部分翻訳

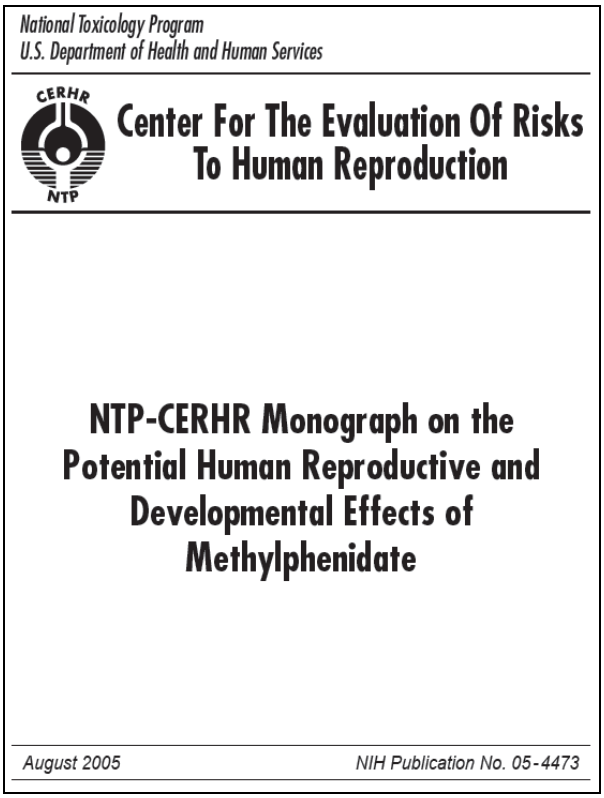
Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

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

August 2005 NIH Publication No. 05-4473

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
メチルフェニデートのヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ
August 2005 NIH Publication No. 05-4473

メチルフェニデート (CAS No: 113-45-1)



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部
2009 年 10 月

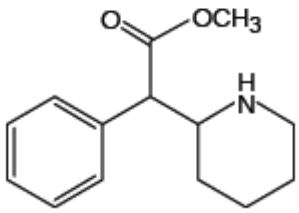
本部分翻訳文書は，Methylphenidate (CAS No: 113-45-1)に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 05-4473, August 2005)の NTP 概要 (NTP Brief on Methylphenidate)および付属書 II の Methylphenidate に関する専門委員会報告 (Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON THE REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY OF METHYLPHNIDATA, March 2005, NTP-CERHR-METHYLPHNIDATA-05)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/chemicals/stimulants /methylphenidate/methylphenidateMonograph.pdf
を参照のこと。

メチルフェニデートに関する NTP 概要

メチルフェニデートとは?

メチルフェニデートは、6 歳以上の注意欠陥多動性障害（ADHD）およびナルコレプシーの治療のために、小児および成人に処方される医薬品である。ADHD 治療における作用機序は不明である。

Figure 1. Chemical structure of methylphenidate ($C_{14}H_{19}NO_2$)



本剤の有効成分である *d, l*-塩酸メチルフェニデートは、Novartis Pharmaceuticals Corporation により販売名 Ritalin®で、Celltech Pharmaceuticals, Inc.により販売名 Metadate®で、Mallinckrodt, Inc. により販売名 Methylin®で、Alza Corporation により販売名 Concerta®で市販されている。*d* -メチルフェニデートは、Novartis Pharmaceuticals Corporation により販売名 Focalin™ として市販されている。6 歳以上の小児及び成人における推奨経口用量は 10～60 mg/日である。

2000 年、米国麻薬取締局（DEA）は、1990 年代初頭にメチルフェニデート使用が急増したと報告した。しかし、1996 年から 2000 年の間に報告された使用量は年間 11 百万処方で横ばいとなり、主として ADHD の小児の治療に使用された。DEA 及び国連の推計によると、米国におけるメチルフェニデート生産量は、1990 年から 2002 年の間に、年間約 4,000 ポンドから 45,000 ポンド以上に増加した。1999 年の米国におけるメチルフェニデート使用量は、世界供給の約 85%を占めた。

ヒトはどのようにメチルフェニデートに暴露されるのか?

