部分翻訳

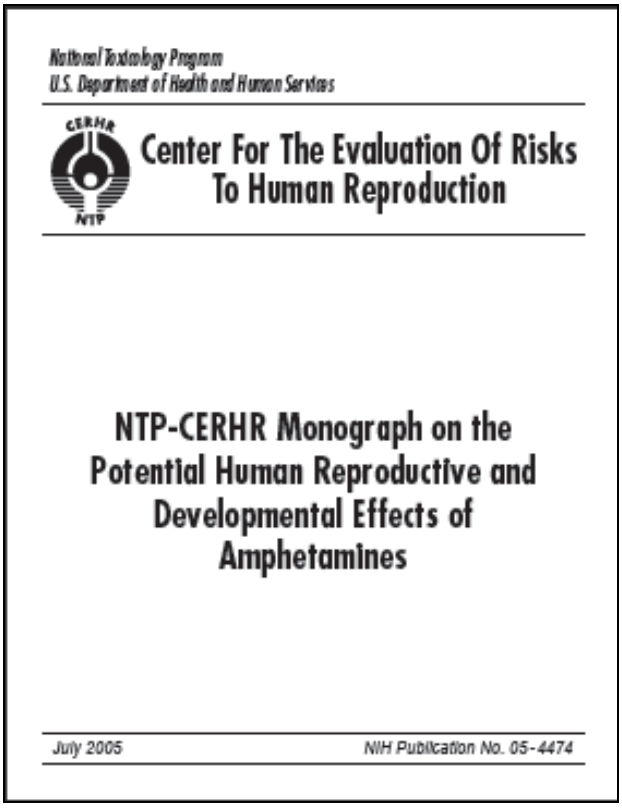
Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Amphetamines

July 2005　NIH Publication No. 05-4474

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
アンフェタミン類のヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ
July 2005　NIH Publication No. 05-4474

アンフェタミン類



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部
2010 年 10 月

本部分翻訳文書は，アンフェタミン類に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 05-4474, July 2005)の NTP 概要 (NTP Brief on Amphetamines)および付属書 II の Amphetamines に関する専門委員会報告 (Appendix II. Amphetamines Expert Panel Report)の第 5 章「要約、結論および必要とされる重要データ」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は, http://cerhr.niehs.nih.gov/evals/stimulants/amphetamines/AmphetamineMonograph.pdf を参照のこと。

アンフェタミン類に関する NTP の要約

アンフェタミン類とは?

"アンフェタミン類"は、アンフェタミンに類似した構造を有する化学物質群を示す用語である（Fig 1a 参照）。アンフェタミンおよびメタンフェタミンの 2 剤は、注意欠陥多動性障害（ADHD）の治療を行う医師が使用する。アンフェタミン製剤には、アンフェタミン（Fig 1a）又はメタンフェタミン（Fig 1b）の各種塩類及び光学異性体が含まれることがある。

Figure 1a. Chemical structure of amphetamine ($C_9H_{13}N$)

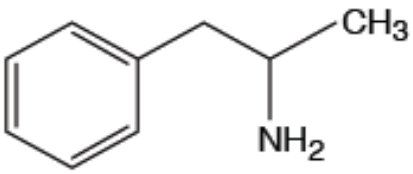
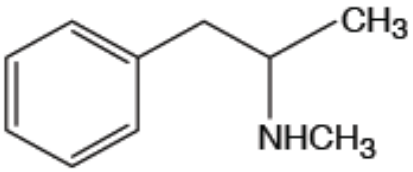


Figure 1b. Chemical structure of methamphetamine ($C_{10}H_{15}N$)



アンフェタミンは、ナルコレプシー（頻発する期間制御不能な睡眠）にも使用され、メタンフェタミンは肥満症の短期治療に使用される。いずれの薬剤も中枢神経刺激薬であり、薬物乱用の可能性を有する。ADHD 治療における作用機序は不明である。

最も一般的なアンフェタミン製剤は、Shire Pharmaceuticals が製造する Adderall®（*d*-および *l*-アフェタミンの 3:1 混合物）であり、*d*-アンフェタミン硫酸塩は GlaxoSmithKline が製品名 Dexedrine®として、Shire Pharmacueticals が DextroStat®として製造している。*d*-メタンフェタミ

ン塩酸塩は、Abbott Laboratories により販売名 Desoxyn®で市販されている。これら 2 剤については後発品も製造されている。

麻薬取締局によると、米国における 2002 年のアンフェタミンの小売流通量は、*d, l*-アンフェタミンが 2,096 kg、*d*-アンフェタミンが 3,097 kg、*d*-メタンフェタミンが 17 kg であった。"meth labs（覚醒剤の製造場所）"におけるメタンフェタミンの不法製造は広範囲にわたり、生成物は一般にストリートドラッグとして入手可能である。しかし、不法製造量についての情報は入手していない。

ヒトはどのようにアンフェタミン類に暴露されるのか?

