

ビバンセカプセル 20mg, 同 30mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.4 非臨床試験の概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表	4
2.4 非臨床試験の概括評価	6
2.4.1 非臨床試験計画概略	6
2.4.2 薬理試験	7
2.4.2.1 効力を裏付ける試験	7
2.4.2.2 副次的薬理試験	11
2.4.2.3 安全性薬理試験	12
2.4.2.3.1 中枢神経系に及ぼす影響	12
2.4.2.3.2 心血管系に及ぼす影響	13
2.4.2.3.3 呼吸系に及ぼす影響	14
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験	15
2.4.3 薬物動態試験	15
2.4.3.1 吸収	15
2.4.3.2 分布	17
2.4.3.3 代謝	18
2.4.3.4 排泄	23
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用	24
2.4.3.6 その他の薬物動態試験	26
2.4.4 毒性試験	26
2.4.4.1 単回投与毒性試験	26
2.4.4.2 反復投与毒性試験	27
2.4.4.3 遺伝毒性試験	30
2.4.4.4 がん原性試験	31
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 (幼若毒性試験を含む)	32
2.4.4.6 局所刺激性試験	36
2.4.4.7 その他の毒性試験	36
2.4.5 総括及び結論	39
2.4.5.1 本薬の中枢薬理作用	39
2.4.5.2 安全性薬理試験	41
2.4.5.2.1 本薬の安全性薬理試験	41
2.4.5.2.2 結論	41
2.4.5.3 薬物動態試験	41
2.4.5.3.1 体内動態	41
2.4.5.3.2 代謝	43
2.4.5.3.3 薬物相互作用	43
2.4.5.4 毒性	45

2.4.5.4.1 単回及び反復経口投与毒性試験の総括	45
2.4.5.4.2 反復経口投与毒性試験における無毒性量について	46
2.4.5.4.3 遺伝毒性	48
2.4.5.4.4 生殖発生毒性及び幼若毒性	48
2.4.5.4.5 がん原性	50
2.4.5.4.6 依存性	51
2.4.5.4.7 光毒性	52
2.4.5.4.8 結論	52
2.4.6 参考文献一覧	52

2.4 略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥/多動性障害
AEBSF	4-(2-aminoethyl)benzene sulfonyl fluoride	
Alb	albumin	アルブミン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-12 (24) hr}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 (24) hours post-dose	時間 0 から投与後 12 (24) 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time point of the dosing interval	時間 0 から投与間隔までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DAT	dopamine reuptake transporter	ドパミントランスポーター
DOPAC	3,4-dihydroxyphenylacetic acid	3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸
BID	twice daily	1 日 2 回
FOB	functional observation battery	機能観察総合評価法
fu	unbound fraction in plasma	血漿中非結合率
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HGB	hemoglobin concentration	ヘモグロビン濃度
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid	5-ヒドロキシインドール酢酸
5-HT	serotonin	セロトニン
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IP	inorganic phosphate	無機リン
IR-	immediate release type	即放型
Ki	inhibition constant	阻害定数

略号	英語	日本語
MAO	monoamine oxygenase	モノアミン酸化酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion	
NET	noradrenaline reuptake transporter	ノルアドレナリントランスポーター
NTP	National Toxicology Program	米国国家毒性プログラム
NTCP	sodium/taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウム/タウロコール酸共輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
6-OHDA	6-hydroxydopamine	6-ヒドロキシドパミン
P_{app}	apparent permeability	見かけの膜透過係数
PEPT	peptide transporter	ペプチドトランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
S9 mix	metabolic activation system	代謝活性化系
SH	spontaneously hypertensive	自然発症高血圧
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TG	triglyceride	トリグリセリド
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ビバンセカプセルは、注意欠陥/多動性障害 (ADHD) 患者が 1 日 1 回服用する治療薬として Shire AG (以下、Shire 社) によって開発され (開発コード: SPD-489 又は NPR-104), 20 年, 塩野義製薬株式会社は、国内における ADHD 治療薬としての開発の権利を取得し、開発を開始した (開発コード: S-877489).

ビバンセカプセルの新有効成分は、リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (以下、本薬) であり、リスデキサンフェタミンは、活性体である *d*-アンフェタミンとアミノ酸である L-リジンがアミド結合で共有結合したプロドラッグである (ビバンセカプセル 20 mg 及び同 30 mg は、それぞれ 20 及び 30 mg の本薬を含んでおり、*d*-アンフェタミン換算ではそれぞれ約 5.9 及び 8.9 mg である). 本薬の経口、腹腔内又は静脈内投与後、リスデキサンフェタミンは、*d*-アンフェタミンと L-リジンに加水分解される。*d*-アンフェタミンは、脳内に移行して、ノルアドレナリントランスポーター (NET) 及びドパミントランスポーター (DAT) の阻害作用並びに脳内におけるノルアドレナリン及びドパミンの放出促進により、シナプス間隙のノルアドレナリン及びドパミン濃度を増加させると考えられている [1,2]. リスデキサンフェタミン自身は、NET 及び DAT の阻害作用を示さず、薬理学的に不活性である。また、臨床予定最大投与量 (70 mg/日) の本薬に含まれる L-リジン量は 20 mg/日であり、小児及び成人における L-リジンの 1 日平均必要量 31 ~ 37 mg/kg [3] と比較すると、本薬の臨床予定投与量では毒性学的に問題を生じる量ではない。

アンフェタミンとしては、*dl*-アンフェタミンが肥満、ナルコレプシー、ADHD 等の治療のために、1930 年代から海外で臨床使用されており、薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的性質が知られている。海外での Shire 社による本薬の非臨床開発計画では、*d*-アンフェタミンの効果を考慮し、リスデキサンフェタミン自体の特徴を特定するために、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験、単回及び反復投与毒性試験 (6 ヶ月までのラット及び 28 日までのイヌ)、遺伝毒性試験、胚・胎児発生に関する試験、幼若ラット及びイヌを用いた毒性試験並びに依存性関連試験が実施されていた。新有効成分の申請に必要な毒性試験のうち、胚・胎児発生に関する試験以外の生殖発生毒性試験が実施されていないため、本申請では、Shire 社が Adderall® (米国で市販) を申請するために、その有効成分である混合アンフェタミン塩 [*dl*-アンフェタミン硫酸塩、*dl*-アンフェタミンアスパラギン酸塩、*d*-アンフェタミン硫酸塩及び *d*-アンフェタミンサッカラートのアンフェタミン換算としての等量混合物 (*d:l* = 3:1)] を用いて実施した受胎能及び初期胚発生に関する試験と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を参考資料として使用した。また、がん原性評価については、米国国家毒性プログラム (NTP) が *dl*-アンフェタミン硫酸塩を用いて実施したがん原性試験 [4] を文献として利用した。さらに、非臨床の申請データパッケージの充足性に関する独立行政法人医薬品医療機器総合機構の意見 (医薬品 相談回答, 20 年 月 日付) に基づいて、非げっ歯類における長期反復投与毒性試験として、イヌ 9 ヶ月反復経口投与毒性試験を追加実施した。

なお、ビバンセカプセルは、現在、米国、カナダ、オーストラリア及びブラジルで小児及び成人の ADHD の適応で承認されている。また、欧州経済領域の 12 か国でも、小児の ADHD の

適応で承認されている。このうち、デンマーク、イギリス及びスウェーデンでは、成人の ADHD の適応でも承認されている。さらに、スイス及びイスラエルで小児及び成人の ADHD の適応、メキシコで小児の ADHD の適応で、それぞれ承認されている。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

NET 及び DAT に対するリスデキサンフェタミンの結合親和性を明らかにするため、リスデキサンフェタミン塩酸塩（濃度：1 nmol/L～10 µmol/L）を用いて検討した。その結果、*d*-アンフェタミンの薬理作用発現に関与するターゲット分子である NET 及び DAT に対して、リスデキサンフェタミンは親和性を示さず、NET 及び DAT に対する直接作用がないことが示された。一方、*d*-アンフェタミンの結合親和性に関する文献 [5,6,7] は、*d*-アンフェタミンが NET 及び DAT に対する競合的基質であることを示している。これらの結果から、リスデキサンフェタミンは薬理的に不活性なプロドラッグであり、本薬の *in vivo* 作用は、活性体である *d*-アンフェタミンによって発揮され则认为られる [2.6.2.2.1 項参照]。

本薬が衝動的行動に対して改善効果を示すか否か、幼若ラットにおける T 字型迷路装置を用いた遅延価値割引課題によって検討した。雄性 Wistar 系幼若ラットに媒体、本薬 [投与量：4, 8 及び 16 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 1.2, 2.4 及び 4.7 mg/kg/日)] 又は *d*-アンフェタミン硫酸塩 [投与量：3 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算量：約 2.2 mg/kg)] を 2 日間反復経口投与した。衝動性の改善指標として、遅延大報酬ボックスの選択数を用い、薬物投与前日のセッションに対する薬物投与後のセッションにおける変化を比較した。その結果、本薬は全ての用量で大報酬選択数を増加させた (8 mg/kg 投与群は統計的に有意でなかったが、4 及び 16 mg/kg 投与群は有意であった)。同様に、*d*-アンフェタミン硫酸塩も 3 mg/kg の用量で平均大報酬選択数を有意に増加させた。本薬を投与したいずれの群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群でも、薬物投与翌日には大報酬選択数増加作用は消失していた。これらの結果は、本薬が、衝動的行動を減少させることを示しており、ADHD 患者の衝動性に対して治療効果があることを示唆している [2.6.2.2.2.1 項参照]。

自由行動下の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに媒体、本薬 [投与量：約 1.7, 5.1 及び 15.2 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算量：それぞれ 0.5, 1.5 及び 4.5 mg/kg)] 又はメチルフェニデート塩酸塩 (メチルフェニデート換算投与量：3, 10 及び 30 mg base/kg) を単回経口投与し、二重プローブ微小透析法を用いて、前頭前皮質及び線条体の細胞外モノアミン及びその代謝物濃度を測定すると共に、中枢刺激性の副作用の指標として自発運動量も測定した。自発運動量は、本薬約 1.7 及び 5.1 mg/kg 投与群ではわずかしき増加せず、本薬約 15.2 mg/kg 投与群では有意な増加が投与後 300 分まで持続的に観察され、メチルフェニデート塩酸塩 3 mg base/kg 投与群では増加せず、メチルフェニデート塩酸塩 10 mg base/kg 投与群では軽度増加し、メチルフェニデート塩酸塩 30 mg base/kg 投与群では投与直後から著しく増加した。したがって、本薬約 1.7 及び 5.1 mg/kg 並びにメチルフェニデート塩酸塩 3 及び 10 mg base/kg 単回経口投与は、中枢刺激性の副作用を示さないあるいは副作用が軽微な用量であると考えられ、本薬約 15.2 mg/kg 及びメチルフェニデート塩酸塩 30 mg base/kg 単回経口投与は、中枢刺激性の副作用を示す用量であると考えられ