ヒトは、処方薬として、または不法使用によりメチルフェニデートに暴露される。環境中のメチルフェニデートの存在についてほとんど知られていない。製造、包装、または流通に伴う職業上の暴露に関する情報はない。メチルフェニデートの推奨用量は 10～60 mg/日である。推奨用量の違いは、治療中の疾患及び治療に対する患者の反応に基づくものである。添付文書では 6 歳未満の小児には薬剤を使用しないことを推奨しているものの、1998 年には、2 歳以下の小児に対しおよそ 4,000 件処方された。ADHD に対する全処方の約 40%は 3～9 歳に対し行われており、承認表示と実際の臨床での使用との違いを反映している。メチルフェニデートは妊娠女性の ADHD またはナルコレプシー治療にも使用される可能性があるが、薬剤を処方された妊娠女性数に関する情報はない。さらに、本剤を使用している妊娠又は授乳中の女性における血中濃度に関するデータ、および母乳中メチルフェニデート濃度に関する情報はない。

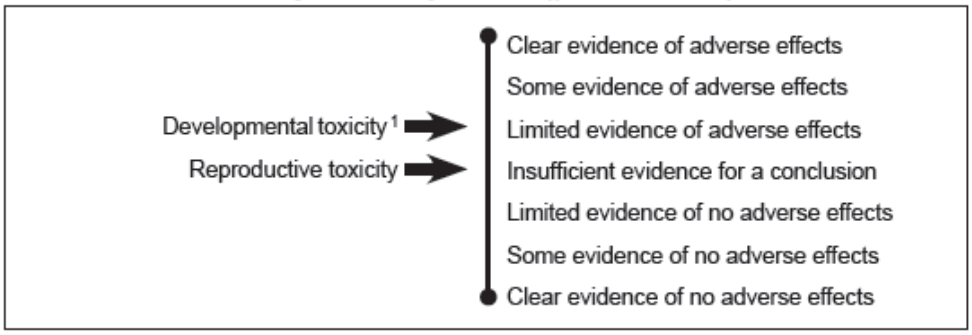
不法製造されたメチルフェニデートの供給元は知られていない一方、本剤の不法使用は、窃盗、処方薬の分配、あるいは不適切または不法に入手した処方箋の使用により発生することが知られている。メチルフェニデートの未承認使用または乱用によるヒトの暴露濃度に関するデータはない。

メチルフェニデート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。*
メチルフェニデートのヒトの発生に対する影響を検討した多数の試験について、専門委員会の評価が可能であったが、主に試験デザインが不適切であったため、委員会は、データの大部分は明確な結論を裏付けるのに不十分であったと判断した。適切な対照群が設定されていなかったため、認められた影響がメチルフェニデートにより引き起こされたのかどうかを判断するのは困難な試験もあった。その他、親の喫煙、アルコール摂取、他の薬剤への暴露、および精神衛生等の要素が試験結果に影響を与えた可能性があった。さらに、実験動物における発生毒性試験の結果は、総じて、発生に対する影響を明らかにするには不十分であると判断された。しかし、専門委員会は、発生に対する影響の可能性について 2 点のみ結論に達した。第一に、ヒトの試験で認められた証拠から、メチルフェニデートはチックまたは他の運動障害を引き起こさないことが示された。第二に、動物試験で認められた証拠から、メチルフェニデート暴露により、数日齢から性成熟までの各期間投与されたラットで成長抑制がみられる可能性があることが示された。投与を中止したところ、正常な発育が認められた。同様の影響がヒトにおいて報告されている。人におけるメチルフェニデートの生殖への影響の可能性に関する試験は実施されていない。専門委員会は、実験動物試験の生殖毒性データは結論を裏付けるには不十分であると判断した。（Figure 2a および 2b）

