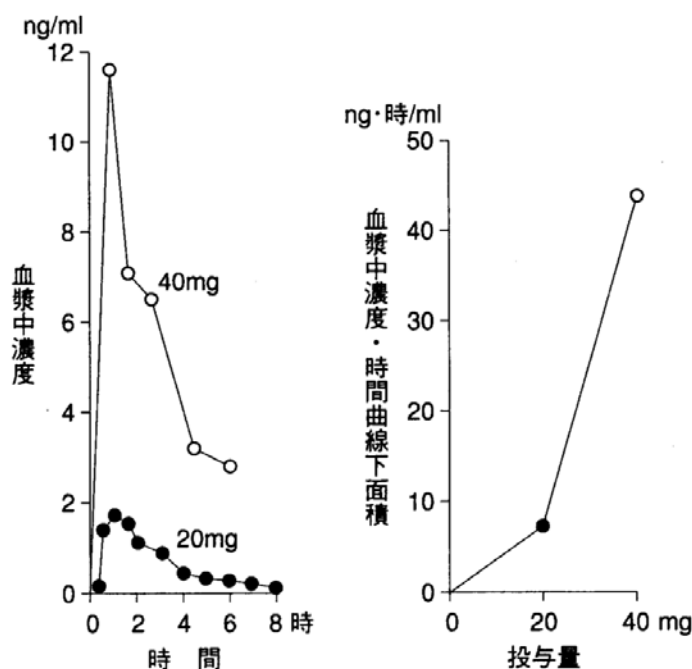
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

健康成人に ^{14}C -メチルフェニデート塩酸塩を経口投与した研究では、血漿中 ^{14}C が最高濃度を示すのは投与後約 2 時間で、この ^{14}C は主に代謝産物によるものである¹²⁾。(外国人のデータ)

<参考>

ナルコレプシー患者 1 例に本剤 2 錠 (20mg) または 4 錠 (40mg) をそれぞれ単回経口投与した場合、活性体である (+) 異性体 (d 体) の血漿中濃度は非線形性を示し、20mg 投与と比較して 40mg 投与では約 6 倍に増加した。この非線形性の原因は本剤経口投与後の初回通過代謝における飽和によるものと考えられている¹³⁾。



用量	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t1/2 (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)
20mg	1	1.7	2.6	5.9
40mg	0.7	11.7	2.7	42.7

ナルコレプシー患者 4 例及び健康成人 4 例に本剤 2 錠 (20mg) 投与後の d 体の血漿中濃度は 1~2 時間後に最高に達し、その値は 1.7~12.5ng/mL と個人差が大きく、半減期は約 3 時間と比較的短い¹⁴⁾。(-) 異性体 (l 体) の血漿中濃度は d 体の 1/10 以下である。主要代謝物であるリタリン酸 (脱エステル体) の血漿中濃度は未変化体の約 10 倍と高いが、薬理学的に不活性である¹⁵⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法 外国人のデータ：コンパートメントモデル解析¹⁶⁾
- (2) 吸収速度定数 該当資料なし
- (3) 消失速度定数 外国人のデータ：健康成人 10 例に 0.3mg/kg を単回経口投与（平均値±S.D.）
0.300±0.038 hr⁻¹¹⁶⁾
- (4) クリアランス 外国人のデータ：健康成人 10 例に 0.3mg/kg を単回経口投与（平均値±S.D.）
10.5±1.7L/hr/kg¹⁶⁾
- (5) 分布容積 外国人のデータ：小児注意欠陥多動性障害（ADHD）4 例
20.13±8.98 L/kg¹⁷⁾
- (6) その他 該当資料なし

VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法 該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因 該当資料なし

VII-4. 吸収

本剤は消化管からの吸収は速やかで、ほぼ完全に吸収される¹⁸⁾。

<バイオアベイラビリティ>
31.4±15.9%¹⁹⁾

VII-5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性 脳に移行する¹⁸⁾。
- (2) 血液－胎盤関門通過性 該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性 移行する。母乳中濃度/母体血漿中濃度比は 2.7 である（n=1）²⁰⁾。
- (4) 髄液への移行性 該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性 該当資料なし

<参考>

ラットに¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩経口投与 15 時間後の各器官における分布は下表のとおりで、脂溶性分画よりも非脂溶性分画に多く分布していた。また、投与後 15、30、60 分の脳内分布は、時間経過につれて減少し、脳内各部の分布は、大脳半球及び脳幹に高く、次いで小脳、延髄、脊髄の順に低くなっていた²¹⁾

器官別分布（ラット）【投与量に対する割合（%）】

器官*	脂溶性分画	非脂溶性分画
肝	0.24	0.22
腎	0.10	0.15
脳及び脊髄	0.08	0
胃腸管	0.22	0.44
小腸内容	0.08	0.46
その他の身体部分	0.27	0