ヒトは、投薬治療および薬物乱用によりアンフェタミン類に暴露される。環境中のアンフェタミン類の存在について入手可能な情報はない。製造、包装、または流通に伴う職業暴露に関する情報はない。

ADHD 治療に対するアンフェタミンの推奨用量は、3～6 歳の小児で 2.5 mg/日、6 歳以上で 5～40 mg/日である。ナルコレプシーの治療では、6～12 歳の小児で 5 mg/日、12 歳以上で 10～60 mg/日が推奨される。アンフェタミン製剤の 3 歳未満の小児への使用は推奨されない。

メタンフェタミンは、ADHD 治療用に承認されているものの、一般的には使用されていない。推奨用量は 6 歳以上で 5 mg/日であり、最大用量は 25 mg/日である。6 歳未満における ADHD 治療へのメタンフェタミンの使用は推奨されない。肥満症治療に対するメタンフェタミンの推奨用量は、12 歳以上で 5 mg の食前服用である。12 歳未満の小児における肥満症治療へのメタンフェタミンの使用は推奨されない。

アンフェタミン類は、うつ病および脳卒中後認知機能障害治療のため、適応外使用されることもある。推奨用量の違いは、治療中の疾患および治療に対する患者の反応に基づくものである。アンフェタミン類は胎盤を通過して胎児に移行し、また母乳から検出される。したがって、妊娠または授乳期のアンフェタミン類服用により、胎児または乳児が薬剤に暴露される。

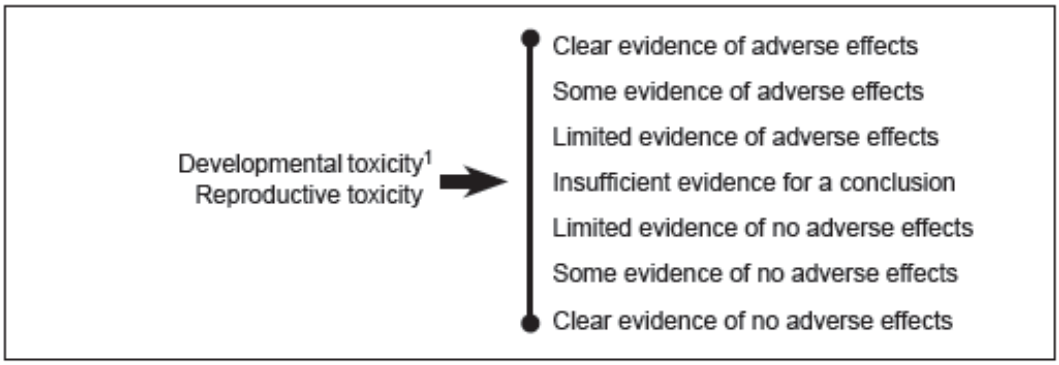
アンフェタミン類はヒトの生殖発生に影響を及ぼす可能性があるか?[1]

回答：*多分。*
専門委員会は多数のヒトにおける試験を評価したが、ほとんどの場合、報告された影響がアンフェタミン類暴露により引き起こされたかどうかを明確に判定することはできなかった。これは、多くの試験において、他剤併用等の他の要因が観察所見の原因となった可能性を排除でき

[1]この質問と以降の質問に対する回答：*はい、おそらく、多分、おそらくいいえ、いいえ、あるいは、不明*

なかったためであった。健康リスクに関する科学的決定は、通常、“根拠の重み付け”手法に基づく。アンフェタミン類の場合、発生または生殖毒性について結論するためのヒトにおける研究からの証拠が不十分である（Fig 2a）。

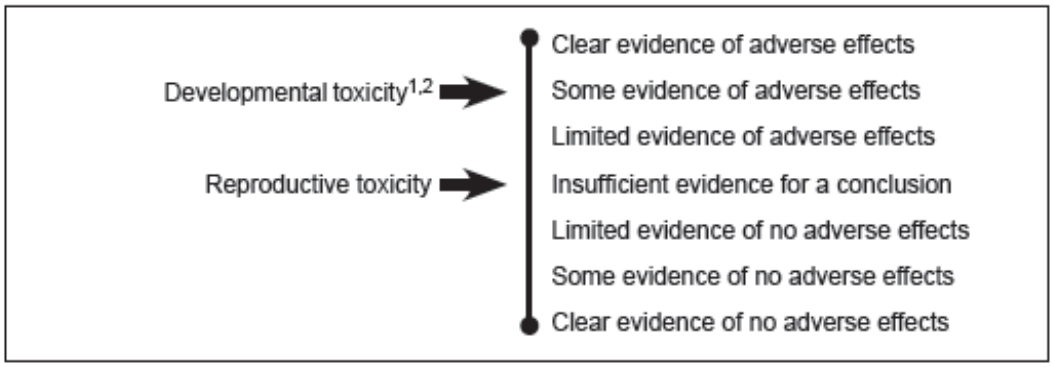
Figure 2a. The weight of evidence that amphetamine and methamphetamine cause adverse developmental or reproductive effects in humans