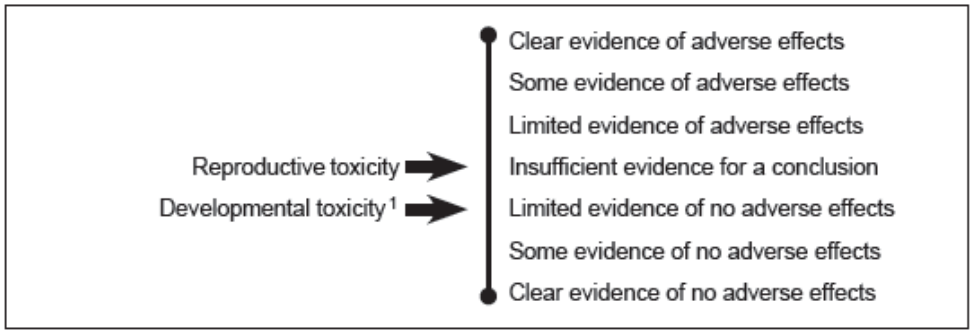
[1] この質問と以降の質問に対する回答：*はい、おそらく、多分、おそらくいいえ、いいえ、あるいは、不明*

Figure 2a. The weight of evidence that methylphenidate causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals



[1] Based on growth restriction in animal studies.

Figure 2b. The weight of evidence that methylphenidate causes adverse developmental or reproductive effects in humans



[1] Based on human studies showing no tics or movement disorders resulting from medication.

支持所見

専門委員会の報告（Appendix II）には、メチルフェニデート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。その報告では、専門委員会は入手可能なデータを、結論を下すのに十分なものとして受け入れることができなかった場合の詳細な理由も記載されている。いくつかの試験において、専門委員会は、薬剤起因の副作用および薬剤を投与される健康状態に起因する影響を区別するのは困難であったと指摘した。

専門委員会は、メチルフェニデート治療中の小児および青年の成長に関する 27 試験を評価した。結果は報告書によって異なったものの、多くの場合、メチルフェニデート投与と身長および体重増加抑制に関連性が認められた。しかし、メチルフェニデート投与のみが発育遅延を引き起こすと結論することはできなかった。委員会は、想定される発育の季節差、骨格成熟の測定値、両親の身長、およびその他の随伴医学的状況等、これらの試験において明らかにされていない他の要因が発育遅延に寄与した可能性があると指摘した。これらの交絡因子のため、専門委員会はこれらのデータはメチルフェニデートが小児および青年の発育に影響を及ぼすかどうかを明らかにするには不十分であると判断した。

専門委員会は、実験動物におけるメチルフェニデートの発生毒性に関する 10 試験について評価した。2 つの研究所が、35 mg/kg 体重/日以上のメチルフェニデートの皮下投与により、可逆性の成長抑制が認められたことを報告した。メチルフェニデート（≧35 mg/kg 体重、1 日 2 回）の反復投与により、新生児（5～7 日齢）及び離乳（18～21 日齢）ラットで、体重増加および骨格成長の抑制が認められたが、これらの影響は投与終了後 12 カ月持続しなかった。別の試験で

は、メチルフェニデートを 35 mg/kg 体重で 1 日 2 回、出生後 5～24 日まで投与した若年ラットの発育を評価した。出生後 25 日に、メチルフェニデート投与群で非投与動物と比較し、体重および体長、ならびに大腿骨長に有意な減少が認められた。しかし、早くも出生後 35 日までには、対照および投与群に差異はみられなかった。専門委員会は、これらのデータは、≧35 mg/kg 体重/日のメチルフェニデートをラットへ出生後皮下投与すると、可逆性の発育制限が引き起こされると結論するのに十分であると判断した。これらの試験は、科学的に妥当であるものの、臨床暴露経路ではない経路を使用した。皮下注射により得られた結果が、経口服用したヒトにどのように応用できるかを明らかにするための、薬剤の代謝および分布に関する追加情報が必要である。