※2 匹平均

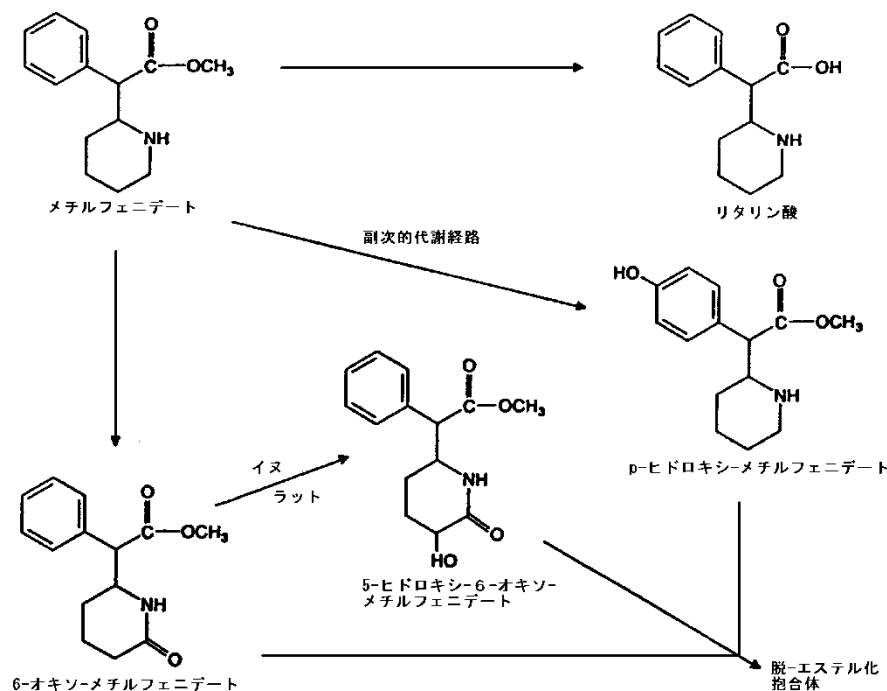
(6) 血漿蛋白結合率

16.2±1.1% (成人)、15.2±5.2% (小児)¹⁷⁾

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

メチルフェニデートの代謝経路²¹⁾



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

血漿中濃度は非線形性を示し、初回通過代謝における飽和によるものと考えられている¹⁵⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒトにおける主代謝物であるリタリン酸は薬理的に不活性である¹⁸⁾。

<参考> 外国人のデータ¹⁸⁾

ヒトにおける尿中の主代謝物は脱エステル体のリタリン酸で、投与量の80%を占めている。

VII-7. 排泄

排泄部位：尿中及び糞中

(外国人のデータ)

ヒトに¹⁴C-メチルフェニデート塩酸塩 20mg を経口投与 8 及び 48 時間後の累積尿中排泄率はそれぞれ 50 及び 90%であった (n=6)。累積糞中排泄率は 24 及び 48 時間後でそれぞれ 1.5 及び 3.3%で、糞中には極く少量しか排泄されなかった (n=1)。¹⁴C の半減期は尿中排泄より計算して 7 時間であった¹²⁾。尿中の主代謝物は脱エステル体のリタリン酸で、投与量の 80%を占め、未変化体の排泄は少ない¹⁸⁾。

ラットに ^{14}C -メチルフェニデート塩酸塩 15mg 経口投与後 15、18 及び 30 時間の尿中排泄物率はそれぞれ投与量の 78.4、93.5 及び 94.3%であり、尿中排泄物には未変化体は検出されなかった²¹⁾。

ラット及びイヌに ^{14}C -メチルフェニデート塩酸塩を投与した場合の代謝物の尿中排泄の割合は下表のとおりである¹²⁾。

尿中代謝物の割合（ラット、イヌ）

代謝産物	尿中 ^{14}C 排泄の割合 (%)		
	ラット		イヌ
	腹腔内	経口	静注
リタリン酸	27	36	44
P-OH-メチルフェニデート	15	3	1.2
p-OH-リタリン酸	20	19	2
Oxo-メチルフェニデート	1.2	<1	7
Oxo-リタリン酸	3	1.8	30
P-OH-リタリン酸（抱合体）	10	10	<1

VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII-9. 透析等による除去率

（外国人のデータ）²²⁾

(1) 腹膜透析患者 (n=1) に本剤 5mg 投与 1.5 及び 3 時間後の血中濃度はそれぞれ 3.9 及び 2.7ng/mL で、5.5 時間後には検出限界 (1ng/mL) 以下となり、蓄積性は認められなかった。

(2) 血液透析患者 (n=1) に本剤 5mg または 10mg 投与後の血中濃度は透析前でそれぞれ 1.5 及び 2.7ng/mL で、透析 4 時間後にはそれぞれ検出限界 (1ng/mL) 以下及び 2.6ng/mL となり、蓄積性は認められなかった。

VII-10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

VII-11. その他

特になし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤の投与は、ナルコレプシーの診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行うとともに、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤を行うこと。

（解説）

2007年10月の「うつ病」効能削除に伴う承認条件として流通管理を適正に行うこととされ、警告欄にも追記された。この流通管理は、有識者からなる第三者委員会「リタリン流通管理委員会」においてナルコレプシーの診断、治療に精通するなどの登録基準を満たした医師・医療機関・薬局を登録し、販売はこの登録された医師・医療機関・薬局に限定すること、薬局は調剤前に処方箋発行医師・医療機関が登録されているか確認し、登録されていない場合は調剤を拒否することを基本とする。詳細はリタリン流通管理委員会事務局ホームページを参照（<http://www.ritalin-ryutsukanri.jp/>）。

VIII-2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 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ることがある。〕
- 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 不整頻拍、狭心症のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 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、Tourette 症候群の患者又はその既往歴・家族歴のある患者〔症状を悪化又は誘発させることがある。〕
- 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〕