る。前頭前皮質の細胞外ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニン (5-HT)、3,4-ヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC)、ホモバニリン酸 (HVA) 及び 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) 濃度に及ぼす本薬約 1.7 及び 5.1 mg/kg 単回経口投与の影響を検討した。その結果、細胞外ドパミン及びノルアドレナリン濃度は、それぞれ最大でベースライン値に対して約 200%及び約 300%にまで増加した。細胞外 5-HT 濃度は、散発的に有意に増加した。細胞外 DOPAC 濃度は、細胞外ドパミン濃度の増加に伴って減少したが、細胞外 HVA 及び 5-HIAA 濃度は変化しなかった。線条体の細胞外モノアミン濃度に及ぼす本薬約 1.7 及び 5.1 mg/kg 単回経口投与の影響を検討した。その結果、細胞外ドパミン濃度は、それぞれ最大でベースライン値に対して 156%及び 214%にまで増加した。細胞外 DOPAC 及び HVA 濃度は、細胞外ドパミン濃度の増加に伴って減少した。細胞外 5-HT 及び 5-HIAA 濃度は、約 1.7 mg/kg 単回経口投与では有意に変化しなかった。一方、約 5.1 mg/kg 単回経口投与では、細胞外 5-HT 濃度は有意に増加したが、細胞外 5-HIAA 濃度は変化しなかった。これらの結果から、本薬約 1.7 及び 5.1 mg/kg 単回経口投与は、中枢刺激性の副作用の指標である自発運動量をわずかしき増加させず、前頭前皮質でのドパミン系及びノルアドレナリン系の機能並びに線条体でのドパミン系の機能を増強させることが示され、これらのモノアミン機能増強が本薬の ADHD に対する治療効果に寄与すると考えられる。中枢刺激性の副作用を示さないあるいは副作用が軽微な用量である本薬約 1.7 及び 5.1 mg/kg 単回経口投与とメチルフェニデート塩酸塩 3 及び 10 mg base/kg 単回経口投与との間に、いくつかの相違点が認められた。本薬は、前頭前皮質の細胞外ドパミン、ノルアドレナリン及び 5-HT 濃度並びに線条体の細胞外ドパミン及び 5-HT 濃度を増加させたのに対して、メチルフェニデート塩酸塩は、前頭前皮質の細胞外ドパミン及びノルアドレナリン濃度並びに線条体の細胞外ドパミン濃度のみを増加させ、前頭前皮質及び線条体の細胞外 5-HT 濃度を増加させなかった。また、本薬は、線条体の細胞外ドパミン濃度を増加させる一方で、その主要かつ最終代謝産物である細胞外 HVA 濃度を減少させたのに対して、メチルフェニデート塩酸塩は、線条体の細胞外ドパミン及び HVA 濃度の両方を増加させた。本薬は、いずれの用量でも前頭前皮質の細胞外ドパミン、ノルアドレナリン及び 5-HT 濃度を同程度に増加させた。一方、メチルフェニデート塩酸塩は、3 mg base/kg で細胞外ドパミン濃度のみを有意に増加させ、10 mg base/kg では細胞外ドパミン及びノルアドレナリン濃度を有意に増加させたが、細胞外ドパミン濃度より細胞外ノルアドレナリン濃度の方が高いという用量により異なる細胞外モノアミン増加作用を示した。前頭前皮質の細胞外モノアミン濃度に及ぼす本薬約 15.2 mg/kg 単回経口投与の影響を検討した。その結果、細胞外ドパミン及びノルアドレナリン濃度は、それぞれ最大でベースライン値に対して 296%及び 529%にまで増加した。細胞外 5-HT 濃度は一過性に増加したが、細胞外 DOPAC、HVA 及び 5-HIAA 濃度は変化しなかった。線条体の細胞外モノアミン濃度に及ぼす本薬約 15.2 mg/kg 単回経口投与の影響を検討した。その結果、細胞外ドパミン濃度は、最大でベースライン値に対して 364%にまで増加した。細胞外 DOPAC 及び HVA 濃度は減少し、細胞外 5-HT 濃度は増加したが、細胞外 5-HIAA 濃度は変化しなかった。中枢刺激性の副作用を示す用量である本薬約 15.2 mg/kg 及びメチルフェニデート塩酸塩 30 mg base/kg 単回経口投与時の線条体の細胞外ドパミン濃度と自発運動量の相関について解析した結果、本薬は、線条体の細胞外ドパミン濃度を最大でベースライン値に対して約 360%にまで増加させ、メチルフェニデート塩酸塩 (最大でベース

ライン値に対して約 240%にまで増加) より高い増加を示したにもかかわらず、中枢刺激性の副作用の指標とした自発運動量の増加はメチルフェニデート塩酸塩より軽度であることが示された。中枢刺激性の副作用の指標として、自発運動量以外を評価していないため、ヒトで発現する中枢刺激性の副作用すべてを考察することは困難だが、本薬は、ヒトにおいて、メチルフェニデート塩酸塩と同程度あるいはそれ以上の細胞外ドパミン濃度増加を示した場合でも、メチルフェニデート塩酸塩より覚醒レベルの増加、活動性亢進、不眠等の中枢刺激性の副作用を誘発しにくいことが期待される [2.6.2.2.2.2 項参照]。

自由行動下の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに本薬 [投与量: 約 5.1 及び 16.9 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算量: それぞれ 1.5 及び 5 mg/kg)] 又は *d*-アンフェタミン硫酸塩 [投与量: 約 2.0 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算量: 1.5 mg/kg)] を単回腹腔内投与し、自発運動量、線条体の細胞外ドパミン濃度並びに血漿中リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン濃度を経時的に測定した。本薬約 5.1 mg/kg 投与群は軽度な自発運動量増加作用 (投与後 90~120 分で最大) を示したが、*d*-アンフェタミン換算で等量の *d*-アンフェタミン硫酸塩約 2.0 mg/kg 投与群は本薬約 5.1 mg/kg 投与群と比べて大幅な自発運動量増加作用 (投与後 30 分で最大) を示し、*d*-アンフェタミン換算で約 3 倍量の本薬約 16.9 mg/kg 投与群は *d*-アンフェタミン硫酸塩約 2.0 mg/kg 投与群以上の自発運動量増加作用 (投与後 75 分で最大) を示した。線条体の細胞外ドパミン濃度は、*d*-アンフェタミン硫酸塩約 2.0 mg/kg 投与群では、急峻な増加を示し、投与後 30 分で最大 (ベースライン値に対して約 1300%) となった。一方、*d*-アンフェタミン換算で等量の本薬約 5.1 mg/kg 投与群では、緩やかな増加パターンを示し、投与後 75 分で最大 (ベースライン値に対して約 800%) となった。また、*d*-アンフェタミン換算で約 3 倍量の本薬約 16.9 mg/kg 投与群では、比較的緩やかな増加パターンを示し、投与後 60 分で最大 (ベースライン値に対して約 1600%) となった。本薬約 5.1 mg/kg 投与群の *d*-アンフェタミンの最高血漿中濃度 (C_{max}) は *d*-アンフェタミン換算で等量の *d*-アンフェタミン硫酸塩約 2.0 mg/kg 投与群の約 1/2 であり、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は *d*-アンフェタミン硫酸塩約 2.0 mg/kg 投与群より遅延した。一方、*d*-アンフェタミン換算で約 3 倍量の本薬約 16.9 mg/kg 投与群の *d*-アンフェタミンの C_{max} は、*d*-アンフェタミン硫酸塩約 2.0 mg/kg 投与群の約 1.5 倍であり、 T_{max} は本薬約 5.1 mg/kg 投与群より更に遅延した。なお、本薬約 5.1 及び 16.9 mg/kg 投与群のリスデキサンフェタミンの T_{max} における自発運動量や線条体の細胞外ドパミン濃度に変化は認められなかった。以上の結果をまとめると、*d*-アンフェタミン換算で等量 (1.5 mg/kg) の本薬約 5.1 mg/kg 及び *d*-アンフェタミン硫酸塩約 2.0 mg/kg 単回腹腔内投与を比較した場合、本薬は、自発運動量と線条体の細胞外ドパミン濃度との関係において、*d*-アンフェタミン硫酸塩とは異なる作用を示した。*d*-アンフェタミン硫酸塩は、自発運動量及び線条体の細胞外ドパミン濃度をいずれも急峻かつ大幅に増加させたが、本薬は、線条体の細胞外ドパミン濃度を大幅に増加させた場合でも、自発運動量の増加は *d*-アンフェタミン硫酸塩より軽度であった。本薬投与時の *d*-アンフェタミンは、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時より T_{max} が遅延し、 C_{max} が減少するといった薬物動態学的特徴を示す。本特徴が、ADHD 治療に寄与すると考えられる線条体の細胞外ドパミン濃度を増加させた場合でも、中枢刺激性の副作用の指標とした自発運動量の増加を軽減させ、本薬の両作用が発現し始める時間及び最大化する時間が *d*-アンフェタミン硫酸塩より遅いことの原因であると考えられる。したがって、本

薬は、ヒトにおいても、*d*-アンフェタミン硫酸塩より覚醒レベルの増加、活動性亢進、不眠等の中枢刺激性の副作用を誘発しにくいことが期待される [2.6.2.2.2.3 項参照]。

非臨床試験では、多動及び注意欠如に対する本薬の作用は検討していないが、本薬の活性体である *d*-アンフェタミンは多動、衝動性及び注意欠如に対して有効であることが公表文献で報告されている。自然発症高血圧 (SH) ラットは、多動性、衝動性、注意欠如など、ADHD に特徴的な行動異常のいくつかを示すため、ADHD モデル動物として利用されており [36]、Sagvolden らにより、SH ラットを用いた 2 選択レバー押し課題において、*d*-アンフェタミンが多動性及び注意持続時間の低下に対して有効であることが報告されている [37]。2 選択レバー押し課題において、評価中にレバーを押した回数を多動性の指標として、短い間隔 (<0.67 秒) で正解レバーを連続して押した回数を衝動性の指標として、正解レバーを押した割合を持続的注意の指標として用いた。媒体 (生理食塩液) 又は *d*-アンフェタミン硫酸塩 (*d*-アンフェタミン換算投与量 : 0.64, 1.27 及び 1.91 mg/kg) の腹腔内投与 30 分後から、90 分間各指標を測定した。SH ラット *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群では、用量依存的にレバー押し回数が抑制され、1.91 mg/kg 投与群のレバー押し回数は、正常対照群の WKY ラット媒体投与群と同程度にまで改善された。同様に、短い間隔で正解レバーを連続して押した回数に対しても、*d*-アンフェタミン硫酸塩は用量依存的に改善作用を示し、1.27 及び 1.91 mg/kg 投与群で有意な改善が認められた。また、正解レバーを押した割合に対しても、*d*-アンフェタミン硫酸塩は改善作用を示し、0.64 mg/kg 投与群でのみ有意な改善が認められた。