[1] Although there was limited evidence of a decrease in height and weight gain in studies of children taking amphetamines or methamphetamine, the expert panel judged the data insufficient to determine a clear causal relationship.

実験動物における試験データの評価において、専門委員会は、生殖毒性を評価するアンフェタミンまたはメタンフェタミンに関する実験動物データは不十分であると結論した。しかし、委員会は発生毒性について結論するのに十分な証拠があると判断した（Fig 2b）。入手可能なデータに基づき、NTP は、科学的根拠は、アンフェタミンおよびメタンフェタミンの暴露量が十分に高い場合、ヒトの発生に副作用をおよぼす可能性があると結論するのに十分であると判断する。

Figure 2b. The weight of evidence that amphetamine and methamphetamine cause adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals



[1] *Amphetamine*: Neurobehavioral alterations following prenatal exposure in laboratory animals.
[2] *Methamphetamine*: Decreased litter size and decreased pup weight; neurobehavioral alterations following pre- and/or postnatal exposure in laboratory animals.

支持所見

アンフェタミン

専門委員会の報告（AppendixⅡ）には、アンフェタミンの生殖発生毒性の可能性を検討した試験の詳細および引用文献が記載されている。ヒトにおけるアンフェタミンの生殖への影響に関する試験は実施されていない。小児の発育に対するアンフェタミンの影響の可能性は 10 試験で評価された。これらの試験で示された証拠に基づき、専門委員会は、発育遅延とアンフェタミン投与には関連性があったが、この影響が一時的か長期的か、またアンフェタミン投与により引き起こされたか否かの判定はできなかったと述べた。タバコ、アルコールまたは薬物への子宮内暴露、あるいは発育パターンの季節的変動等、これらの試験の潜在的交絡因子をコントロールできなかったため、委員会はアンフェタミン投与が明らかに発育遅延の原因であったと結論することはできなかった。

評価に使用可能なアンフェタミン経口暴露による実験動物の発生毒性試験はなかった。しかし専門委員会は、ラットの発達神経毒性を示す十分な証拠があると結論した。母動物に 0.5 mg/kg 体重/日を妊娠期間を通して、または 2 mg/kg 体重/日を妊娠 12～15 日 (ラットの妊娠期間は 21～22 日間) に投与した出生前暴露により、出生児に行動変化が認められた。使用用量は、ヒトにおける経口服用量とほぼ同等である。

メタンフェタミン

専門委員会の報告（AppendixⅡ）には、メタンフェタミンの生殖発生毒性の可能性を検討した試験の詳細および引用文献が記載されている。ヒトにおけるメタンフェタミンの生殖への影響に関する試験は実施されていない。メタンフェタミン曝露は、胎児発育および妊娠期間の点から、ヒトの発生に副作用をおよぼすと報告する試験もあるが、これらの試験のデザインおよび報告が不十分であったことから、専門家委員会は、報告された影響がメタンフェタミン曝露により引き起こされたかどうか判断することはできなかった。

専門委員会で評価可能な実験動物における経口暴露経路を用いたメタンフェタミンの発生毒性試験はなかった。しかし、他の暴露経路を用いたラットの試験から、妊娠母動物へのメタンフェタミン投与により出生児体重、同腹児数、または出生後生存率の低下が引き起こされるとする結論は裏付けられた。妊娠母動物にそれぞれ 3 または 10 mg/kg 体重/日の用量で皮下注射したところ、出生児体重および同腹児数の減少は明らかであった。さらに、専門委員会はメタンフェタミンが発達神経毒性を引き起こす可能性があると結論するのに十分なラット試験データを得た。妊娠または授乳期間中に母動物に 2～5 mg/kg 体重/日を暴露されたラットにおける神経行動学的検査の結果、神経行動学的機能の異常が認められた。出生後 1～10 日または 1～20 日に≧30 mg/kg 体重/日のメタンフェタミンを皮下注射された若年ラットで、行動変化が認めら

れた。本用量は、ヒトへの処方用量の約 10 倍高い。出生児としてメタンフェタミン暴露された成熟動物を検査したところ、音に対する異常反応とともに学習および記憶の障害が認められた。

アンフェタミン暴露は懸念を生じさせるか?