（解説）

- 2.1 脳内のドパミン神経系の過剰活動は精神病症状と関連し、ドパミン受容体遮断薬である抗精神病薬の作用部位となっている。本剤は、シナプス前細胞へのドパミン再取り込みを行うドパミントランスポータを阻害し、ドパミン神経系を興奮させ、中枢神経刺激作用をあらわすと考えられている。
- 2.2 閉塞隅角緑内障の患者では、本剤の交感神経刺激作用による瞳孔の散大により、房水通路が狭くなり眼圧が上昇するおそれがある。
- 2.3 本剤には交感神経刺激作用があり、甲状腺機能亢進の症状である頻脈等の循環器症状を悪化させるおそれがある。
- 2.4 本剤の交感神経刺激作用により頻脈性不整脈を悪化させたり、狭心痛を誘発するおそれがある。
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現するおそれがある。
- 2.6 副作用としてチック及び Tourette 症候群の報告があり、症状を悪化又は誘発するおそれがある。
※チックとは限局した筋群に起こる不随意運動で、無目的な突発的、急速、反復性、非律動的、常同的な運動あるいは音声である。Tourette 症候群は、小児期あるいは青年期に発症し、1年以上続く重症のチックで、複数の運動性チックと1つ以上の音声チックが起こる。音性チックは爆発的に繰り返す音声、うがいをするような音、汚言などが特徴である。
- 2.7 本剤の中枢神経興奮作用で不安感を増長させることがあり、重症うつ病の症状を悪化させるおそれがある。
- 2.8 本剤の交感神経刺激作用により褐色細胞腫患者の血圧をさらに上昇させるおそれがある。
- 2.9 本剤の交感神経刺激作用と MAO 阻害剤のモノアミン代謝阻害作用の相互作用で血圧が上昇するおそれがある。（「VIII-7. 相互作用」の項参照）

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<div data-bbox="512 367 1465 929" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <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、投与前に患者又は家族等に対して、本剤の治療上の位置づけ、依存性等を含む本剤のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。</p> <p>8.2 本剤を長期間投与する場合には、定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。</p> <p>8.3 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。〔9.1.3 参照〕</p> <p>8.4 視覚障害の症状（視調節障害、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>8.5 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>8.6 めまい、眠気、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に注意すること。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>8.1 患者又は家族等に対し、本剤のナルコレプシーの治療における位置づけ、また、第一種向精神薬で依存性を惹き起こす可能性があるなどの安全性に関する説明を行い、保管方法も含め適切な使用方法について指導する必要がある。</p> <p>8.2 長期投与時の安全性を確保するため、定期的な血液学的検査を行うことが望ましい。</p> <p>8.3 本剤には心拍数を増加させたり血圧を上昇させる作用があり、投与中は定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定する必要がある。</p> <p>8.4 本剤で視調節障害、霧視が報告されている。視覚障害が一過性でなく持続する場合は、禁忌である緑内障等の眼障害も疑われるため、眼の検査を実施し、投与継続の可否を判断する必要がある。</p> <p>8.5 小児および青年期の患者を対象とした中枢興奮薬のプラセボ対照短期試験のメタアナリシスで、精神病性又は躁病の症状が中枢興奮薬投与群で約0.1% (4/3482) にみられたが、プラセボ群では認められていない。</p> <p>8.6 記載どおり。</p>

VIII-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. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 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 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。
- 9.1.3 高血圧の患者、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。 [8.3 参照]
- 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ることがある。
- 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、本剤を含む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。
- 9.1.8 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 本剤は痙攣閾値を低下させ、てんかん又はその既往のある患者では発作を誘発するおそれがある。なお、適切な抗痙攣薬の投与を受けている患者では、本剤による発作回数の増加あるいは発作重症度の悪化はみられなかったとの報告がある。
- 9.1.2 因果関係は明確となっていないが、海外において器質的心疾患を有する注意欠陥多動性障害患者に本剤を含む中枢神経興奮剤を投与した例で突然死が報告されている。心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者は慎重投与となっているが、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者においても、投与開始前に心電図検査等で心血管系の状態を評価する必要がある。
- 9.1.3,9.1.4 本剤の交感神経刺激作用により血圧上昇、心拍数増加を来すことがある。血圧上昇および心拍数増加の影響を受けやすい高血圧、心不全、心筋梗塞、脳血管障害（脳動脈瘤、血管炎、脳卒中等）の患者には慎重に投与する必要がある。
- 9.1.5 本剤の中枢神経興奮作用により、幻覚、妄想、興奮などの精神症状を起こすことがあり、統合失調症、精神病性障害、双極性障害の患者では行動障害、思考障害又は躁病エピソードが悪化するおそれがある。
- 9.1.6 本剤の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おそれがある。精神依存の形成には個人差があり、薬物依存やアルコール中毒の既往歴がある患者では依存に対する脆弱性を有する可能性が高い。
- 9.1.7 記載どおり。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
- 9.1.8 開放隅角緑内障の患者においても、急性緑内障発作のリスクを完全に否定できないことから記載した。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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）において大量投与（200mg/kg/日）により催奇形性（二分脊椎）が報告されている。

（解説）

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験で催奇形性の報告があり、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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳婦に投与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。

（解説）

ヒトにおける母乳中移行を検討した報告では（n=1）、母乳中濃度/母体血漿中濃度比は2.7で、小児の摂取量は母体投与量の0.2%と見積られている²⁰⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.7.2 本剤の投与が長期にわたる場合には患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない時は投与を中断すること。小児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。

（解説）

9.7.1 本剤の6歳未満の幼児に対する有効性及び安全性は確立していない。

9.7.2 小児に長期投与し、中等度の体重増加抑制と軽度の成長遅延がみられた報告がある²³⁾。通常、投与中止により正常発育児に追いつくといわれており、本剤を成長期にある患者に投与する場合には、その影響を最小限にするため、週末や長期休暇中には休薬することが奨められている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