Caballero-Puntiverio らにより、マウスを用いた 5-選択反応時間課題においても、*d*-アンフェタミンが注意欠如に対して有効であることが報告されている [38]。5-選択反応時間課題を習得させた C57Bl/6J マウスに対し、視覚刺激が提示されている位置をタッチできた割合 (正解率) 及びランプが点灯している間に反応しなかった割合 (無反応率) を持続的注意の指標として、ランプが点灯している間に反応しなかったトライアル数も含めて、視覚刺激が提示されている位置をタッチできた割合 (平均スコア) を、正解率及び無反応率を含めた持続的注意の指標として、ランプが点灯していない時に反応した割合 (尚早反応率) を衝動性の指標としてクロスオーバー法により評価した。媒体 (生理食塩液) のみ又は *d*-アンフェタミン硫酸塩 (投与量 : 0.25, 0.5 及び 1 mg/kg) の腹腔内投与 30 分後から、60 分間各指標を測定した。正解率については、*d*-アンフェタミン硫酸塩の 0.5 mg/kg が注意機能の低い群の正解率を向上させた。また、*d*-アンフェタミン硫酸塩はより高用量の 1 mg/kg では注意機能の低い群の正解率に影響しなかった。一方、注意機能の高い群及び全ての個体を含んだ群に対しては、全ての投与量において、*d*-アンフェタミン硫酸塩は正解率に影響しなかった。衝動性については、衝動性の低い群及び全ての個体を含んだ群で、1 mg/kg の *d*-アンフェタミン硫酸塩は尚早反応率を上昇させた。衝動性の高い群においては、有意な作用ではなかったものの、0.5 mg/kg の *d*-アンフェタミン硫酸塩によって、生理食塩水投与群と比較して、尚早反応率が約半分になり、減少傾向にあった。

生後間もなく脳室に 6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) を投与したラットはドーパミン神経が破壊され、生後 3~4 週齢から多動を生じ、この多動が、ADHD 治療薬で抑制されることから、ADHD のモデル動物として利用されている [39]。Heffner らにより、6-OHDA 投与ラットの多動に対して *d*-アンフェタミンが有効であることが報告されている [40]。生後 3 日の雄性ラットの

脳室に 6-OHDA を投与したラットを用いた。媒体 (生理食塩液) 又は *d*-アンフェタミン硫酸塩 (*d*-アンフェタミン換算投与量 : 0.25, 0.5, 1, 2 及び 4 mg/kg) の腹腔内投与 30 分後から, 60 分間運動量を測定した。6-OHDA 投与ラットでは, 用量依存的に運動量を抑制し, 0.5 mg/kg 以上で統計学的に有意な作用が認められた。

これらの報告は, *d*-アンフェタミン硫酸塩がげっ歯類において多動, 衝動性及び注意欠如を改善することを示しており, ADHD 患者の多動, 衝動性及び注意欠如に対して治療効果があることを示唆している [2.6.2.2.2.4 項参照]。

非臨床試験では, モノアミン酸化酵素 (MAO)-A 及び MAO-B に対する *d*-アンフェタミンの作用は評価していないが, Robinson により, *d*-アンフェタミンが MAO に対して阻害作用を示すことが報告されている [41]。ラット肝臓から抽出した MAO 酵素標品と *d*-アンフェタミンを, インキュベートした後に, 基質を加え, MAO-A と MAO-B のそれぞれの酵素活性を測定した。*d*-アンフェタミンの MAO-A 及び MAO-B に対する K_i は, それぞれ 33.8 及び 161 $\mu\text{mol/L}$ であり, MAO-B と比較して MAO-A に対して強い作用を示した。これらの結果から, リスデキサンフェタミンの活性体である *d*-アンフェタミンは, MAO 阻害活性を有しており, MAO 阻害によるモノアミンの代謝阻害が ADHD に対する治療効果に寄与している可能性がある [2.6.2.2.2.5 項参照]。

非臨床試験では, *d*-アンフェタミン硫酸塩のモノアミン遊離作用を評価していないが, Heal らの総説では, *d*-アンフェタミンがラットの脳スライス及びシナプトソームからモノアミン遊離を促進することが報告されている [42]。遊離作用の評価方法は統一されておらず, その強さは用いる試料の種類, 試薬の濃度などの実験条件に影響されるため, 異なる文献の結果から, その強さを比較, 考察することはできないが, 著者は, 10 $\mu\text{mol/L}$ 以下で遊離作用が認められる場合に, 評価化合物が遊離作用を有すると判断している。Holmes らにより, ラット脳シナプトソームからのドパミン, ノルアドレナリン及び 5-HT 遊離に対する *d*-アンフェタミン硫酸塩の作用が検討されている [43]。線条体, 大脳皮質又は中脳から調製したシナプトソームを用い, *d*-アンフェタミン硫酸塩 ($[^3\text{H}]$ -ドパミン及び $[^3\text{H}]$ -5-HT : 10 $\mu\text{mol/L}$ ~1 mmol/L, $[^3\text{H}]$ -ノルアドレナリン : 100 nmol/L~1 mmol/L) を添加・反応させた後に放射活性量を測定し, 遊離作用を評価した。ドパミン, ノルアドレナリン及び 5-HT 遊離作用の 50%有効濃度は, それぞれ 11, 0.8 及び 28 $\mu\text{mol/L}$ であった。Rothman らによっても, 異なる方法で, ラット脳シナプトソームからのドパミン, ノルアドレナリン及び 5-HT 遊離に対する *d*-アンフェタミン硫酸塩の作用が検討されている [44]。尾状核もしくは全脳から小脳及び尾状核を除いた部分から調製したシナプトソームを用い, 遊離作用を評価した。ドパミン, ノルアドレナリン及び 5-HT 遊離作用の IC_{50} は, それぞれ 24.8, 7.07 及び 1765 nmol/L だった。これらの結果は, *d*-アンフェタミン硫酸塩がドパミン, ノルアドレナリン及び 5-HT の遊離作用を有していることを示しており, *d*-アンフェタミンを活性体とする本薬が, ドパミン, ノルアドレナリン及び 5-HT の遊離作用を有していることを示唆している [2.6.2.2.2.6 項参照]。

2.4.2.2 副次的薬理試験

各種哺乳動物由来の 62 種の受容体, トランスポーター, イオンチャネル, セカンドメッセン

ジャー、ステロイド、プロスタグランジン、成長因子及びホルモン、脳及び腸ペプチド並びに酵素に対するリスデキサンフェタミンの結合親和性について、リスデキサンフェタミン（塩は記載なし、濃度：10 $\mu\text{mol/L}$ ）を用いて検討した結果、50%を超える阻害作用は認められなかった。したがって、リスデキサンフェタミンは、これらの受容体、トランスポーター、イオンチャネル、酵素及びその他標的分子と直接的に相互作用して副作用を発現する可能性は低いと考えられる [2.6.2.3.1 項参照]。

非臨床試験では、各種標的分子に対する *d*-アンフェタミンの結合親和性は評価していないが、放射性リガンド標識法を用いた公表文献で、報告されている [45,46,47]。Kula らにより、ラット大脳皮質の 5-HT トランスポーター (SERT) に対する K_i が 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上であったと報告されている [45]。Toll らにより、ヒト D_1 受容体、ヒト D_2 受容体、ヒト D_3 受容体、ヒト 5-HT_{2A} 受容体、ラット 5-HT_{2C} 受容体及びマウスとラットのハイブリッド神経株に発現した 5-HT₃ 受容体に対する K_i が 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上、ヒト 5-HT_{1A} 受容体に対する K_i が 6606 nmol/L であったと報告されている [46]。U'prichard らにより、ラット α_1 受容体及び α_2 受容体に対する K_i が、それぞれ 10 及び 1.6 $\mu\text{mol/L}$ であったと報告されている [47]。日本人小児 ADHD 患者 (6～17 歳) における本薬最大投与量 (70 mg/日) 投与時の推定された *d*-アンフェタミンの C_{max} の最大値は 250 ng/mL (1.85 $\mu\text{mol/L}$) [2.7.2.3.3.1 項参照] であり、ヒト血漿タンパク結合率 16.2% [2.6.4.4.1.1 項参照] で補正した最大血漿中非結合型濃度は 209.5 ng/mL (1.55 $\mu\text{mol/L}$) である。したがって、*d*-アンフェタミンが α_2 受容体と直接的に相互作用する可能性はあるが、 α_2 受容体の生体内アゴニストであるノルアドレナリンの細胞外濃度は *d*-アンフェタミンにより上昇すること、ノルアドレナリンの α_2 受容体に対する K_i は 170 nmol/L [48] と、ノルアドレナリンの方が *d*-アンフェタミンより結合しやすいことから、*d*-アンフェタミンが α_2 受容体と直接的に相互作用する可能性は低いと考えられる。以上のことから、*d*-アンフェタミンが SERT, D_1 , D_2 , D_3 , 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, α_1 受容体及び α_2 受容体と直接的に相互作用して副作用を発現する可能性は低いと考えられる [2.6.2.3.2 項参照]。

2.4.2.3 安全性薬理試験

2.4.2.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

本薬の中枢神経系に及ぼす影響については、安全性薬理試験として独立した試験は実施していないが、本薬のラット単回経口投与毒性試験 [投与量：0.1, 1, 10, 60, 100 及び 1000 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.03, 0.3, 3.0, 17.8, 29.6 及び 296 mg/kg)] において、一般状態の評価を実施している。その結果、60 mg/kg 以上の投与群で活動性亢進、色素涙及び色素鼻汁が認められたが、投与 4 日目以降に一般状態に変化は認められなかった。なお、10 mg/kg 以下の投与群では、いずれの時点においても、一般状態に変化は認められなかった。以上の結果から、ラットへの単回経口投与により、本薬は 10 mg/kg までの用量で中枢神経系へ影響を及ぼさないが、60 mg/kg 以上の用量で中枢神経系に影響を及ぼすと判断した。また、本薬の幼若ラット 8 週間反復経口投与毒性試験 [投与量：0 (対照群), 4, 10 及び 40 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 1.2, 3.0 及び 11.8 mg/kg/日)] においては、一般状態観察、機能観察総合評価法 (FOB)、自発運動量検査、聴覚性驚愕反検査応及び水迷路試験を実施している。そ