20 以上の小児の試験において、メチルフェニデート治療とチック（不随意運動）の出現又は既存のチックまたはその他の運動障害の悪化との関連性を評価した。以前に実施された試験の中には、そのような影響が報告されたものもあったが、対照被験者（メチルフェニデートを投与しない小児）および、メチルフェニデートを服用している被験者とそうでない被験者について知らされていない医療関係者による評価を組み入れた試験では影響は見られなかった。

専門委員会は、小児におけるメチルフェニデート治療とその後の人生での乱用とのリスクの関連性について、数試験を評価した。不法物質乱用のリスクの減少を示唆するデータもあるものの、委員会は小児におけるメチルフェニデート治療が、その後の人生での喫煙、問題のあるアルコール摂取、および不法物質乱用の危険性を変化させるかどうか結論するには、これらのデータは不十分であると判断した。

専門委員会会合後に公表された試験（El-Zein ら、2005）では、治療用量のメチルフェニデートを 3 カ月間服用した ADHD の小児 11 名の血液細胞において、染色体損傷が有意に増加したことが報告された。染色体異常、姉妹染色分体交換、および小核の出現頻度は、検査を行った各小児で、メチルフェニデート投与前に採取した血液検体で観察された頻度と比較し上昇した。著者らは、“これらの所見はヒトにおけるメチルフェニデートの健康影響、特に文献報告も十分にある染色体異常頻度の上昇および発がんリスクの増大の関連性に関する追加検討を正当化するものである”と結論した。NTP は、本試験はメチルフェニデート投与のハザードの可能性について懸念を引き起こすと認識している。これらの所見について確認または反論するため、また長期的な健康への副作用を判定するため、追加試験が必要である。

メチルフェニデート暴露は懸念を生じさせるか?

成人

回答：*不明。*

入手可能なヒトにおけるメチルフェニデートのヒトの生殖への影響に関する試験はなかった。実験動物における生殖毒性試験は、結論を支持するのに不十分であると判断された。米国食品医薬品局によると、メチルフェニデート投与による最も一般的な副作用は食欲低下である。頻度の低い副作用として、不眠症、頭痛、胃痛、傾眠、およびめまいが報告されている。データは入手可能であったが、メチルフェニデート投与により、その後の喫煙、問題のあるアルコール摂取、または不法物質乱用のリスクが変化する可能性について、結論に達するには不十分であると考えられた。

妊娠女性

回答：*不明。*

専門委員会は、妊娠女性によるメチルフェニデート使用が流産または発育中胎児への他の影響に関連するかどうかについて結論するためのデータは十分ではないと判断した。専門委員会が指摘するように、メチルフェニデート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。

小児および青年

回答：*不明。*

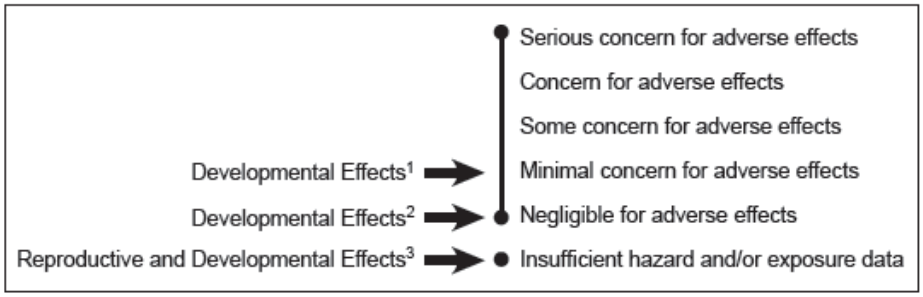
専門委員会は、メチルフェニデート治療および母乳を介した暴露の影響に関する長期試験が不足していることを指摘した。数試験において、メチルフェニデート治療と、治療の中止により可逆性が認められる小児の発育遅延との関連性が報告されている。しかし、これらの試験では発育に影響した可能性のある他の要因について完全に明らかにされなかったため、専門委員会は、これらのデータはメチルフェニデート治療が発育に影響を及ぼすかどうかについて結論するのに不十分であると判断した。データは入手可能であったが、小児および青年におけるメチルフェニデート投与がその後の喫煙、問題のあるアルコール消費、または不法薬剤乱用のリスクを変化させる可能性について、結論に達するには不十分であると考えられた。