（解説）

記載どおり。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン(エフピー) 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]	高血圧クライ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。

（解説）

本剤は交感神経刺激作用を有するため、MAO 阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。

(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	昇圧作用を増強させることがある。	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が増強されること 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 プリミドン	抗痙攣剤の作用が増強 されることある。	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 等	三環系抗うつ剤、選択 的セロトニン再取り込 み阻害剤の作用が増強 されることある。	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 [15.1.1 参照]	本剤との併用により、 突然死の報告がある。	機序は不明である。
アルコール	精神神経系の副作用が 増強されることがあ る。	アルコールは本剤の精 神神経系の作用を増強 させる。

(解説)

昇圧剤：記載どおり。

クマリン系抗凝血剤：本剤によりクマリン系抗凝血剤エチルビスクマセテート（国内未発売）の半減期が延長したとの報告がある。一方で、半減期および抗凝血作用に影響がなかったとの報告もみられている。

抗痙攣剤：本剤の併用によりフェニトイン、プリミドンおよびフェノバルビタールの血中濃度が上昇し、運動失調が発現したとの報告がある。一方、臨床薬理試験（n=11）では抗痙攣剤の血中濃度に変動が認められず、患者の多くでは本剤と抗痙攣剤の相互作用が起こる可能性は小さいとする報告もみられている。

三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤：本剤と抗うつ剤との相互作用を示唆する症例報告があるが、薬物動態学的相互作用について多数例で検討されている報告はみられていない。

選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤：記載どおり。

クロニジン：記載どおり。（「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照）

アルコール：記載どおり。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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。
11.1 重大な副作用 11.1.1 剥脱性皮膚炎 （頻度不明） 11.1.2 狭心症 （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 （いずれも頻度不明） 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 剥脱性皮膚炎は紅皮症とも呼ばれ、全身もしくはほとんど全身にわたる皮膚の持続性の炎症性発赤と落屑形成を主徴とする病態である。主に紅斑や丘疹型ないし湿疹型薬疹が出現し、発熱・浮腫を伴って急速に全身に広がって紅皮症化する。薬剤中止後比較的早く軽快するものが多い。
- 11.1.2 本剤投与中に胸痛などの狭心症症状が発現した症例が報告されている。
- 11.1.3 本剤投与中に悪性症候群が発現した症例が報告されている。悪性症候群の発症にはドパミン神経系がかかわっているとされており、本剤のドパミン神経系興奮作用との関連が推察される。
- 11.1.4 本剤投与中に脳梗塞が発現し、脳血管造影で脳動脈の閉塞が認められ、脳動脈炎が示唆された症例などが報告されている。本剤には交感神経刺激作用があり、血圧上昇により脳血管障害を誘発する可能性がある。
- 11.1.5 メチルフェニデート塩酸塩投与後に、重篤な肝機能障害が発現し肝移植に至った海外からの報告²⁴⁾など、国内外で重篤な肝障害の報告がある。

注：本報告症例の治療対象疾患「注意欠陥多動性障害」は、本剤では国内未承認である。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過 敏 症	—	発疹	血管浮腫、紅斑
眼	—	—	視調節障害、霧視
精神神経系	頭痛・頭重、注意集中困難、神経過敏、不眠、眠気	不安、焦燥、易怒・攻撃的、行為心迫、うつ状態、幻覚、妄想、めまい、振戦	興奮、チック、舞踏病様症状、Tourette症候群、ジスキネジア、痙攣、常同運動、運動亢進、中毒性精神障害 ^{注1)} 、作用消失後の眠気、抑制、不機嫌・不快感、けん怠感、易疲労感、自殺念慮又は企図、うつ病、吃音、歯ぎしり
消 化 器	口渇、食欲不振、胃部不快感、便秘	悪心・嘔吐、下痢、口内炎	—
循 環 器	心悸亢進、不整脈	頻脈、血圧上昇、血圧下降、胸部圧迫感	—
血 液	—	—	血小板減少性紫斑、白血球減少、血小板減少、貧血
肝 臓	—	—	黄疸、肝機能検査値の異常 (AST・ALT・ALP 上昇等)
そ の 他	排尿障害、性欲減退、発汗、筋緊張	関節痛	発熱、体重減少、頻尿、脱毛、持続勃起症、レイノー現象

注1) このような場合には中枢抑制剤（睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬）の投与等適切な処置を行うこと。