の結果、一般状態観察においては、本薬を投与した全ての群の雌雄で活動性亢進が認められ、40 mg/kg/日投与群では、雌雄で常同行動が、雄で協調運動の低下、立毛、消瘦及び投与後の流涎も認められた。また、自発運動量検査において、40 mg/kg/日投与群の雄の生後 22 日又は生後 23 日及び雌雄の生後 59 日又は生後 60 日で自発運動量の低値が認められ、4 及び 10 mg/kg/日投与群の雌の生後 59 日又は生後 60 日でも低値が認められた。一方、FOB、聴覚性驚愕反応及び水迷路における評価では、本薬による影響は認められなかった。以上の結果から、幼若ラットへの 8 週間反復経口投与により、本薬は検討した最低用量である 4 mg/kg/日から中枢神経系へ影響を及ぼすと判断した [2.6.2.4.1 項参照]。

d-アンフェタミンの中枢神経系に及ぼす影響についての公表論文の内容を、以下に記載する。

Moscardo らは、*d*-アンフェタミン硫酸塩を雄性 Sprague-Dawley 系ラット及び雄性 ICR 系マウスにそれぞれ 20 及び 10 mg/kg の用量 (*d*-アンフェタミン換算量) で単回経口投与し、Irwin 法を基とした行動試験法によりで評価した [26]。ラットでは、投与後 1～4 時間に覚醒及び自発運動量の増加などの興奮作用が観察された。その他の所見として、観察者の指を近づけた時の反応、頭部接触時の反応、恐怖行動、驚愕反応及びテールピンチ時の反応の亢進が主に投与後 1 時間に観察された。また、投与後 2 及び 4 時間に常同行動が有意に観察された。さらに、投与後 1～4 時間に立毛が、投与後 2 時間に眼球突出や顕著な流涎などの自律神経系の作用が、それぞれ認められた。また、投与後 1～4 時間まで有意な体温の上昇が認められた。一方、マウスでは、*d*-アンフェタミンによる興奮作用は顕著に認められず、投与後 4 時間にわずかに自発運動量が増加したのみであった。ラットとは異なり、投与後 1 時間に有意な体温低下が観察された。マウスでは、ラットと異なり、*d*-アンフェタミンによる神経行動学的症状及び興奮作用は認められなかった。本報告では、この違いは *d*-アンフェタミンの薬理作用に対するマウスの感受性に起因すると推察している。Himmel らは、雌雄の新生児 (2 週齢)、雌雄の幼若 (4 週齢) 及び雄性成熟 (8～9 週齢) Wistar 系ラットに、*d*-アンフェタミンを 0.5 及び 5 mg/kg の用量で単回皮下投与し、中枢神経系機能に対する影響を評価した [27]。成熟ラットでは、用量依存的な一般症状に対する影響が観察された (無影響量: 0.5 mg/kg)。また、成熟ラットでは、*d*-アンフェタミン 5 mg/kg 投与群で、投与後 2 時間に振戦、歩行異常、姿勢異常、挙尾、常同行動、自発運動亢進、興奮症状、啼鳴、及び接触に対する防御又は攻撃反応が観察された。新生児及び幼若ラットでも、同様に一般症状に対する影響が観察された。また、幼若及び成熟ラットで、*d*-アンフェタミン 5 mg/kg 投与群で、一過性の体温上昇が認められが、新生児ラットでは体温に影響が認められなかった。Gauvin らは、雄性アカゲザルを用い、*d*-アンフェタミン塩酸塩を 3.2 mg/kg の用量 (投与量の基準は記載なし) で単回経口投与し FOB を実施した [28]。その結果、自発運動亢進、眼振、過活動及び拘束時の攻撃反応が認められた。Tontodonati らは、覚醒下の雄性ビーグルイヌに *d*-アンフェタミン硫酸塩を 0 (対照)、0.25、0.75 及び 1.5 mg/kg の用量 (投与量の基準は記載なし) で、少なくとも各 3 日間の投与間隔を設けて漸増単回経口投与し、活動量、一般状態及び体温を評価した [29]。その結果、過剰反応及び常同行動などの中枢興奮作用が用量依存的に認められた [2.6.2.4.1 項参照]。

2.4.2.3.2 心血管系に及ぼす影響

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) チャネルを発現させた HEK293 細胞に媒体、本薬 (リ

スデキサンフェタミン換算濃度: 50 µg/mL) 又は *d*-アンフェタミン硫酸塩 (*d*-アンフェタミン換算濃度: 5, 15 及び 50 µg/mL) を適用し, hERG チャネル電流 (テールピーク電流) の抑制率を算出した. その結果, 媒体群及び本薬 50 µg/mL 適用群における hERG チャネル電流抑制率は, それぞれ 18.3% 及び 8.3% であり, 本薬は有意な抑制を示さなかった. 一方, *d*-アンフェタミン硫酸塩 5, 15 及び 50 µg/mL 適用群における hERG チャネル電流抑制率は, それぞれ 16.3%, 28.4% 及び 47.7% であり, 50 µg/mL 適用群において有意な抑制が認められたが, 電流抑制率は 50% に達しておらず, これらの結果から推定された 25% 阻害濃度は 31 µg/mL であった [2.6.2.4.2.1 項参照].

麻酔した絶食下の雌雄ビーグルイヌに媒体並びに本薬 0.5, 1 及び 5 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算量: それぞれ約 0.15, 0.30 及び 1.48 mg/kg) の順に, 30 分間隔で漸増単回静脈内投与した. 別の麻酔した絶食下の雌雄ビーグルイヌに媒体並びに *d*-アンフェタミン硫酸塩 0.202, 0.404 及び 2.02 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算量: 約 0.15, 0.30 及び 1.48 mg/kg) を同様に投与した. 血圧 (収縮期, 拡張期及び平均血圧), 心拍数, 心拍出量, 左心室圧, 左心室拡張末期圧, 左心室圧最大立ち上がり速度を測定し, 心電図も観察した. 本薬 0.5 mg/kg 投与により, 血圧, 心拍出量, 左心室圧及び左心室圧最大立ち上がり速度は増加し, 心拍数は減少した. 本薬 1 mg/kg 投与により, 血圧, 心拍数, 心拍出量, 左心室圧, 左心室拡張末期圧及び左心室圧最大立ち上がり速度が増加した. 本薬 5 mg/kg 投与により, 血圧, 心拍数, 左心室圧及び左心室圧最大立ち上がり速度は増加し, 心拍出量及び左心室拡張末期圧は減少した. これらの変化は投与後約 15 ~ 25 分から認められ, 投与後 30 分の心電図では洞頻脈が観察された. 一方, *d*-アンフェタミン硫酸塩の場合は, いずれの用量においても, 血圧, 心拍数, 心拍出量及び左心室圧が増加し, 0.202 mg/kg 投与により, 左心室圧最大立ち上がり速度も増加した. また, いずれの用量においても, 左心室拡張末期圧は, 投与直後から増加したが, 投与後 8~15 分より減少を示した. 心電図では, 雌 1 例で, *d*-アンフェタミン硫酸塩 0.202 mg/kg 投与終了直後に心室性期外収縮が観察され, 0.404 mg/kg 投与後 30 分及び 2.02 mg/kg 投与終了直後には洞頻脈が観察された. 本薬静脈内投与による麻酔イヌの心血管系パラメータに対する作用のうち, 心拍数は, 本薬 0.5 mg/kg 投与時には減少した (血圧上昇が生じた際の反射機能と推測) が, 1 及び 5 mg/kg 投与時には, *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時と同じく増加した. その他の心血管系パラメータについては, *d*-アンフェタミン換算で等量の *d*-アンフェタミン硫酸塩静脈内投与による作用と類似していたが, その作用は軽度であり, 緩やかに発現した [2.6.2.4.2.2 項参照].

d-アンフェタミンの心血管に及ぼす影響についての公表論文の内容を記載する. Tontodonati らは, 覚醒下の雄性ビーグルイヌに *d*-アンフェタミン硫酸塩を 0 (対照), 0.25, 0.75 及び 1.5 mg/kg の用量 (投与量の基準は記載なし) で, 少なくとも各 3 日間の投与間隔を設けて, 漸増単回経口投与し, 血圧, 心拍数, 心電図, 評価した [29]. その結果, *d*-アンフェタミン硫酸塩は, 用量依存的な血圧上昇を示すと共に, 心筋収縮性の指標となる QA 間隔を短縮させた. 心拍数の上昇は, 1.5 mg/kg 投与後のみで認められた [2.6.2.4.2.2 項参照].

2.4.2.3.3 呼吸系に及ぼす影響

麻酔した絶食下の雄性 Hartley 系モルモットに本薬を 0 (対照群), 1, 5 及び 7.5 mg/kg (*d*-アン

フェタミン換算量：それぞれ約 0.3, 1.5 及び 2.2 mg/kg) の用量で 30 秒から 1 分以内の低速で単回静脈内投与し、食道内圧を測定すると共に、投与前及び投与後 5 分までは 1 分毎、以降投与後 30 分までは 5 分毎の呼吸数、1 回換気量、分時換気量、気道抵抗及び肺コンプライアンスを測定した。本薬 1 及び 5 mg/kg 投与群では、媒体対照群と比較して、各呼吸系パラメータに対する有意な影響は観察されなかったが、本薬 7.5 mg/kg 投与群では、投与後 20～25 分に分時換気量の有意な増加が認められた。また、本薬を投与した全ての群で、呼吸数及び分時換気量が、投与前値と比較して軽度かつ徐々に増加した。さらに、本薬 5 mg/kg 投与群では、投与後 2 及び 10 分においてのみ、1 回換気量も、投与前値と比較してわずかに増加した [2.6.2.4.3 項参照]。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験なし。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

主に小腸に存在するプロトン共輸送型のトランスポーターであるペプチドトランスポーター (PEPT) 1 は、ジペプチド及びトリペプチドだけでなく、分子内にペプチド構造を有する化合物の経口吸収に関与している [8]。リスデキサンフェタミンは分子内にペプチド構造を持つため、リスデキサンフェタミンが PEPT1 の基質であるか否かを検討した。Caco-2 細胞を用いて本薬 (濃度：10 $\mu\text{mol/L}$) の刷子縁膜側から基底側への見かけの膜透過係数 (P_{app}) を評価した。リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの P_{app} の和であるリスデキサンフェタミン関連輸送は、PEPT1 の典型的基質であるセファレキシンの P_{app} と同程度であった。また、PEPT1 の典型的基質であるグリシルザルコシンを本薬と共存させた結果、輸送が阻害され、リスデキサンフェタミン関連輸送が低下することが判明した。さらに、本薬 (濃度：10, 100 及び 1000 $\mu\text{mol/L}$) の輸送を評価した結果、リスデキサンフェタミンの輸送における飽和が確認された。別試験として、グリシルザルコシンの前処置により PEPT1 を過剰発現させた Caco-2 細胞を用いて、本薬 (濃度：10 $\mu\text{mol/L}$) の刷子縁膜側から基底側への P_{app} を評価した。リスデキサンフェタミン関連輸送は、PEPT1 を過剰発現させた Caco-2 細胞において、Caco-2 細胞に比べて 1.3 倍増加し、グリシルザルコシンを本薬と共存させた結果、輸送が阻害され、リスデキサンフェタミン関連輸送は減少することが判明した。以上の結果より、リスデキサンフェタミンは PEPT1 の基質であると結論した。また、本薬の経口吸収に PEPT1 が関与することが示唆された [2.6.4.3.1.1 項参照]。

絶食下の雌雄 Sprague-Dawley 系ラットに、 ^{14}C 標識した本薬を 10 mg/kg の用量で単回経口投与した。リスデキサンフェタミンの T_{max} は雌雄共に 0.5 時間と速やかに吸収され (C_{max} ：雄で 126 ng/mL, 雌で 243 ng/mL), その後、雄で 1.2 時間、雌で 0.9 時間の消失半減期 ($t_{1/2}$) で速やかに血漿から消失した。一方、*d*-アンフェタミンの T_{max} は雌雄共に 1 時間であり (C_{max} ：雄で 66.4 ng/mL, 雌で 145 ng/mL), $t_{1/2}$ は雄で 2.0 時間、雌で 4.1 時間であった。血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は、その上昇がリスデキサンフェタミンに比べて緩徐であり、持続性のある推移を示した。放射能の T_{max} は雄で 3 時間、雌で 1 時間であった [C_{max} (リスデキサンフェタミン換算濃度で表示、以下同様)：雄で 989 ng/mL, 雌で 1320 ng/mL]。血漿中放射能の消失はリスデキサン