専門委員会は、メチルフェニデート投与により運動障害またはチックの発症または悪化の発生率が増加する可能性を評価した。専門委員会は、これらのデータは、小児への標準治療用量のメチルフェニデート投与によりチックまたは他の運動障害の発生率は増加しないとの結論に達するのに十分であると判断した。この特異的な事例では、メチルフェニデート暴露は*おそらく懸念を生じさせない*であろう。

小児へのメチルフェニデート投与により血液細胞の染色体損傷が引き起こされる証拠について報告した El-Zein らによる最近の発表（2005）では、がんを含む長期的な健康への副作用の可能性が示唆された。これらの所見が確認された場合、小児および成人へのメチルフェニデート投与の安全性を再評価することが必要になるであろう。

ヒトおよび実験動物におけるメチルフェニデート暴露に関して判明している点および生殖発生影響に関する試験に基づき、NTP は以下の通り結論した（Figure 3 参照）。

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



[1] For growth restriction in children and adolescents
[2] For methylphenidate-induced tics and movement disorders
[3] For fetus and infant

NTP は、メチルフェニデート誘発性のチックおよび運動障害に対する懸念は無視できるとする 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、完全な、適切に計画された試験からの、治療用量のメチルフェニデートを投与された小児において投薬による運動障害またはチックの痕跡はみられないことを示す証拠に基づくものである。関連が示唆された以前の試験は、概して後に実施された試験よりも被験者数が少なく、観察期間が短かった。

NTP は、メチルフェニデート誘発性の発育制限に対する懸念は最小限であるとする 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。

委員会は、(1) 発育抑制は動物試験ではメチルフェニデートの高用量のみで認められ可逆性であった、(2) 動物試験では臨床暴露経路ではない経路を使用したため、懸念は最小限であるとの結論に達した。メチルフェニデートを投与した小児は、対照群よりも低体重や低身長であることを示す試験もあるが、ほとんどの場合、結果は統計学的に有意ではなかった。さらに、これらの試験の中には、発育に影響を及ぼす可能性のあるその他の要因について考慮していなかったものもあった。

NTP は、妊娠女性におけるメチルフェニデート治療と流産の関連性について結論するためのデータは十分ではないとする 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。

NTP は、ヒトにおけるメチルフェニデートの生殖に対する影響の可能性について結論するのに十分な証拠がないとする 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。

専門委員会が指摘するように、メチルフェニデート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、本概要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

El-Zein,RA,Abdel-Rahman,SZ,Hay,MJ,Lopez,MS, Bondy, ML , Moris, DL, and Legator, MS(2005) Cytogenetic effects in children treated with methylphenidate. *Cancer Letters*. In press,available online Feb 16, 2005.

NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON THE REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY OF METHYLPHNIDATA, “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

専門委員会は、活動の範囲内において、ヒトにおけるメチルフェニデート投与による発生毒性を評価するのに十分な証拠がなかったと結論した。この不完全性は試験デザインによる制限と試験数の不足による胎児への暴露を考慮したものである。小児および青年の発育について、発育遅延およびメチルフェニデート投与の関連性に注目したが、認められた発育への影響を引き起こした可能性のある交絡因子をコントロールできなかったため、投薬との因果関係を特定することはできなかった。メチルフェニデートの心拍数および血圧への影響についてもデータは不十分であった。心拍数および血圧の短期的上昇を示した試験もあったものの、これらの所見の臨床的重要性は不明であり、持続性または臨床的に重要な影響が引き起こされるかどうかは不明である。メチルフェニデート治療と、青年および成人における喫煙、問題のあるアルコール摂取、および不法物質使用のリスクの変化の関連性の可能性の評価も決定的ではないと考えられた。しかし限られたデータから、投薬対無投薬の ADHD 罹患小児および青年で不法物質乱用の減少が認められたことが示唆された。