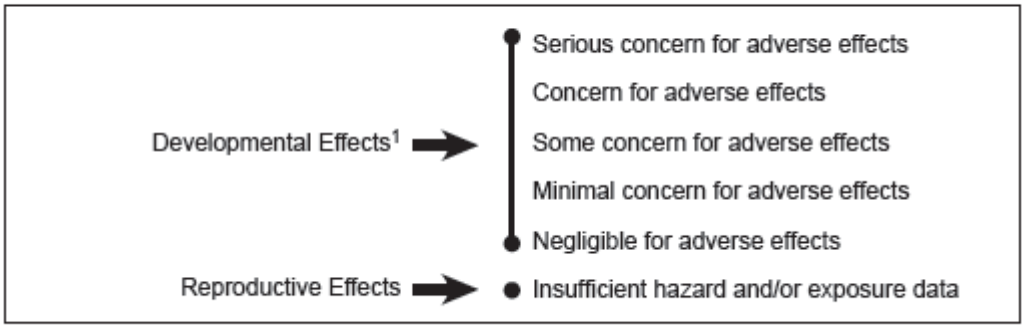
成人：アンフェタミンおよびメタンフェタミン

回答：*不明。*
成人におけるアンフェタミンまたはメタンフェタミン暴露が生殖に影響をおよぼす可能性があるかどうかを特定するデータは入手されていない。

妊娠女性：アンフェタミン

回答：*多分*
ヒトにおける試験の解釈は、試験デザインの制約および薬剤の純度および他の薬剤の使用等の要素の不確実性により複雑であった。しかし、専門委員会は、アンフェタミンはラットにおいて発生毒性を誘発すると結論するのに十分な動物試験データがあったと判断した。これらのデータは、ラットの妊娠中暴露による神経行動学的検査の結果が異常であったことを示している。実験動物における所見に基づき、専門委員会は治療および非治療状況におけるヒトの出生前アンフェタミン暴露による神経行動学的変化の可能性についていくらかの懸念を表明した。データは、発育および発達への長期的影響がアンフェタミンの子宮内暴露によるものかどうか判断するのに十分ではなかった（Fig 3a）。

Figure 3a. NTP conclusions regarding the possibilites that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to amphetamine



[1] Based on abnormal behavioral development following prenatal exposure in rats

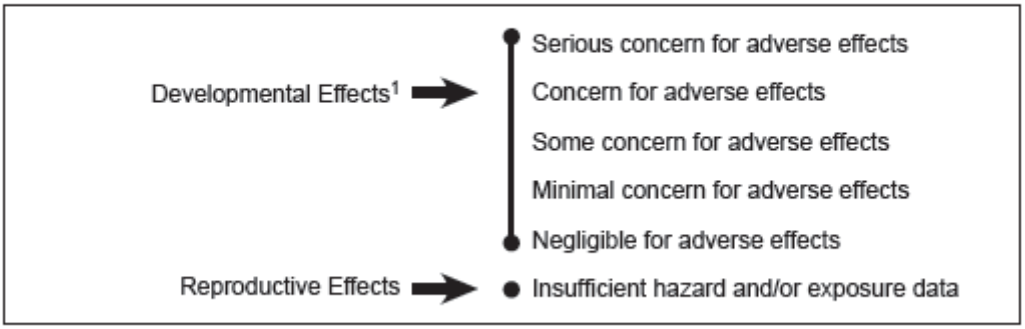
妊娠女性：メタンフェタミン

回答：*多分。*

ヒトにおける試験の解釈は、試験デザインの制約および薬剤の純度および他の薬剤の使用等の要素の不確実性により複雑であった。しかし、専門委員会は、メタンフェタミンはラットにおいて発生毒性を誘発すると結論するのに十分な実験動物試験データがあったと判断した。子宮内または新生児として暴露された動物の神経行動学的検査において、異常な結果が報告された。

メタンフェタミンの子宮内暴露により出生児体重および同腹児数の減少も認められた。これらの影響は、ヒトにおけるいくつかの試験でも報告されている出生時体重の低値および妊娠期間の短縮と一致する。実験動物における所見に基づき、専門委員会は、治療および非治療状況におけるヒトの出生前または出生後のメタンフェタミン暴露による神経行動学的変化、出生時体重の低値、および妊娠期間の短縮の可能性について懸念を表明した（Fig 3b）。

Figure 3b. NTP conclusions regarding the possibilites that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to methamphetamine