フェタミン及び *d*-アンフェタミンの消失より遅いものの、投与後 48 時間の血漿中放射能濃度は検出限界未満であり、血漿中に放射能は残留しなかった。リスデキサンフェタミンのバイオアベイラビリティ (BA) は雄で 18%、雌で 23%と計算された [2.6.4.3.2.1 項参照]。

絶食下の雌雄 Sprague-Dawley 系ラットに ^{14}C 標識した本薬を 3 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。血漿中リスデキサンフェタミンは、雌雄共に速やかに消失し、個体差はあるものの、投与後 1 時間以降で定量下限未満となった。得られた血漿中濃度では消失相を評価できないと判断したため、 $t_{1/2}$ は算出しなかった。一方、*d*-アンフェタミンの $T_{\max}$ は雌雄共に 1 時間であり、雄では 1.6 時間、雌では 4.5 時間の $t_{1/2}$ で血漿から消失した。血漿中放射能の消失はリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの消失より遅いものの、投与後 48 時間の血漿中放射能濃度は検出限界未満であり、血漿中に放射能は残留しなかった [2.6.4.3.2.2 項参照]。

雄性 Sprague-Dawley 系ラット (食餌条件は記載なし) に本薬 [投与量：約 5.1, 10.2, 20.3, 40.6 及び 203.2 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ 1.5, 3, 6, 12 及び 60 mg/kg)] を単回経口投与した。本薬を単回経口投与した後のリスデキサンフェタミンの $T_{\max}$ は 0.25～3 時間であった。また、リスデキサンフェタミンの体内動態は非線形であることが示され、時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) は約 40.6 mg/kg までは用量比以上で上昇し、約 203.2 mg/kg では用量比以下で上昇した。本薬を単回経口投与した後の *d*-アンフェタミンの $T_{\max}$ は 1.5～5 時間であり、リスデキサンフェタミンの $T_{\max}$ (0.25～3 時間) より遅かった。また、*d*-アンフェタミンの体内動態は約 203.2 mg/kg までおおむね線形であると考えられる。雄性 Sprague-Dawley 系ラット (食餌条件は記載なし) に *d*-アンフェタミン硫酸塩 [投与量：約 2.0, 4.1, 8.2, 16.3 及び 81.6 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ 1.5, 3, 6, 12 及び 60 mg/kg)] を単回経口投与した。*d*-アンフェタミン硫酸塩を単回経口投与した後の *d*-アンフェタミンの $T_{\max}$ は 0.25～1.5 時間であり、本薬投与時の *d*-アンフェタミンの $T_{\max}$ (1.5～5 時間) より早く、 $T_{\max}$ の差は高投与量でより大きかった。また、*d*-アンフェタミンの体内動態は約 8.2 mg/kg までおおむね線形であり、それ以上の用量では $\text{AUC}_{0-\infty}$ が投与量比以上に上昇する傾向が認められた。*d*-アンフェタミンの $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、*d*-アンフェタミン換算投与量として 1.5～6 mg/kg (非臨床において衝動性改善作用が認められた薬効用量付近) では両化合物投与時で同程度の値を示したものの、それ以上の用量では *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて本薬投与時で低い値を示した。また、 $C_{\max}$ は、いずれの投与量においても *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて本薬投与時で低く、薬効用量では約 1/2、薬効用量以上では約 1/4～1/6 であった。これらの結果は、本薬投与時では、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の上昇が緩徐であることを示している [2.6.4.3.2.3 項参照]。

雄性 Sprague-Dawley 系ラット (食餌条件は記載なし) に本薬 [投与量：約 5.1 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：1.5 mg/kg)] 又は *d*-アンフェタミン硫酸塩 [投与量：約 2.0 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：1.5 mg/kg)] を単回静脈内投与した。本薬を単回静脈内投与した後の *d*-アンフェタミンの $T_{\max}$ は 0.5 時間であり、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時の $T_{\max}$ (0.083 時間) より遅かった。また、本薬を単回静脈内投与した後の *d*-アンフェタミンの $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び $C_{\max}$ は、*d*-アンフェタミン換算投与量として等量の *d*-アンフェタミン硫酸塩を単回静脈内投与した後の値に比べて、それぞれ約 1/2 及び 1/4 と低かった。これらの結果は、経口投与時と同様、本薬を静脈内投与し

た場合においても、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の上昇が緩徐であることを示している。さらに、本薬を単回静脈内投与した後の *d*-アンフェタミンの AUC_{0-inf} は、等量の本薬を単回経口投与した後の値に比べ小さかった [2.6.4.3.2.4 項参照]。

リスデキサンフェタミンの消化管吸収部位を検討するために、絶食下の雄性 Sprague-Dawley 系ラットを用いて、十二指腸、空腸、回腸又は結腸にループを作製し、本薬 (濃度: 0.125 mg/mL) をループ内に 90 分間灌流した。血漿中リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン濃度は、十二指腸、空腸及び回腸ではおおむね同程度であり、結腸では他の部位に比べて顕著に低かったことから、リスデキサンフェタミンは、主として十二指腸、空腸及び回腸から吸収されることが明らかとなった。ラットにおいて PEPT1 は、結腸では発現しておらず、十二指腸、空腸及び回腸の刷子縁膜上に高発現していることが報告されている [9] ことから、リスデキサンフェタミンの消化管透過性の部位差は、PEPT1 発現量の部位差に起因すると考えられる [2.6.4.3.2.5 項参照]。

絶食下の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに本薬を 10 mg/kg の用量で単回経口投与した。リスデキサンフェタミンは門脈及び循環血漿の両方で検出され、門脈及び循環血漿におけるリスデキサンフェタミンの T_{max} は共に投与後 0.17 時間であり、門脈血漿においては、リスデキサンフェタミンの C_{max} が *d*-アンフェタミンの C_{max} より高かった。したがって、リスデキサンフェタミンは未変化体のまま速やかに吸収されることが示唆された [2.6.4.3.2.6 項参照]。

絶食下の雄性ビーグルイヌに本薬を約 3.5 mg/kg (リスデキサンフェタミン換算値: 2 mg/kg) の用量で単回経口投与し、その 7 日後に本薬の生理食塩水溶液を約 3.5 mg/kg (リスデキサンフェタミン換算値: 2 mg/kg) の用量で 30 分かけて単回静脈内投与した。本薬単回静脈内投与試験において、リスデキサンフェタミンの全身クリアランスは 2090 mL/hr/kg であり、定常状態分布容積は総体液量 [49,50] に近い値を示した。本薬を単回経口投与した後のリスデキサンフェタミンの T_{max} 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 0.5 及び 0.39 時間であることから、イヌにおいても、リスデキサンフェタミンの吸収及び血漿からの消失は速やかであることが示された。一方、*d*-アンフェタミンの T_{max} 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 2 及び 3.48 時間であった。イヌにおいても、血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は、その上昇がリスデキサンフェタミンに比べて緩徐であり、持続性のある推移を示した。リスデキサンフェタミンの BA は 33% であるが、リスデキサンフェタミンが加水分解されて生成する *d*-アンフェタミンの AUC_{0-inf} が経口投与時と静脈内投与時で同程度であったことから、本薬を単回経口投与した後のリスデキサンフェタミンは、良好に吸収されることが考えられる [2.6.4.3.2.7 項参照]。

2.4.3.2 分布

ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿における 1 $\mu\text{mol/L}$ の ^3H 標識した *d*-アンフェタミン硫酸塩の *in vitro* タンパク結合率を平衡透析法により検討した結果、血漿タンパク結合率は、それぞれ 40.5%、31.0%、27.1% 及び 16.2% であった [10] [2.6.4.4.1.1 項参照]。

絶食下の Sprague-Dawley 系ラット (性別は記載なし) に本薬 [投与量: 約 5.1 及び 17 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値: 1.5 及び 5 mg/kg)] 又は *d*-アンフェタミン硫酸塩 [投与量: 約 2.0 及び 6.8 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値: 1.5 及び 5 mg/kg)] を単回経口投与し、リスデキサンフェ

タミン及び *d*-アンフェタミンの脳移行性を評価した。本薬投与時に、リスデキサンフェタミンは脳へ移行しなかったが、*d*-アンフェタミンは薬効標的部位である脳へ移行した。本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩単回経口投与後の脳及び血清中 *d*-アンフェタミン濃度は、いずれの化合物及び投与量においても、最初の採取時点である投与後 1 時間で最も高く、6 時間では 1/10 以下に低下したことから、*d*-アンフェタミンの脳への残留はないと推察された。いずれの化合物においても、投与量並びに試料採取時間に関わらず、*d*-アンフェタミンの脳/血清中濃度比は 4.5～9.6 であり、2 倍程度の変動範囲内にあった [2.6.4.4.2.1 項参照]。

絶食下の妊娠アルビノマウス (系統は記載なし) に ^{14}C 標識した *dl*-アンフェタミン硫酸塩を 22 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、放射能の組織移行性及び胎盤通過性を検討した [11]。単回静脈内投与後 1～5 分で血液中放射能レベルは急激に低下し、組織中放射能レベルは徐々に上昇した。投与後 5 分で高いレベルの放射能が検出されたのは、母動物の脳、腎臓、胃粘膜、肝臓、心筋、骨格筋及び唾液腺であり、胎盤及び胎児の放射能レベルは母動物の各組織に比べて低かった。投与後 5～30 分には多くの組織で放射能レベルは低下し、高いレベルの放射能が検出されたのは、母動物の脳、肝臓、唾液腺及び小腸であったが、これらの組織中放射能レベルも時間経過と共に低下した。また、投与後 12～24 時間では、母動物の肝臓及び小腸に低いレベルの放射能が検出されたが、胎盤及び胎児に放射能は検出されなかった。妊娠マウスに ^{14}C 標識した *dl*-アンフェタミン硫酸塩を静脈内投与した場合、いずれの組織にも放射能の残留はないことが示された。また、放射能は投与後胎盤を通過し胎児へ移行するものの、母動物に比べて胎児組織中放射能レベルは低いことが明らかとなった [2.6.4.4.2.2 項参照]。

2.4.3.3 代謝

本薬又は ^{14}C 標識した本薬 (濃度：12.5 及び 125 ng/mL) をプールしたヒト肝ミクロソームと NADPH 存在下、新鮮ヒト又はラット遊離肝細胞と、それぞれインキュベートし、リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの代謝物を検索した。いずれの条件においても、リスデキサンフェタミンの減少及び *d*-アンフェタミンの生成は認められず、代謝物も検出されなかったことから、リスデキサンフェタミンは、ヒト肝ミクロソーム並びに新鮮ヒト及びラット肝細胞において安定であることが示された [2.6.4.5.1.1 項参照]。