注2) 発現頻度は承認時以降の副作用頻度調査を含む。

副作用件数及び頻度

	承認時まで ¹⁾		承認時以降 ²⁾		国内臨床試験合計	
	件数	頻度	件数	頻度	件数	頻度
調査施設数	3		7		10	
調査症例数	143		182		325	
副作用発現症例数	108		93		201	
副作用発現件数	477		246		723	
副作用発現症例率	75.52%		51.10%		61.85%	
精神神経系	-	-	75	41.21	-	-
頭痛	37	25.87	11	6.04	48	14.77
頭重感	1	0.70	-	-	1	0.31
集中困難	18	12.59	-	-	18	5.54
神経過敏	20	13.99	1	0.55	21	6.46
就眠困難	17	11.89	-	-	17	5.23
逆説的傾眠効果	-	-	18	9.89	18	5.54
不安・焦躁	10	6.99	5	2.75	15	4.62
易怒・攻撃性	12	8.39	-	-	12	3.69
行為心迫	12	8.39	-	-	12	3.69
関係被害念慮	15	10.49	-	-	15	4.62
抑うつ気分	1	0.70	-	-	1	0.31
多夢	1	0.70	-	-	1	0.31
幻覚	1	0.70	1	0.55	2	0.62
妄想	-	-	1	0.55	1	0.31
気分のむら	1	0.70	-	-	1	0.31
めまい	2	1.40	-	-	2	0.62
脱力・倦怠感	23	16.08	-	-	23	7.08
スパスムス	1	0.70	-	-	1	0.31
手のふるえ	-	-	1	0.55	1	0.31
口渇	48	33.57	59	32.42	107	32.92
消化器系	-	-	43	23.63	-	-
嘔気	-	-	2	1.10	2	0.62
食欲減退	22	15.38	33	18.13	55	16.92
胸やけ	-	-	5	2.75	5	1.54
胃痛	-	-	1	0.55	1	0.31
胃重感	-	-	3	1.65	3	0.92
胃症状	30	20.98	1	0.55	31	9.54
便秘	25	17.48	7	3.85	32	9.85
下痢	8	5.59	1	0.55	9	2.77
口内炎	6	4.20	-	-	6	1.85
口臭	-	-	3	1.65	3	0.92
循環器系	-	-	29	15.93	-	-
動悸・心悸亢進	21	14.69	10	5.49	31	9.54
頻脈	2	1.40	2	1.10	4	1.23
起立性低血圧	15	10.49	-	-	15	4.62
血圧上昇	1	0.70	-	-	1	0.31
心電図異常	-	-	17	9.34	17	5.23
心筋障害	-	-	1	0.55	1	0.31
皮膚症状	-	-	1	0.55	-	-
発疹	5	3.50	1	0.55	6	1.85
呼吸器系	-	-	-	-	-	-
息苦しい	1	0.70	-	-	1	0.31
呼吸困難	1	0.70	-	-	1	0.31

	承認時まで ¹⁾		承認時以降 ²⁾		国内臨床試験 合計	
	例数	割合	例数	割合	例数	割合
性・泌尿器系	-	-	8	4.40	-	-
排尿障害	27	18.88	2	1.10	29	8.92
排尿困難	-	-	2	1.10	2	0.62
性欲減退	17	11.89	4	2.20	21	6.46
射精困難	1	0.70	-	-	1	0.31
その他	-	-	45	24.73	-	-
発汗	41	28.67	38	20.88	79	24.31
首筋・肩凝り・ 筋緊張	29	20.28	2	1.10	31	9.54
顔のむくみ	1	0.70	-	-	1	0.31
のどに絡む感じ	1	0.70	-	-	1	0.31
関節痛	-	-	1	0.55	1	0.31
熱感	1	0.70	-	-	1	0.31
顔面熱感	-	-	1	0.55	1	0.31
貧血	-	-	1	0.55	1	0.31
胸痛	1	0.70	-	-	1	0.31
肝機能異常	1	0.70	3	1.65	4	1.23
Al-P 上昇	-	-	2	1.10	2	0.62
BUN 上昇	-	-	2	1.10	2	0.62
高尿酸血症	-	-	1	0.55	1	0.31
尿検査値異常	-	-	1	0.55	1	0.31
高コレステロール 血症	-	-	2	1.10	2	0.62

1) 承認時まで：ナルコレプシーを対象とした一般臨床試験（106例）及び二重盲検試験（解析対象37例）の合計143例での調査

2) 承認時以降：ナルコレプシーの効能追加に伴う副作用頻度調査
（調査期間：1978年10月3日～1981年10月2日）

ナルコレプシーを対象とした副作用頻度調査 182例における患者背景別副作用発現状況は以下のとおりである。

(1) 性、合併症、併用薬

副作用発現頻度は女性（59.5%）が男性（45.4%）より、また合併症「有」（68.8%）が合併症「無」（44.8%）よりそれぞれ高く、併用薬有無別では差は認められなかった（併用「有」52.4%、併用「無」46.0%）。頭痛、逆説的傾眠効果、口渇、心電図異常などでは三環系抗うつ剤併用例が多かった。

(2) 投与量、投与期間

20～60mg/日の維持投与量例が全例の95%を占め、平均投与期間は7.0年であった。用量の増大に伴う副作用の発現頻度の上昇はみられなかった。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

主に中枢神経系の過剰刺激及び過度の交感神経興奮に起因する次の諸症状嘔吐、激越、振戦、反射亢進、筋攣縮、痙攣（昏睡を続発することがある）、多幸感、錯乱、幻覚、せん妄、発汗、潮紅、頭痛、高熱、頻脈、心悸亢進、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜乾燥

13.2 処置

自己損傷の防止、過刺激症状をさらに悪化させる外部刺激の排除に留意。徴候、症状がそれほど重篤でなく、患者に意識がある場合には催吐あるいは胃洗浄によって胃内容物を除去する。重篤な場合は胃洗浄の前に短時間作用型バルビツール酸系薬剤を用量に注意し投与する。又は活性炭や下剤の投与を行う。高熱に対しては物理的な解熱処置をとる。

(解説)

リタリン過量服用に対する腹膜透析、血液透析の有効性は確立していない。

Ⅷ-11. 適用上の注意

設定されていない

Ⅷ-12. その他の注意

設定されていない

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 因果関係は確立していないが、本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。[10.2 参照]

15.1.2 適応外疾患（注意欠陥多動性障害(ADHD)）に対する投与で、全身痙攣が報告されている。

(解説)