実験動物データについて、専門委員会は、入手可能なデータは、妊娠期暴露したラットおよびウサギにおけるメチルフェニデートの発生毒性の完全評価には不十分であったと結論した。これらのデータが示された公表文献では、専門委員会が結論を下すための適切な結果の詳細が示されていなかった。出生後暴露に関し、発育への影響を評価する限定的ではあるが十分な証拠が認められた。2 試験において、メチルフェニデートを 35 mg/kg 体重/日以上の用量でラットに皮下投与したところ可逆性の成長抑制が認められた。

専門委員会はまた、不適切な実験計画、単用量試験、およびヒトにおける治療的または乱用のシナリオを反映しない投与経路のため、データは実験動物における発達神経毒性評価には不十分であったと考えた。同様に、他の刺激薬に対するメチルフェニデートに関連した感作の問題は完全には評価できなかった。

5.2 生殖毒性

メチルフェニデートのヒト生殖評価項目への影響を検討するデータはない。

専門委員会は、実験動物データはメチルフェニデートの生殖毒性への影響を評価するのに不十分であると結論した。マウスにおける 2 試験（限られた生殖評価項目の評価を含む亜慢性試験および連続繁殖試験）では、生殖器重量および精子運動性について異なる結果が認められた。これらの結果での差異が解釈を複雑にしており、使用された動物種/系統、暴露開始時齢、またはその他の試験デザインの相違に関連する可能性がある。連続繁殖試験では、発生期間中に暴露された F_1 世代を含め、2 世代のマウスの受胎能に差異は報告されなかった。周産期の暴露に

よるメチルフェニデートの生殖に対する影響を検討する目的でデザインされたラットの 2 試験においても、思春期の開始の遅延マーカーについて異なる結果が認められた。

5.3 ヒトでの暴露の要約

メチルフェニデートは、6 歳以上の小児および成人における ADHD およびナルコレプシーの治療用に市販されている薬剤である。*d*-スレオ及び *l*-スレオ-エナンチオマーの 50/50 混合物または *d*-スレオ-エナンチオマー単独で入手可能である。2000 年から 2002 年の間に米国におけるメチルフェニデート生産量は 64%増加した。 十代の若者および成人の ADHD 治療が増加しており、新たな研究分野となっている。さらに多くの生殖年齢の人々がメチルフェニデートを服用している可能性がある。本剤を処方されている妊娠または授乳期の女性数に関する情報はない。ヒト暴露は主として治療薬使用、また程度は少ないものの薬物乱用（経口、経鼻、静脈内）により発生する。環境または職業暴露の可能性に関する情報は確認されてない。

6 歳以上の小児および成人における推奨経口用量は 10～60 mg/日である。メチルフェニデートは短時間作用型、中間時間作用型、および徐放性製剤として入手可能であり、必要な用量および剤形によって、1 日 1～3 回投与される。投与計画は患者のニーズに応じて個別の調節が可能である。専門委員会は、メチルフェニデートが、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。専門委員会はまた、6 歳未満の小児におけるメチルフェニデートの適応外使用についても認識している。

5.4 全般的結論

ヒトおよび実験動物のいずれについても、メチルフェニデート暴露による有害な生殖発生への影響を検討するようデザインされた試験の公表データベースがある。しかし、これらの多数の試験の詳細な評価から、専門委員会は、データは概して、生殖発生影響の可能性に関して有効な科学的結論に達するには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：

- 出生前暴露されたヒトにおける発生毒性
- ヒトにおける生殖毒性（入手可能データなし）
- 暴露された小児および青年における発育への影響
- 暴露された小児における心拍数および血圧への影響
- 青年または成人における、喫煙、問題のあるアルコール摂取、または不法物質乱用のリスクの変化
- 実験動物における神経毒性を含む発生毒性
- 実験動物における他の刺激薬に対する感作
- 実験動物における生殖毒性