^{14}C 標識した *d*-アンフェタミン硫酸塩 (濃度：1 $\mu\text{mol/L}$) をラット、ウサギ、イヌ又はヒト肝細胞とインキュベートし、*d*-アンフェタミンの代謝物を検索した [12]。ラット肝細胞においては、試料中放射能の 25.0%が *d*-アンフェタミンであり、代謝物としては、4 位水酸化反応により生成する代謝物 (4-ヒドロキシアンフェタミン：46.9%) が、脱アミノ反応を経由して生成する代謝物 (安息香酸+馬尿酸：20.0%，フェニルアセトン：7.60%) よりも多く検出された。ウサギ肝細胞においては、試料中放射能の 2.60%が *d*-アンフェタミンであり、脱アミノ反応を経由して生成する代謝物 (安息香酸+馬尿酸：83.9%，フェニルアセトン：5.08%) が、4 位水酸化反応により生成する代謝物 (4-ヒドロキシアンフェタミン：8.03%) よりも多く検出された。イヌ肝細胞においては、試料中放射能の 69.0%が *d*-アンフェタミンであり、脱アミノ反応を経由して生成する代謝物 (安息香酸+馬尿酸：14.2%，フェニルアセトン：10.4%) が、4 位水酸化反応により生成する代謝物 (4-ヒドロキシアンフェタミン：6.40%) よりも多く検出された。ヒト肝

細胞においては、試料中放射能の 91.6%が *d*-アンフェタミンであり、ウサギ及びイヌと同様、脱アミノ反応を経由して生成する代謝物 (安息香酸+馬尿酸:4.10%, フェニルアセトン:3.73%) が、4 位水酸化反応により生成する代謝物 (4-ヒドロキシアンフェタミン: 0.66%) よりも多く検出された。以上の結果は、*d*-アンフェタミンの酸化代謝において、ラットでは 4 位水酸化反応が、ウサギ、イヌ及びヒトでは脱アミノ反応が、それぞれ主であることを示している [2.6.4.5.1.2 項参照]。

絶食下の雌雄 Sprague-Dawley 系ラット (無処置ラット又は頸静脈及び胆管カニューレションラット) に ^{14}C 標識した本薬を 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿、尿、胆汁及び糞中代謝物を検索した。無処置ラットの投与後 48 時間までの血漿を用いて代謝物を検索した。その結果、雌雄共に主要な代謝物として 4-ヒドロキシアンフェタミンのグルクロン酸抱合体 (推定) 及び *d*-アンフェタミンが検出され [血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 比 (放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィーで検出されたリスデキサンフェタミン及びその代謝物の AUC の和に対する各代謝物の AUC の割合):雄でそれぞれ 67.2%及び 18.3%, 雌でそれぞれ 61.1% 及び 37.0%], その和は 85%以上であった。なお、リスデキサンフェタミンも検出されたが、AUC 比は 2%未満であった。その他の代謝物として、雄性ラットでは *d*-アンフェタミンの芳香環部分の水酸化体 (推定, AUC 比: 14.2%) が検出されたが、雌性ラットでは検出されなかった。無処置ラットの投与後 0~24 時間の尿中代謝物を検索した。その結果、主要な代謝物として、4-ヒドロキシアンフェタミンのグルクロン酸抱合体 (推定) 及び *d*-アンフェタミンが検出された (それぞれ投与量の 29.8%及び 13.6%)。リスデキサンフェタミンは、投与量の 4.8%であった。さらに、4-ヒドロキシアンフェタミン (推定) が検出されたが、投与量の 4.6%であった。4-ヒドロキシリスデキサンフェタミン (推定) を含むその他の代謝物は全て投与量の 3%未満であった。無処置ラットの投与後 0~24 時間の糞中には、リスデキサンフェタミンは検出されなかった。糞中代謝物として 4-ヒドロキシアンフェタミン (推定) 及び *d*-アンフェタミンのみが検出された (それぞれ投与量の 1.4%及び 1.0%)。投与後 8 時間までに胆汁中に排泄されたリスデキサンフェタミンは、投与量の 0.5%であった。胆汁中の主要な代謝物として、アセチルアンフェタミンのグルクロン酸抱合体 (推定) 及び 4-ヒドロキシアンフェタミンのグルクロン酸抱合体 (推定) が検出された (それぞれ投与量の 2.0%及び 1.8%)。 *d*-アンフェタミンを含むその他の代謝物は全て投与量の 1%未満であった [2.6.4.5.2.1 項参照]。

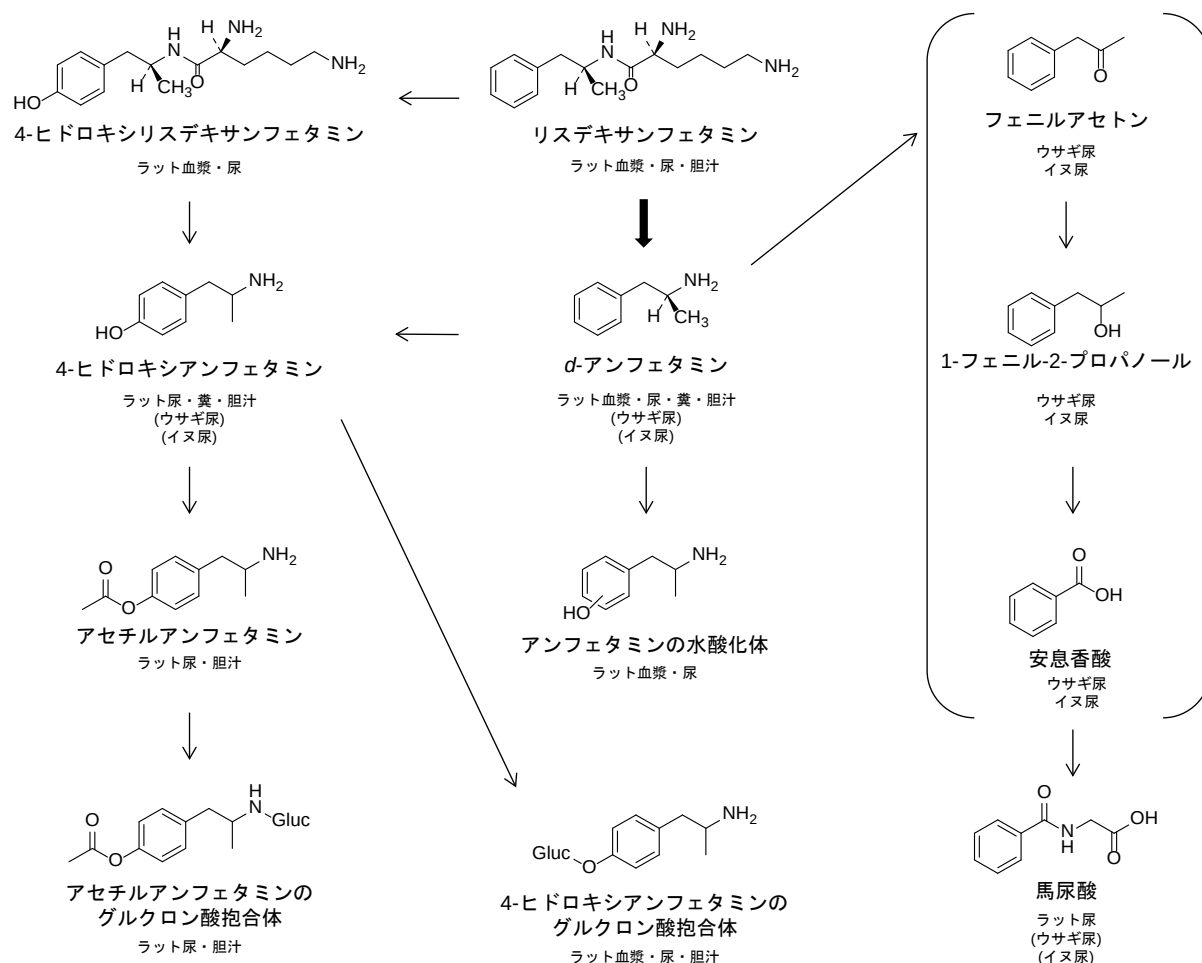
絶食下の雌雄 Sprague-Dawley 系ラット (頸静脈カニューレションラット又は頸静脈及び胆管カニューレションラット) に ^{14}C 標識した本薬を 3 mg/kg の用量で単回静脈内投与した後、血漿及び胆汁中代謝物を検索した。頸静脈カニューレションラットの投与後 48 時間までの血漿では、リスデキサンフェタミンの AUC 比は雄で 22.7%, 雌で 18.1%であったが、投与後 1 時間以降には検出されなかった。また、主要な代謝物として 4-ヒドロキシアンフェタミンのグルクロン酸抱合体 (推定) 及び *d*-アンフェタミンが検出され (AUC 比: 雄でそれぞれ 53.0%及び 16.7%, 雌でそれぞれ 41.0%及び 32.4%), その和は約 70%であった。4-ヒドロキシリスデキサンフェタミン (推定) を含むその他の代謝物の AUC 比はいずれも 5%未満であった。投与後 8 時間までに胆汁中に排泄されたリスデキサンフェタミンは、投与量の 0.1%であった。胆汁中の主な代謝物として、4-ヒドロキシアンフェタミンのグルクロン酸抱合体 (推定), *d*-アンフェタミン及びア

セチルアンフェタミンのグルクロン酸抱合体 (推定) が検出された (それぞれ投与量の 2.6%, 1.8%及び 1.8%). その他, 微量代謝物としてアセチルアンフェタミン (推定) が検出された (投与量の 0.3%) [2.6.4.5.2.2 項参照].

非絶食下の雌性 New Zealand White ウサギに ^{14}C 標識した *dl*-アンフェタミン硫酸塩を 10 mg/kg の用量で単回経口投与し, 尿中代謝物を検索した [13]. 投与後 0~24 時間の尿中放射能排泄率は 72%であり, 尿中には, 主として, 馬尿酸, 安息香酸及びフェニルアセトンが検出され (それぞれ投与量の 10%, 15%及び 22%), アンフェタミンは投与量の 3.5%であった. その他の代謝物としては, 4-ヒドロキシアンフェタミン及び 1-フェニル-2-プロパノールが検出された (それぞれ投与量の 6.2%及び 7.5%). 非絶食下の雌性 greyhound イヌに ^{14}C 標識した *dl*-アンフェタミン硫酸塩を 5 mg/kg の用量で単回腹腔内投与し, 尿中代謝物を検索した [13]. 投与後 0~24 時間の尿中放射能排泄率は 75%であり, 尿中には, 主として, アンフェタミン, 馬尿酸及び安息香酸が検出された (それぞれ投与量の 30%, 20%及び 8%). その他の代謝物としては, 4-ヒドロキシアンフェタミン, フェニルアセトン及び 1-フェニル-2-プロパノールが検出された (それぞれ投与量の 5.9%, 1.4%及び 1%) [2.6.4.5.2.3 項参照].

^{14}C 標識した本薬を投与したラット *in vivo* 代謝物を基に, リスデキサンフェタミンの代謝経路を推定した (図 2.4.3-1). また, ^{14}C 標識した *dl*-アンフェタミン硫酸塩を投与したウサギ及びイヌ *in vivo* 代謝物検索結果を加えて表示した [2.6.4.5.3 項参照].