15.1.1 記載どおり。クロニジンは α_2 作動性の高血圧治療剤で、脳内のノルアドレナリン神経系を抑制し、鎮静効果をもたらす。

15.1.2 記載どおり。

(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の長期発癌性試験の結果、F344/N ラットを用いた試験では癌原性は認められなかった。B6C3F1 マウスを用いた試験では、雌雄両性で肝細胞腺腫の増加、60mg/kg/day 投与群の雄で肝芽細胞腫の発現がみられている。

15.2.2 メチルフェニデートは *salmonella typhimurium* を用いた Ames 試験では突然変異誘発性は認められなかった。チャイニーズハムスターの培養卵細胞を用いた試験では姉妹染色分体変換と染色体異常の増加がみられ、弱い染色体異常誘発性が認められている。

(解説)

15.2.1 記載どおり。

15.2.2 記載どおり。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

1) 呼吸・循環器系に対する作用

① 心臓に対する作用

哺乳動物の別出心臓で 10⁻⁵g/mL のとき、初めて徐脈及び冠血流量減少を伴った陰性変力作用を生じた²⁵⁾。

② 呼吸・血圧に対する作用

麻酔イヌ、非麻酔イヌで 1~4mg/kg 静注により一過性の血圧上昇が認められた²⁶⁾。麻酔ネコでは 0.05mg/kg 静注により、持続性血圧上昇（総頸動脈圧）、心拍数の 10%以上の持続的増加、呼吸容量はかすかに増大し大量では明らかな増加が認められたが、右心房圧は影響を受けず腸間膜動脈、大腿動脈圧は僅かな抑制が認められた⁸⁾。

2) 平滑筋、眼に対する作用

ウサギに 5mg/kg 皮下注射した場合、著明な散瞳が認められたが²⁵⁾、マウスでは 30mg/kg の用量で初めて散瞳が認められた⁸⁾。

3) 脳波に及ぼす影響

ウサギに 0.4mg/kg 静注した場合、脳波周期の減少が著明になり、皮質では速波の混入とともに振巾は増加し、皮質の速波は著しくなった²⁷⁾。

4) 抗コリン作用

麻酔ネコにおいて、1.5mg/kg でアセチルコリンによる血管運動抑制作用を 40~90%阻害した²⁸⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD50 (mg/kg) 値は下表のとおりである⁸⁾

動物 経口投与	マウス	ラット	ウサギ
経口	300	450	900
皮下	150	170	170
静注	40	70	30

(2) 反復投与毒性試験

イヌ (5 及び 10mg/kg/日 約 4 ヶ月間 経口)

投与開始 2 週間は、散瞳とわずかに神経質な点がみられ、3 週目から投与後 20 分間程度、過度の興奮性を示し、しばしば当惑、不安の様子がみられている。実験の進行につれて興奮の持続時間や程度は亢進し、3 ヶ月後では 2 日間休薬しても、興奮や過度の活動性がみられている。食欲は良好で、体重はわずかに変動がみられ、血液像は正常で、剖検所見では 5mg/kg 投与群 1 例にわずかな出血が腹腔にみられている以外は、何ら肉眼的病変は認められていない。

(3) 遺伝毒性試験

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た。

(4) がん原性試験

長期発癌性試験において、F344/N ラットを用いた試験では癌原性は認められなかった。B6C3F1 マウスを用いた試験では、雌雄両性で肝細胞腺腫の増加、60mg/kg/day 投与群の雄で肝芽細胞腫の発現がみられた。

(5) 生殖発生毒性試験

マウス (妊娠 10 日目 100、150 及び 200mg/kg 腹腔内)

200mg/kg 投与群で、処置後 1 日間食餌摂取量が低下し、死胚仔数の増加がみられているが、奇形仔率には著変は認められていない²⁷⁹⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

依存性

メチルフェニデートは、アンフェタミン等と比較すると依存性を形成しにくい
が、精神的依存の症例報告がある³⁰⁾。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製剤：リタリン錠 10mg 劇薬、向精神薬（第一種）、処方箋医薬品 ^{注)} 有効成分：メチルフェニデート塩酸塩 劇薬、向精神薬（第一種）、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意・医師等の処方箋により使用すること
X-2. 有効期間	3年
X-3. 包装状態での貯法	室温保存
X-4. 取扱い上の注意	瓶開封後は、湿気を避けて保存すること。
X-5. 患者向け資料	患者向け医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：コンサータ錠 同効薬：精神刺激剤（メタンフェタミン塩酸塩、ペモリン、モダフィニル）など
X-7. 国際誕生年月日	1954年（ドイツ）
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	承認番号 22100AMX01357000 承認年月日： 1957年10月8日 ※参考：旧販売名 承認番号 リタリン錠「チバ」：13600AZZ00111000 薬価基準収載年月日： リタリン錠 10mg：2009年9月25日（販売名称変更） 販売開始年月日：1958年11月11日
X-9. 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	1957年10月8日：リタリン錠が「うつ病・抑うつ性神経症」で承認 1978年10月3日：「ナルコレプシー」の効能追加承認 2007年10月26日：「抗うつ薬で効果の不十分な下記疾患に対する抗うつ薬との併用 難治性うつ病、遷延性うつ病」の効能削除承認
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再評価年月日： 1979年2月2日（うつ病、抑うつ神経症） 1998年3月13日（軽症うつ病、抑うつ神経症）
X-11. 再審査期間	該当しない
X-12. 投薬期間制限に関する情報	本剤はメチルフェニデート塩酸塩を成分とするため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、投薬期間は1回30日間分を限度とされている。