[1] Based on neurobehavioral development after pre- and postnatal exposure and adverse perinatal outcomes in rats

小児：アンフェタミン

回答：*不明。*
入手可能なデータは、投薬を受けた小児および青年の発育および発達を評価し、生殖発生情報を提供するには不十分である。データは、小児期にアンフェタミン暴露された成人における長期的な発生影響を評価するには不十分である。

小児：メタンフェタミン

回答：*多分。*
データは、小児期にメタンフェタミン暴露された成人における長期的影響を評価するには十分ではない。しかし、出生児として 30 mg/kg 体重/日のメタンフェタミンに暴露された成熟動物において、行動および記憶の変化が認められた（Fig 3b）。

NTP は、治療および非治療状況におけるヒトの出生前アンフェタミン暴露により、発生影響、特に神経行動学的変化の可能性へのいくらかの懸念があるとする CERHR アンフェタミンおよびメチルフェニデート専門委員会の意見に同意する。

専門委員会は、ヒトおよび実験動物の試験データは、アンフェタミン暴露による発育への影響およびその他の関連する発生影響の評価には不十分であると判断した。しかし、治療用量のアンフェタミンへの出生前暴露により、行動検査において若年ラットに異常行動が認められた。専門委員会は、これらのデータは十分であり、ヒトに関連すると判断した。ヒトにおける試験の結果から、メタンフェタミンにより出生時体重の低値および妊娠期間の短縮の可能性が示唆されるが、他剤使用の可能性等の試験の交絡因子により、専門委員会は結論を下すことはできなかった。専門委員会が指摘するように、メタンフェタミ投与に関連するあらゆるリスクを、疾患の治療をしないリスクと比較検討しなければならない。そのようなリスクの評価には、医療機関および患者が適任である。

NTP は、治療および非治療状況におけるメタンフェタミン出生前暴露により、特に発育および神経行動発達への有害な発生影響の懸念があるとする CERHR アンフェタミンおよびメチルフェニデート専門委員会に同意する。

この結論は、出生前および出生後のメタンフェタミン暴露により神経行動学的変化、同腹児数の減少、および出生時体重の低値が引き起こされるという実験動物における試験の証拠に基づくものである。ヒトにおける試験の結果からメタンフェタミン出生時体重の低値および妊娠期間の短縮を引き起こす可能性が示唆されるが、多剤使用の可能性等の試験の交絡因子により、専門委員会は結論を下すことはできなかった。専門委員会が指摘するように、メタンフェタミ投与に関連するあらゆるリスクを、疾患の治療をしないリスクと比較検討しなければならない。そのようなリスクの評価には、医療機関および患者が適任である。

以上の結論は、本要約作成時に入手した情報に基づいている。新たな毒性および暴露情報が蓄積された場合には、結論で述べた懸念のレベルは上下する可能性がある。

参考文献

なし。

Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON THE REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY OF AMPHETAMINS, “5.0 SUMMARIES, CONCLUSIONS AND CRITICAL DATA NEEDS”

5.0 要約、結論および必要とされる重要データ

5.1 発生毒性

5.1.1 ヒトにおけるデータ

専門委員会は、ヒトにおけるアンフェタミン類の治療的使用による発生毒性を評価する証拠は不十分であったと結論した。2 つのコホート研究が実施され、妊娠女性が妊娠中の体重増加を制限するためにアンフェタミン類を処方された。全体的な奇形の統計学的に有意な増加は見られなかったが、それらの奇形検出力は低かった。これらの試験は、特定の奇形のリスクについて結論するのに十分ではない。アンフェタミンの妊娠期暴露による出生時体重への影響について結論するための十分な証拠はなかった。

小児におけるアンフェタミン投与が成長抑制、チックの増加、または喫煙、問題となるほどのアルコール摂取、あるいは小児期、青年期および成人期における違法物質使用のリスクの変化に関連するかどうかを評価するのにデータは十分ではない。

専門委員会は、違法メタンフェタミンに関するデータは、ヒトにおける発生毒性について結論を下すには不十分であると結論している。

5.1.2 実験動物におけるデータ

5.1.2.1 アンフェタミン

動物へのアンフェタミン経口投与による発生毒性影響を評価するのに十分な情報はない。入手可能な試験のほとんどに制約があるものの、“証拠の重み”手法により、子宮内アンフェタミン暴露による発生影響のパターンが示唆された。心奇形、口唇裂、眼の異常および脳ヘルニア等の奇形の増加が、妊娠 8～11 日にアンフェタミンを≧50 mg/kg 体重/日の用量で腹腔内投与したマウスの 3 試験において認められた。しかし、これらのデータでは、妊娠中の腹腔内投与を用いているため、ヒトに関連するとは考えられなかった。妊娠中に腹腔内投与された薬剤は、a）子宮への直接的副作用および胚・胎児発生への二次的影響を有する、b）母動物の吸収、代謝、および分布を回避して物理的に直接胚/胎児へ移行する可能性がある。他の発生毒性試験の大部分では、アンフェタミンの発生への影響を検討するため、皮下暴露が用いられた。マウスおよびラットにおける数試験のデータから、胎児または新生児生存率の低下が、出生前アンフェタ