図 2.4.3-1 リスデキサンフェタミンの推定代謝経路図



() 内に *dl*-アンフェタミンの推定代謝経路並びに *dl*-アンフェタミン及びその代謝物が認められた試料を示す。

本薬 [濃度: 約 1.7 µg/mL (リスデキサンフェタミン換算値: 1.0 µg/mL)] を雄性 Sprague-Dawley 系ラット及びヒトの血液、血漿又は組織 (肝臓、腎臓、小腸上部、小腸下部、大腸及び脾臓) ホモジネートとインキュベートし、リスデキサンフェタミンの安定性を評価した。ヒト血液、ヒト腎臓ホモジネート、ヒト肝臓ホモジネート、ラット血液及びラット肝臓ホモジネートにおいて、リスデキサンフェタミンはそれぞれ 1.5~1.7, 1.9~2.7, 8.1~11.2, 0.95 及び 2.5 時間の半減期で消失し、いずれの組織でも *d*-アンフェタミンの生成が認められた。一方、ヒト及びラット血漿並びにその他のヒト及びラット組織ホモジネートにおいては、リスデキサンフェタミンは安定であった。肝ミクロソームや肝細胞での安定性を考慮すると、ヒト及びラット肝臓ホモジネート並びにヒト腎臓ホモジネートにおけるリスデキサンフェタミンの加水分解は、これらの組織ホモジネート中に混在する血液によるものと推定される。また、本薬 (濃度: 1.0 µg/mL) を雄性 Sprague-Dawley 系ラット盲腸内容物又はヒト大腸内容物とインキュベートし、リスデキサンフェタミンの安定性を評価した。ラット盲腸内容物存在下ではリスデキサンフェタミンの消失及び *d*-アンフェタミンの生成が認められたが、ヒト大腸内容物存在下ではリスデキサンフェタミンは安定であった [2.6.4.5.4.1 項参照]。

本薬 (濃度 : 1.0 µg/mL) と 18 種の酵素 (リスデキサンフェタミンを加水分解する可能性がある Dipeptidyl peptidase IV, Cathepsin G, Elastase 等) をインキュベートし, リスデキサンフェタミンの安定性を評価した. リスデキサンフェタミンは, 検討したいずれの酵素によっても加水分解されないことが示された [2.6.4.5.4.2 項参照].

本薬 (濃度 : 200 µg/mL) を人工胃液, 人工腸液又はトリプシン含有リン酸カリウム水溶液 (濃度 : 100, 2000 及び 20000 units/mL) 中でインキュベートし, リスデキサンフェタミンの安定性を評価した. いずれの条件でも, リスデキサンフェタミンは安定であった [2.6.4.5.4.3 項参照].

リスデキサンフェタミンを加水分解するヒト血液画分を明らかにするため, 本薬 [濃度 : 約 1.7 µg/mL (リスデキサンフェタミン換算値 : 1.0 µg/mL)] を新鮮ヒト赤血球, 末梢血単核細胞 (単球及びリンパ球), 多形核細胞 (好酸球, 好中球及び好塩基球) 又は血小板とインキュベートした. リスデキサンフェタミンは, 赤血球においてのみ加水分解され, 0.87~1.10 時間の半減期で速やかに消失すると共に, *d*-アンフェタミンの生成が認められたが, その他の血液画分では安定であった. これらの結果より, ヒト血液中では, 赤血球においてリスデキサンフェタミンが *d*-アンフェタミンに加水分解されると考えられる. また, 血液から調製した赤血球画分を用いて, 希釈した赤血球画分 (赤血球画分含有率 : 90%, 75%, 50%, 33%, 25% 及び 10%), 溶血させた赤血球画分 (赤血球画分含有率 : 90%) 及び EDTA を添加した赤血球画分 (約 12.15 mg K₂EDTA/7 mL of blood) を作製し, 本薬 [濃度 : 約 1.7 µg/mL (リスデキサンフェタミン換算値 : 1.0 µg/mL)] をこれらの赤血球画分とインキュベートし, これらの赤血球画分における加水分解活性を評価した. 赤血球画分含有率低下に伴い, リスデキサンフェタミンの消失速度が低下し, ヒト血液におけるリスデキサンフェタミンの加水分解において, 赤血球の寄与が大きいことが示唆された. また, 溶血させた赤血球画分及び EDTA を添加した赤血球画分において, 加水分解活性がほぼ維持されることが確認された. さらに, 本薬 [約 1.7 µg/mL (リスデキサンフェタミン換算値 : 1.0 µg/mL)] を鎌状赤血球症患者の血液又は健常人の血液とインキュベートした結果, 鎌状赤血球症患者の血液は, 健常人の血液と同等の加水分解活性を有することが示された [2.6.4.5.4.4 項参照].

リスデキサンフェタミンを加水分解するヒト赤血球画分を明らかにするため, 本薬 [濃度 : 約 1.7 µg/mL (リスデキサンフェタミン換算値 : 1.0 µg/mL)] を新鮮ヒト血液から得られた全血, 血漿, 溶血させた赤血球, 赤血球膜又は赤血球可溶性画分とインキュベートした. 全血, 溶血させた赤血球及び赤血球可溶性画分では *d*-アンフェタミンの生成が認められたが, 血漿及び赤血球膜ではリスデキサンフェタミンは安定であったことから, 赤血球可溶性画分においてリスデキサンフェタミンが加水分解されることが示された. リスデキサンフェタミンの加水分解酵素を明らかにするため, 赤血球可溶性画分に各種酵素阻害剤 [カルボキシルエステラーゼ/アミダーゼ阻害剤, 不可逆的セリンプロテアーゼ阻害剤, 可逆的セリンプロテアーゼ阻害剤, システインプロテアーゼ阻害剤, 可逆的セリン/チオールプロテアーゼ阻害剤, アミノペプチダーゼ阻害剤及び EDTA] を添加し, 本薬 [濃度 : 約 1.7 µg/mL (リスデキサンフェタミン換算値 : 1.0 µg/mL)] とインキュベートした. アミノペプチダーゼ阻害剤 (bestatin), 不可逆的セリンプロテアーゼ阻害剤 [4-(2-aminoethyl)benzene sulfonyl fluoride (AEBSF)] 及び EDTA を添加した場合はリスデキサンフェタミンの加水分解が抑制されたが, その他の阻害剤はリスデキサンフェタ

ミンの加水分解に影響を及ぼさなかった。高濃度の AEBSF はセリンプロテアーゼだけでなくアミノペプチダーゼも阻害することが報告されており [14]、他のセリンプロテアーゼ阻害剤では加水分解が抑制されなかったことも併せて考えると、アミノペプチダーゼがリスデキサンフェタミンの加水分解に関与することが示唆された [2.6.4.5.4.5 項参照]。

本薬 [濃度：約 1.7 µg/mL (リスデキサンフェタミン換算値：1.0 µg/mL)] をアミノペプチダーゼ B (濃度：10.9, 34 及び 68 µg/mL) とインキュベートした。d-アンフェタミンの生成は確認できなかったことから、リスデキサンフェタミンはアミノペプチダーゼ B の基質ではないことが示唆された [2.6.4.5.4.6 項参照]。

ヒト CYP 発現酵素を用いた検討により、d-アンフェタミンの 4 位水酸化反応には CYP2D6 が関与することが確認された [15]。また、脱アミノ反応については、ウサギ肝ミクロソーム及びウサギ精製 CYP 酵素並びに各種 CYP 阻害剤を用いた検討から CYP2C3 が主に関与することが確認され [16]、ヒトにおいても脱アミノ反応には CYP2C 系酵素の関与の可能性が考えられている [15] [2.6.4.5.5 項参照]。

2.4.3.4 排泄

絶食下の無処置雌雄 Sprague-Dawley 系ラットに ^{14}C 標識した本薬を 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄並びに絶食下の頸静脈及び胆管カニューレーションを施した雌雄 Sprague-Dawley 系ラットに ^{14}C 標識した本薬を 10 mg/kg の用量で単回経口投与又は 3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの胆汁中放射能排泄について検討した。無処置ラットに単回経口投与した場合、累積尿中排泄率は雄で 77.3%、雌で 86.9%であり、累積糞中排泄率は雄で 10.9%、雌で 3.96%であった。頸静脈及び胆管カニューレーションを施したラットに単回経口投与した場合、投与後 48 時間までの累積胆汁中排泄率は、雄で 18.3%、雌で 7.24%であった。これらの結果から、 ^{14}C 標識した本薬の経口投与後に吸収された放射能は、主として尿に排泄され、その排泄は速やかであることが示された。また、頸静脈及び胆管カニューレーションを施したラットの胆汁中排泄率は無処置ラットの糞中排泄率と同等もしくはそれ以上の値を示していたため、糞中に排泄された放射能は胆汁を経由したものと考えられる。さらに、ラットにおける本薬 10 mg/kg の経口投与時の吸収は良好 (雄で 77.3%以上、雌で 86.9%以上) であると考えられる。一方、頸静脈及び胆管カニューレーションを施したラットに単回静脈内投与した場合、投与後 48 時間までの累積胆汁中排泄率は、雄で 14.1%、雌で 11.6%であった [2.6.4.6.1 項参照]。

非絶食下の雌性 New Zealand White ウサギに ^{14}C 標識した dl-アンフェタミン硫酸塩を 10 mg/kg の用量で単回経口投与又は非絶食下の雌性 greyhound イヌに ^{14}C 標識した dl-アンフェタミン硫酸塩を 5 mg/kg の用量で単回腹腔内投与したときの尿及び糞中放射能排泄について検討した [13]。ウサギ及びイヌにおける投与後 72 時間までの累積尿中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 86%及び 78%であった。一方、ウサギ及びイヌにおける投与後 72 時間までの累積糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 7.2%及び 0%であった。以上の結果より、ウサギに ^{14}C 標識した dl-アンフェタミン硫酸塩を経口投与又はイヌにおいて ^{14}C 標識した dl-アンフェタミン硫酸塩を腹腔内投与後に吸収された放射能は、主として尿に排泄されることが示された [2.6.4.6.2 項参照]。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

リスデキサンフェタミンのチトクローム P450 (CYP) 分子種に対する阻害能を検討するために、ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト肝 CYP 分子種 [CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4 (2 種の基質: テストステロン及びミダゾラム)] の酵素活性に対する本薬の濃度依存的 (濃度: CYP2C8 のみ 0.05~50 $\mu\text{mol/L}$, その他の分子種は 0.01~100 $\mu\text{mol/L}$) 及び時間依存的 (濃度: CYP2C8 のみ 0.05~50 $\mu\text{mol/L}$, その他の分子種は 1 $\mu\text{mol/L}$) な阻害作用を評価した。なお、時間依存的な阻害は、本薬とヒト肝ミクロソームのプレインキュベーションにより評価した。濃度依存的な阻害では、評価した全ての CYP 分子種に対するリスデキサンフェタミンの 50% 阻害濃度 (IC_{50}) は、評価した最高濃度を超えると判断した。また、時間依存的な阻害では、プレインキュベーションによる顕著な阻害率の増加がみられないため、リスデキサンフェタミンによる不可逆的な阻害はないと判断した [2.6.4.7.1.1 項参照]。

d-アンフェタミンの CYP 分子種に対する阻害能を検討するために、ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト肝 CYP 分子種 [CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4 (2 種の基質: テストステロン及びミダゾラム)] の酵素活性に対する d-アンフェタミン硫酸塩の濃度依存的 (濃度: CYP2C8 のみ 0.05~50 $\mu\text{mol/L}$, その他の分子種は 0.2~20 $\mu\text{mol/L}$) 及び時間依存的 (濃度: CYP2C8 のみ 0.05~50 $\mu\text{mol/L}$, その他の分子種は 20 $\mu\text{mol/L}$) な阻害作用を評価した。なお、時間依存的な阻害は、d-アンフェタミン硫酸塩とヒト肝ミクロソームのプレインキュベーションにより評価した。濃度依存的な阻害では、評価した全ての CYP 分子種に対する d-アンフェタミンの IC_{50} は評価した最高濃度を超えると判断した。また、時間依存的な阻害では、プレインキュベーションによる顕著な阻害率の増加がみられないため、d-アンフェタミンによる不可逆的な阻害はないと判断した。なお、CYP2B6 に対するアンフェタミン (dl 比及び塩は記載なし) の阻害作用を、リコンビナントヒト CYP2B6 を用いて検討した結果、30 $\mu\text{mol/L}$ における阻害率は 22% と文献報告されており [17], IC_{50} は 30 $\mu\text{mol/L}$ を超えると判断した [2.6.4.7.1.2 項参照]。