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬 価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト 電算処理 コード
リタリン 錠10mg (バラ 100錠)	1179009F1035	1179009F1035	1013696020103	620136901
リタリン 錠10mg (バラ 500錠)	1179009F1035	1179009F1035	1013696020201	620136901

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

X I-1. 引用文献

- 1) 菱川泰夫ほか：薬理と治療 1978; 6(7): 2166-2178 [19780654]
- 2) 本多裕：薬理と治療 1978; 6(7): 2149-2165 [19780653]
- 3) 高橋康郎：薬理と治療 1978; 6(7): 2179-2200 [19780655]
- 4) 高橋康郎：臨床評価 1979; 7(1): 49-81 [19790907]
- 5) Volkow ND. et al. : Eur. Neuropsychopharmacol. 2002; 12(6): 557-566 (PMID : 12468018) [20180571]
- 6) Berridge CW. et al. : Biol.Psychiatry. 2006; 60(10): 1111-1120 (PMID : 16806100) [20200416]
- 7) Hannestad J. et al. : Biol. Psychiatry. 2010; 68(9): 854-860 (PMID : 20691429) [20200417]
- 8) Meier R. et al. : Klin. Wochenschr. 1954; 32(19-20): 445-450 (PMID : 13164273) [19980318]
- 9) 高木敬次郎ほか：薬学雑誌 1967; 87(7): 837-843 [19670077]
- 10) 高橋康郎ほか：精神薬療基金研究年報 1977; 9: 201-209 [19770591]
- 11) 太田昌孝ほか：神経精神薬理 1984; 6(2): 135-144 [19980710]
- 12) Faraj BA. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1974; 191(3): 535-547 (PMID : 4473537) [19740440]
- 13) Aoyama T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1993; 44(1): 79-84 (PMID : 8436161) [20180569]
- 14) Aoyama T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1994; 55(3): 270-276 (PMID : 8143392) [20180568]
- 15) 小瀧一：臨床と薬物治療 2002; 21(6): 579-582 [20024654]
- 16) Wargin W. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1983; 226(2): 382-386 (PMID : 6410043) [20180570]
- 17) Hungund BL. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1979; 8(6): 571-576 (PMID : 533578) [19970266]
- 18) Kimko HC. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1999; 37(6): 457-470 (PMID : 10628897) [20050004]
- 19) Chan, Y.M. et al. : Clin. Res. 1980; 28(3): 663A [20024683]
- 20) Hackett LP. et al. : Ann. Pharmacother. 2006; 40(10): 1890-1891 (PMID : 16940409) [20135047]
- 21) Bernhard K. et al. : Helv. Chim. Acta 1959; 42: 802-807 [19980317]
- 22) Stiebel VG. : Psychosomatics 1994; 35(5): 498-500 (PMID : 7972667) [20011465]
- 23) Mattes JA. et al. : Arch.Gen.Psychiatry 1983; 40(3): 317-321 (PMID: 6830410) [20021111]
- 24) Tong HY. et al. : Case Rep. Pediatr. 2015; 2015: 437298 (PMID : 25688317) [20160158]
- 25) 原三郎ほか：最新医学 1959; 14(1): 316-323 [19590061]
- 26) Maxwell RA. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1957; 112(1-2): 26-35 (PMID : 13498835) [20049858]
- 27) 杉浦啓太郎：千葉医学会雑誌 1960; 36(1): 166-192 [19600119]
- 28) Tang AH. et al. : J. Pharm. Sci. 1969; 58(2): 257-258 (PMID : 5779875) [20036738]
- 29) 高野喜一ほか：先天異常 1963; 3(1):13-25 [19630061]
- 30) 尾崎茂：臨床精神薬理 2005; 8(6): 891-898 [20052796]

X I-2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2021年1月現在、スイス、イギリス、ドイツ、フランス、アメリカなど世界70カ国以上で承認されている。

なお、本邦におけるリタリン錠の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果 ナルコレプシー

6. 用法及び用量

メチルフェニデート塩酸塩として、通常成人1日20～60mgを1～2回に分経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

米国の添付文書（2019年11月）

販売名	RITALIN® tablets RITALIN-SR® extended-release tablets
剤形・規格	RITALIN® tablets 5mg、10mg、20mg RITALIN-SR® extended-release tablets 20mg
販売企業名	Novartis Pharmaceuticals Corporation
発売年	1955年
効能又は効果	Ritalin and Ritalin-SR are indicated for the treatment of: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHD) in pediatric patients 6 years and older and adults</u> • <u>Narcolepsy</u>
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pediatric Patients 6 years and Older: Start with 5 mg orally twice daily (before breakfast and lunch). Increase dosage gradually, in increments of 5-to 10-mg weekly. Daily dosage above 60 mg is not recommended.</u> • <u>Adults: Average dosage is 20 to 30 mg daily. Administer orally in divided doses 2 or 3 times daily, preferably 30 to 45 minutes before meals. Maximum total daily dosage is 60 mg. Patients who are unable to sleep if medication is taken late in the day should take the last dose before 6 p.m.</u>

(注意)

____部については、日本の承認事項と異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

X II-2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

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）において大量投与（200mg/kg/日）により催奇形性（二分脊椎）が報告されている。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年11月)	8.1 Pregnancy Risk Summary

Published studies and postmarketing reports on methylphenidate use during pregnancy have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. There may be risks to the fetus associated with the use of CNS stimulants use during pregnancy (*see Clinical Considerations*).