ミン暴露により引き起こされる可能性が示唆されるが、動物試験における制約または過度の母体毒性に基づき、この所見は決定的でなかった。

多くの試験において単一用量の非経口投与に限定されたものの、ラットデータは *d*-および *d, l*-アンフェタミンの発生毒性を証明するのに十分である。毒性は、妊娠期に、母動物に 0.5 mg/kg 体重/日が妊娠期間を通して、または 2 mg/kg 体重/日が妊娠 12～15 日に暴露されたラットおいて、神経行動学的機能の異常として認められた。データは、モノアミン濃度への影響またはアンフェタミン投与によるこれらの動物の脳への形態学的影響について結論するのに不十分である。

5.1.2.2 メタンフェタミン

経口投与による実験動物のメタンフェタミン発生毒性試験は実施されなかった。入手可能な試験において、様々な暴露経路が用いられたが、皮下注射が最も一般的であった。これらの試験の定性的評価から、皮下注射によりメタンフェタミン暴露された妊娠ラットにおいて、同腹児数および出生後体重増加量の低下が示されている。ラットにおける 4 試験により、メタンフェタミン投与に伴う同腹児数の変化または出生後の生存率の低下の結論が裏付けられた。これらの影響は、母動物における体重変化が認められた用量とほぼ同用量で認められたが、同時飼育対照群を含む試験では、出生児生存率の低下も認められた。ほぼ同数の試験において、出生児体重の変化が裏付けられている。数例において、これらの体重への影響は投与中止後も持続した。メタンフェタミン試験の追加比較は、妊娠中の暴露期間が異なったため複雑化した。

多くの試験において単一用量の非経口投与に限定されたものの、ラットデータは *d, l*-メタンフェタミンの発達神経毒性を証明するのに十分である。毒性は、妊娠または授乳期に、母動物に 2 mg/kg 体重/日のメタンフェタミン（エナンチオマー不明）および 5 mg/kg 体重/日の *d*-メタンフェタミンを妊娠期間を通して、または妊娠 7～21 日に暴露されたラットおいて、神経行動学的検査の異常として認められた。証拠は、モノアミン濃度への影響またはメタンフェタミン投与によるこれらの動物の脳への形態学的影響があると結論するのに不十分である。

新生児への 30 mg/kg 体重/日の投与により、メタンフェタミンがラットにおいて行動変化等の発生毒性を引き起こす十分な証拠がある

5.2 生殖毒性

アンフェタミンまたはメタンフェタミンのヒトにおける生殖毒性データはない。

専門委員会は、実験動物のアンフェタミンデータは生殖毒性を評価するには不十分であると結論した。公表文献において適切な試験は 2 試験のみであり、いずれも範囲が非常に制限されて

いた。FDA への申請用に前臨床毒性データとして実施したガイドライン生殖毒性試験については、専門委員会が評価するための十分な詳細を入手できなかった。

専門委員会は、データは動物におけるメタンフェタミンの生殖毒性を評価するのに十分ではないと結論した。雌の生殖毒性試験または、雌雄の受胎能試験は実施されていない。メタンフェタミンを 5 週間注射したラットにおいて射精の遅延が認められたが、データは雄の交尾行動を評価するのに不十分と判断された。

5.3 ヒトでの暴露の要約

本報告の対象は、臨床用に承認されたアンフェタミン類（*d*-、および *d, l*-アンフェタミン、ならびに *d*-メタンフェタミン）である。アンフェタミン処方数は、1992 年から 2000 年に年間 500,000 件足らずから 8 百万件近くまで増加した。十代の若者および成人における ADHD 治療が増加している。さらに多くの生殖年齢の人々がアンフェタミンを服用している可能性があるが、本剤を服用している妊娠または授乳期女性数に関する情報はない。

d および *d, l*-アンフェタミン製剤は ADHD およびナルコレプシーの治療を適応とし、メタンフェタミンは ADHD 治療および肥満症の短期治療を適応とする。専門委員会は、米国では *d*-メタンフェタミンの治療的使用は稀であると認識している。アンフェタミンの推奨用量は、ADHD 治療については 3 歳以上で 2.5～40 mg/日、ナルコレプシー治療については 6 歳以上で 5～60 mg/日である。