専門委員会は、以下の通りの結論をするのにデータは**十分**であったと判断した：

- ≧35 mg/kg 体重/日のメチルフェニデートをラットに出生後皮下投与すると可逆性の成長抑制が引き起こされる

- 小児における標準治療用量のメチルフェニデート投与により、チック又は運動障害の発生率は増加しない

したがって、治療による暴露で認められる可能性のある副作用に関し専門委員会が達した結論は、(1) ヒトデータに基づくメチルフェニデート誘発性のチックおよび運動障害に対する懸念は無視できる程度であり、(2) ラットに高用量を皮下投与したラットの試験のデータに基づくメチルフェニデート誘発性の成長抑制に対する懸念は最小限であること、のみであった。

専門委員会は、ヒトにおける治療使用に関連した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。

5.5 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を評価するにあたって実質的に不確実性を下げ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多くの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、あるいは旧式の方法または基準が使用されていたため、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要求されると結論した。ヒトにおいて質の高いメチルフェニデート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。試験では最新技術を使用し、ならびに年齢を統一した規範を用いる必要がある。タバコ、アルコール、および不法薬物への出生前あるいは出生後暴露、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必要がある。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）を考慮する必要がある。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する必要がある。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ような治療の現在の動向について考慮する必要がある。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 必要とされる生殖発生毒性データ

ヒトにおける試験：

- メチルフェニデートの子宮内暴露による、暴露の三半期別に層別された出生前および出生後の発生影響に関する試験が必要である。
- 妊娠および授乳に関連する薬物動態データが必要である。
- ヒトにおけるメチルフェニデートの生殖に対する影響の可能性に関するデータが必要である。
- 交絡因子に適切な対照を設定した、メチルフェニデートの短期的発育速度（身長および体重）への影響を明らかにする試験が必要である。
- メチルフェニデート投与による最終身長および体重の影響を明らかにする試験が必要である。

- 6 歳未満の小児におけるメチルフェニデートの適応外使用のため、薬剤の有効性および毒性の変動に影響を及ぼす可能性のある発達上の問題を特定する試験が必要である。
- 暴露の年齢範囲がますます拡大しているため、有効性および毒性に影響を及ぼす年齢関連の変動を特定する試験が必要である。
- メチルフェニデートの思春期の発達への影響の可能性を評価する試験が必要である。
- 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、問題のあるアルコール摂取、および不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。
- 女児、白人以外、異形症や遺伝的疾患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。

実験動物における試験：

- 動物の発達神経毒性に関するデータが必要である。試験には、ヒトの暴露方法と一致した暴露経路および複数用量を設定すべきである。
- ラットおよびウサギの生殖発生毒性、ならびに妊娠及び授乳に関連する薬物動態試験を、FDA、その他他の機関、または業界から入手する必要がある。これらのデータは、入手不可能か、要約としてのみ入手可能であることから、専門委員会の独立した科学的審査は実施できなかった。
- メチルフェニデートの思春期の時期およびその質への影響の可能性を評価する試験が必要である。
- 非経口の投与によって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。
- メチルフェニデートの毒性試験では、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、妊娠期のメチルフェニデート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 生殖発生毒性以外の評価項目

- 十代の若者および成人、6 歳未満の小児、ならびに妊娠および授乳期女性に対するメチルフェニデート処方数を特定するデータが必要である。
- メチルフェニデート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、心血管疾患感受性が特に高いアフリカ系アメリカ人等、亜集団における人種差を考慮する必要がある。

5.5.3 必要とされる重要ではないデータ

以下の必要とされるデータは、リスク評価には重要ではないものの、概して有益であろう：

- 他の刺激薬に対するメチルフェニデート関連の感作に関するデータが必要である。
- メチルフェニデートを代謝する特異的エステラーゼ類を同定する試験が必要である。
- 個体発生および多型性のエステラーゼ活性ならびにメチルフェニデートの有効性および毒性に影響を及ぼす可能性のある他の要因（例えば、受容体活性）への影響に関する情報が必要である。