No effects on morphological development were observed in embryofetal development studies with oral administration of methylphenidate to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses up to 10 and 15 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 60 mg/day given to adolescents on a mg/m² basis. However, spina bifida was observed in rabbits at a dose 52 times the MRHD given to adolescents. A decrease in pup body weight was observed in a pre- and post-natal development study with oral administration of methylphenidate to rats throughout pregnancy and lactation at doses 6 times the MRHD given to adolescents (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

CNS stimulants, such as Ritalin and Ritalin-SR, can cause vasoconstriction and thereby decrease placental perfusion. No fetal and/or neonatal adverse reactions have been reported with the use of therapeutic doses of methylphenidate during pregnancy; however, premature delivery and low birth weight infants have been reported in amphetamine-dependent mothers

Data

Animal Data

In embryo-fetal development studies conducted in rats and rabbits, methylphenidate was administered orally at doses of up to 75 and 200 mg/kg/day, respectively, during the period of organogenesis. Malformations (increased incidence of fetal spina bifida) were observed in rabbits at the highest dose, which is approximately 52 times the MRHD of 60 mg/day given to adolescents on a mg/m² basis. The no effect level for embryo-fetal development in rabbits was 60 mg/kg/day (15times the MRHD given to adolescents on a mg/m² basis). There was no evidence of morphological development effects in rats, although increased incidences of fetal skeletal variations were seen at the highest dose level (10 times the MRHD of 60 mg/day given to adolescents on a mg/m² basis), which was also maternally toxic. The no effect level for embryo-fetal development in rats was 25 mg/kg/day (3 times the MRHD on a mg/m² basis). When methylphenidate was administered to rats throughout pregnancy and lactation at doses of up to

	<p>45 mg/kg/day, offspring body weight gain was decreased at the highest dose (6 times the MRHD of 60 mg/day given to adolescents on a mg/m² basis), but no other effects on postnatal development were observed. The no effect level for pre- and postnatal development in rats was 15 mg/kg/day (~2 times the MRHD given to adolescents on a mg/m² basis).</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Limited published literature, based on milk sampling from seven mothers reports that methylphenidate is present in human milk, which resulted in infant doses of 0.16% to 0.7% of the maternal weight-adjusted dosage and a milk/plasma ratio ranging between 1.1 and 2.7. There are no reports of adverse effects on the breastfed infant and no effects on milk production. Long-term neurodevelopmental effects on infants from stimulant exposure are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Ritalin or Ritalin-SR and any potential adverse effects on the breastfed infant from Ritalin or Ritalin-SR or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> Monitor breastfeeding infants for adverse reactions, such as agitation, insomnia, anorexia, and reduced weight gain.</p>
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2020年8月)

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

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.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び英国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等	
9.7.1	低体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。
9.7.2	本剤の投与が長期にわたる場合には患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない時は投与を中断すること。小児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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年11月)	<p>Pediatric Use The safety and effectiveness of Ritalin and Ritalin-SR for the treatment of ADHD have been established in pediatric patients 6 to 17 years. The safety and effectiveness of Ritalin and Ritalin-SR</p>

	<p>in pediatric patients less than 6 years have not been established. The long-term efficacy of Ritalin and Ritalin-SR in pediatric patients has not been established.</p> <p><u>Long-Term Suppression of Growth</u> Growth should be monitored during treatment with stimulants, including Ritalin and Ritalin-SR. Pediatric patients who are not growing or gaining weight as expected may need to have their treatment interrupted [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.7)].</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u> Rats treated with methylphenidate early in the postnatal period through sexual maturation demonstrated a decrease in spontaneous locomotor activity in adulthood. A deficit in acquisition of a specific learning task was observed in females only. The doses at which these findings were observed are at least 4 times the MRHD of 60 mg/day given to children on a mg/m² basis. In a study conducted in young rats, methylphenidate was administered orally at doses of up to 100 mg/kg/day for 9 weeks, starting early in the postnatal period (postnatal Day 7) and continuing through sexual maturity (postnatal Week 10). When these animals were tested as adults (postnatal Weeks 13 to 14), decreased spontaneous locomotor activity was observed in males and females previously treated with 50 mg/kg/day (approximately 4 times the MRHD of 60 mg/day given to children on a mg/m² basis) or greater, and a deficit in the acquisition of a specific learning task was seen in females exposed to the highest dose (8 times the MRHD given to children on a mg/m² basis). The no effect level for juvenile neurobehavioral development in rats was 5 mg/kg/day (approximately 0.5 times the MRHD given to children on a mg/m² basis). The clinical significance of the long-term behavioral effects observed in rats is unknown.</p>
<p>英国の添付文書 (2020年12月)</p>	<p>Children: (over 6 years). Begin with 5mg once or twice daily (e.g. at breakfast and lunch), increasing the dose and frequency of administration if necessary by weekly increments of 5-10mg in the daily dose. Doses above 60mg daily are not recommended. The total daily dose should be administered in divided doses. Ritalin is not indicated in children less than 6 years of age. If the effect of the drug wears off too early in the evening, disturbed behaviour and/or inability to go to sleep may recur. A small evening dose may help to solve this problem. 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</p>

months) in children and adolescents with ADHD should periodically re-evaluate the long term usefulness of the drug 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 school holidays). Improvement may be sustained when the drug is either temporarily or permanently discontinued.

Children under 6 years of age

Methylphenidate should not be used in children under the age of 6 years. Safety and efficacy in this age group has not been established.

XIII. 備考

X III-1. 調剤・服薬支援 に際して臨床判断 を行うにあたって の参考情報	
(1) 粉碎	個別に照会すること
(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブ 通過性	該当資料なし
X III-2. その他の関連資 料	該当資料なし