専門委員会は、アンフェタミンが、主に抗うつ薬の補助としてうつ病治療に、また脳卒中後認知機能障害患者の治療に適応外使用されることを認識している。

d-塩酸メタンフェタミンは気晴らしのための薬として使用される。投与経路は、吸入、経鼻、静脈内、および経口等である。*d*-および *d, l*-アンフェタミンの乱用の可能性もある。

5.4 全般的結論

専門委員会は、ヒトにおける治療的使用に関連する解釈可能な毒性データが不足していると理解している。薬剤の使用については、責任医療機関、患者、および家族（患者が未成年の場合）により決定されなければならない。

5.4.1 アンフェタミン

ヒトおよび実験動物のいずれについても、アンフェタミン暴露による有害な生殖発生影響を検討するようデザインされた試験のかなりの公表データベースがある。しかし、これらの試験の

詳細な評価により、専門委員会は、すべてのヒト領域および数種の動物種において、データは概して有効な科学的結論に達するのに不十分であったと判断した。

具体的には、専門委員会は、データは入手可能であったが、以下について評価するには不十分であったと判断した：

- 子宮内暴露された小児における発生毒性；
- 薬剤投与を受けている小児および青年における発育；
- 青年または成人における喫煙、問題となるためのアルコール消費、または違法物質乱用のリスクの変化；
- 投与を行った小児におけるチックまたは運動障害のリスクの変化；
- 出生前暴露された実験動物における胎児または新生児生存率；
- 実験動物の脳への形態学的影響；
- 実験動物における雌雄の生殖毒性

入手可能なヒトの生殖データはなかった。

専門委員会は、データは以下の点に関する証拠があると結論するのに十分であると判断した：

- 妊娠期間中 0.5 mg/ kg 体重/日、または妊娠 12〜15 日における 2 mg/kg 体重/日の母動物への皮下投与によるラット出生前暴露による神経行動学的変化　；
- 50 mg/kg 体重/日を腹腔内注射したマウスにおける先天性奇形の発生率の増加・妊娠中の投与経路および対応する薬物動態情報の欠如から、データはヒトに関連するとは考えられなかった。妊娠中に腹腔内投与された薬剤は、a）子宮への直接的副作用および胚・胎児発生への二次的作用を有する、b）母動物の吸収、代謝、および分布を回避して物理的に直接胚/胎児へ移行する可能性がある。

したがって、専門委員会は、実験動物における所見に基づき、治療および非治療状況におけるヒトの出生前アンフェタミン暴露による神経行動学的変化の可能性についていくらかの懸念があると結論した。

5.4.2 メタンフェタミン

ヒトおよび実験動物のいずれについても、メタンフェタミン暴露による有害な生殖発生に対する影響を検討するようデザインされた試験のかなりの公表データベースがある。しかし、専門委員会は、ヒトに焦点を合わせた試験は、潜在的交絡因子が制御できなかったこと、ならびに薬物乱用者が使用したメタンフェタミンの純度および混入物の問題のため、解釈不可能であったと認識した。

具体的には、専門委員会は、データは入手可能であったが、以下について評価するには不十分であったと判断した：

- 実験動物の脳への形態学的影響；
- 実験動物における雄の交尾行動。実験動物における雌の生殖毒性または雌雄の受胎能試験は実施されなかった。

専門委員会は、データは以下の点に関する証拠があると結論するのに十分であると判断した：

- 実験動物の出生前または出生後曝露による神経行動学的変化；
- 同腹児数および出生後児体重への影響。

したがって、専門委員会は、実験動物における所見に基づき、治療および非治療状況におけるヒトの出生前メタンフェタミン暴露による周産期の有害転帰および神経行動学的変化の可能性について懸念があると結論した。

5.5 必要とされる重要データ

必要とされる重要データは、ヒトの生殖発生リスクの評価において実質的に不確実性を低下させ信頼性を高める情報を提供する研究または試験と定義される。小児期暴露の影響について記録した試験が入手可能であったものの、専門委員会は、デザインが不適当、旧式の方法または基準を使用、またアンフェタミンのみを投与した被験者数が不十分であったため、それらの試験が概して不十分であったと認識している。したがって、専門委員会は、メチルフェニデートに関連する毒性の懸念を効果的に評価するためにより質の高い試験が必要と結論した。ヒトにおいて質の高いアンフェタミンの試験をデザインするため適用されるべき多くの考慮点がある。試験では最新技術および年齢標準化規準を使用する必要がある。タバコ、アルコール、および違法薬物への出生前または出生後暴露、親の精神障害、ならびに育成環境等の交絡因子を記録および適切に管理する。試験デザインおよび解釈において、ADHD の発症に感受性の高い亜集団（例えば、未熟児で生まれた小児）を考慮しなければならない。試験では、未熟児で生まれた小児、白人以外、および女性等、現在標本数の少ない集団について考慮が必要である。休薬をほとんど行わない、暴露期間がしばしば青年期を通じて成人期までおよぶ等の治療の現在の傾向について配慮する必要がある。試験では、同一発達段階の人々の評価項目を比較し（例えば、小児対青年）、適切な対照群を設定すべきである。

5.5.1 アンフェタミン

5.5.1.1 ヒトにおける試験

- 妊娠および授乳期間の治療的使用に関連する薬物動態データが必要である。
- ヒトにおけるアンフェタミンの生殖影響の可能性に関するデータが必要である。

- 思春期前および思春期の小児および青年における発育データ（身長および体重）が必要である。
- アンフェタミンを投与した ADHD の男女児の思春期段階の進行の評価が必要である。
- アンフェタミンのチックおよびその他の運動障害への影響を明らかにする試験が必要である。
- 薬物が使用される年齢範囲が広いため、毒性に影響を及ぼす可能性のある発生変異の可能性を確認する試験が必要である。
- 女児、非白人、形成／遺伝的障害および広範な精神遅滞の小児、ならびに未熟児で生まれた小児等、小児および青年の標本数の少ない集団について毒性データが必要である。
- ヒトにおける出生前暴露による乳児期から成人期までの神経行動学的転帰に関するデータが必要である。
- ヒトにおける出生後の治療的暴露による、生涯にわたる長期的神経行動学的転帰に関するデータが必要である。
- 小児、青年、および成人におけるメチルフェニデート投与の喫煙、問題となるアルコール摂取、および違法物質使用の影響の可能性を評価する試験が必要である。
- ADHD、ナルコレプシー、またはうつ病の女性の受胎周辺期、妊娠、および授乳期間における治療的および適応外暴露の程度について、疫学データが必要である。
- 十代の若者、成人、および 3 歳未満の小児におけるアンフェタミン処方数を特定するデータが必要である。
- アンフェタミン投与による心拍数および血圧への長期的影響を明らかにする試験が必要である。試験では、上記の標本数の少ない集団を含め、すべての集団を考慮する必要がある。

5.5.1.2 実験動物における試験

- 実験動物におけるアンフェタミン類の生殖発生毒性に関するデータが必要である。試験には、適切な暴露経路、複数用量および薬物動態評価項目が含まれるべきである。
- 妊娠中のアンフェタミン類の影響に関するデータ、ならびに本剤およびその代謝物の胎児移行性に関する詳細な薬物動態データが必要である。
- 規制当局に提出された試験の実験動物データは、一般に公開されるべきである。
- 思春期の時期および質へのアンフェタミンの影響の可能性を評価する試験が必要である。
- 非経口経路の投与により得られたデータをモデル化し、ヒトの経口暴露の評価においてこれらのデータをより有益にするための試験が必要である。
- アンフェタミンの毒性試験では、ヒト患者集団により近い試験系で毒性を評価するため、有効な ADHD 動物モデルを使用する必要がある。
- 妊娠第 2 期と第 3 期における、妊娠期のアンフェタミン使用の影響の評価には、ヒト以外の霊長類またはモルモットの試験が有用であろう。

5.5.2 メタンフェタミン

専門委員会は、ヒトにおける純然たる毒性試験で違法合成されたメタンフェタミンの生殖発生影響を評価することは不可能であると認識している。しかし、委員会は、共変量を調節して、違法なメタンフェタミンおよびその混入物への子宮内暴露および受動的出生後暴露による短期および長期的影響の可能性を評価する疫学研究に対する、緊急の科学的および公衆衛生上の必要性を認識している。更に、違法なメタンフェタミンおよびその夾雑物への暴露による生殖毒性評価が興味深いであろう。

実験動物試験において特定された必要とされるデータは以下の通り：

- 実験動物におけるメタンフェタミンの生殖発生毒性に関するデータが必要である。試験には、適切な暴露経路、複数用量および薬物動態評価項目が含まれるべきである。
- 妊娠中のメタンフェタミンの影響に関するデータ、ならびに本剤およびその代謝物の胎児移行性に関する詳細な薬物動態データが必要である。
- メタンフェタミンの思春期の時期および質への影響の可能性を評価する試験が必要である。
- 妊娠第 2 期と第 3 期における、妊娠期のメタンフェタミン使用の影響の評価には、ヒト以外の霊長類またはモルモットの試験が有用であろう。