リスデキサンフェタミン及び d-アンフェタミンの CYP 誘導能を検討するために、本薬 (濃度: 1~100 $\mu\text{mol/L}$) 又は d-アンフェタミン硫酸塩 (濃度: 1~100 $\mu\text{mol/L}$) をヒト初代培養肝細胞に対して 72 時間曝露した後、CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性変動の程度を評価した。リスデキサンフェタミンは、CYP2B6 及び CYP3A4 に対しては誘導作用を示さなかったが、CYP1A2 に対しては評価した最高濃度で活性が上昇 (1.57~2.47 倍) した。しかしながら、リスデキサンフェタミンによる CYP1A2 活性上昇は、陽性対照による活性上昇の 2% 未満に過ぎなかった。また、d-アンフェタミンは、評価したいずれの分子種に対しても誘導作用を示さなかった [2.6.4.7.2.1 項参照]。

リスデキサンフェタミンが P 糖タンパク質 (P-gp) の基質であるか否かを検討するために、P-gp 発現 MDCKII 細胞を用いて、本薬 (濃度: 1, 10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を評価した。コントロール細胞 (MDCKII 細胞) の efflux ratio (刷子縁膜側から基底側への P_{app} に対する基底側から刷子縁膜側の P_{app} の比) に対する P-gp 発現細胞のリスデキサンフェタミンの efflux ratio の比 (net efflux ratio) が 0.641~1.41 であったことから、本邦の薬物相互作用ガイドライン (最終案) [18] の判断基準 (net efflux ratio > 2) に従って、リスデキサンフェタミンは P-gp の基質ではないと判定した。また、リスデキサンフェタミンの P-gp を介した輸送に対する阻害作用を検

討するために、Caco-2 細胞を用いて、P-gp の典型的基質の輸送に及ぼす本薬 (濃度 : 1, 3, 30, 100 及び 300 $\mu\text{mol/L}$) の影響を評価した. P-gp の典型的基質の Caco-2 細胞の刷子縁膜側から基底側と基底側から刷子縁膜側への efflux ratio は、本薬の存在下において、10.5~15.8 と濃度依存的に減少せず、リスデキサンフェタミン非存在下 (efflux ratio : 16.5) に比べても顕著な低下は認められなかったことから、リスデキサンフェタミンは、P-gp の阻害剤ではないと判定した [2.6.4.7.3.1 項参照].

d-アンフェタミンが P-gp の基質であるか否かを検討するために、P-gp 発現 MDCKII 細胞を用いて、d-アンフェタミン硫酸塩 (濃度 : 1, 10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を評価した. Net efflux ratio が 0.862~1.28 であったことから、d-アンフェタミンは P-gp の基質ではないと判定した. また、d-アンフェタミンの P-gp を介した輸送に対する阻害作用を検討するために、Caco-2 細胞を用いて、P-gp の典型的基質の輸送に及ぼす d-アンフェタミン硫酸塩 (濃度 : 1, 3, 30, 100 及び 300 $\mu\text{mol/L}$) の影響を評価した. P-gp の典型的基質の efflux ratio は、d-アンフェタミン硫酸塩の存在下において、10.5~13.5 と濃度依存的な減少は認められず、d-アンフェタミン非存在下 (efflux ratio 比 : 11.6) と同等であった. したがって、d-アンフェタミンは P-gp の阻害剤ではないと判定した [2.6.4.7.3.2 項参照].

リスデキサンフェタミンのヒトトランスポーター [有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1, OATP1B3, OATP2B1, 有機カチオントランスポーター (OCT) 1, OCT2, 有機アニオントランスポーターポリペプチド (OAT) 1, OAT3 及びナトリウム/タウロコール酸共輸送ポリペプチド (NTCP)] を介した輸送に対する阻害作用を検討するために、OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 又は NTCP 発現 CHO 細胞あるいは OATP2B1 発現 MDCKII 細胞を用いて、各トランスポーターの典型的基質の輸送に及ぼす本薬 (濃度 : 10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) の影響を評価した. 評価した最高濃度において、OATP1B1 では阻害効果が認められず、その他のトランスポーターにおいても 50%以上の阻害作用は認められなかったことから、評価した全てのトランスポーターに対するリスデキサンフェタミンの IC_{50} は評価した最高濃度を超えると判断した. リスデキサンフェタミンの PEPT1 及び PEPT2 を介した輸送に対する阻害作用を検討するために、ヒト PEPT1 及び PEPT2 発現 CHO 細胞を用いて、PEPT1 及び PEPT2 の典型的基質の輸送に及ぼす本薬 (濃度 : 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 及び 10000 $\mu\text{mol/L}$) の影響を評価した. リスデキサンフェタミンの PEPT1 及び PEPT2 を介した輸送に対する IC_{50} は、それぞれ 4134 及び 246 $\mu\text{mol/L}$ と算出された [2.6.4.7.4.1 項参照].

d-アンフェタミンがヒトトランスポーターの基質であるかを検討した文献を検索し、得られた情報を以下に示す. OCT2, OAT1, OAT3, multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞における d-アンフェタミン (濃度 : OCT2, MATE1 及び MATE2-K に対しては 1 $\mu\text{mol/L}$, OAT1 及び OAT3 に対しては記載なし、塩はいずれも記載なし) の細胞内取り込み量を評価した [51]. その結果、d-アンフェタミンは、OCT2, MATE1 及び MATE2-K の基質であるが、OAT1 及び OAT3 の基質ではないと判定した [2.6.4.7.4.2 項参照].

d-アンフェタミンのヒトトランスポーターを介した輸送に対する阻害作用を検討した文献を検索し、得られた情報を以下に示す. 乳がん耐性タンパク質 (BCRP) 発現 HEK293 細胞を用いて、BCRP の典型的基質の輸送に及ぼす d-アンフェタミン硫酸塩 (濃度 : 100 $\mu\text{mol/L}$) の影響を

評価した。その結果、*d*-アンフェタミンの阻害効果は認められず、 IC_{50} は100 $\mu\text{mol/L}$ を超えると判断した [19]。また、OCT2 発現 HEK293 細胞を用いて、OCT2 の典型的基質の輸送に及ぼす *d*-アンフェタミン (濃度：0.1～1000 $\mu\text{mol/L}$ 、塩は記載なし) の影響を評価した。その結果、OCT2による輸送に対する *d*-アンフェタミンの阻害定数 (K_i) は10.5 $\mu\text{mol/L}$ であった [20] さらに、OAT1, OAT3, MATE1 あるいは MATE2-K 発現 HEK293 細胞を用いて、これらのトランスポーターの典型的基質の輸送に及ぼす *d*-アンフェタミン (濃度：OAT1 及び OAT3 に対しては1 mmol/L, MATE1 及び MATE2-K に対しては記載なし、塩はいずれも記載なし) の影響を評価した [51]。その結果、OAT1 及び OAT3 の典型的基質の輸送に及ぼす *d*-アンフェタミンの阻害効果は認められず、 IC_{50} は1 mmol/Lを超えると判断した。一方、MATE1 及び MATE2-K による輸送に対する IC_{50} は、それぞれ94.0 及び158 $\mu\text{mol/L}$ であった [2.6.4.7.4.3 項参照]。

2.4.3.6 その他の薬物動態試験

該当する試験なし。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

雌雄 ICR 系マウスに本薬を200, 800, 1000, 1500 及び2000 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約59.2, 236.8, 296.0, 444.0 及び592.0 mg/kg)、追加試験として本薬を雄に100, 150 及び175 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約29.6, 44.4 及び51.8 mg/kg) 並びに雌に400 及び600 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約118.4 及び177.6 mg/kg) の用量で単回経口投与し、急性毒性を評価した。雄は150 mg/kg 以上の投与群で、雌は600 mg/kg 以上の投与群で、それぞれ死亡例が認められ、150 mg/kg 以上の投与群で活動性亢進、嗜眠、円背、立毛、攻撃性反応及び流涎が認められた。マウス単回経口投与毒性試験における本薬の概略の致死量は雄で150 mg/kg、雌で600 mg/kg と判断した [2.6.6.2.1 項参照]。

雌雄 Sprague-Dawley 系ラットに本薬を0.1, 1, 10, 60, 100 及び1000 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約0.03, 0.3, 3.0, 17.8, 29.6 及び296 mg/kg) の用量で単回経口投与し、急性毒性を評価した。1000 mg/kg 投与群の雌で死亡例が、雄で切迫殺例が、それぞれ発生した。60 mg/kg 以上の投与群で活動性亢進、色素涙及び色素鼻汁が認められ、100 mg/kg 投与群では糞量減少も、1000 mg/kg 投与群では糞なし、尿量減少及び皮膚病変も認められたが、投与4日目以降に一般状態に変化は認められなかった。10 mg/kg 以下の投与群では、いずれの時点においても、一般状態に変化は認められなかった。ラット単回経口投与毒性試験における本薬の概略の致死量は1000 mg/kg と判断した [2.6.6.2.2 項参照]。

雌雄ビーグルイヌに本薬を3, 10 及び18 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約0.9, 3.0 及び5.3 mg/kg) の用量で連日漸増経口投与し、5日間休薬した後に本薬24 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：約7.1 mg/kg) を単回経口投与し、急性毒性を評価した。試験期間中に死亡例は発生しなかった。一般状態観察において、10 mg/kg 投与後では活動性亢進、過度の流涎、不穏、常同行動及び眼球強膜血管の拡張が認められ、18 mg/kg 投与後では、これらに加えて、歩行異常及び異常姿勢が発現した。24 mg/kg 投与後では、全例で嘔吐も認められた。また、漸増投与

前までに数例で嗜眠又は軟便が認められた。全動物で体重減少及び散発的な摂食がみられ、摂餌量は 24 mg/kg 投与後が最も低値であった。血液学的検査、血液化学的検査及び肉眼検査において、本薬に起因した変化は認められなかった。イヌ用量漸増経口投与毒性試験における本薬の概略の致死量は 24 mg/kg を超える量と判断した [2.6.6.2.3 項参照]。

雌雄ビーグルイヌに本薬を 7 mg/dog [約 0.89 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値；約 0.3 mg/kg、平均体重 7.9 kg)] の用量又は *d*-アンフェタミン硫酸塩を 3 mg/dog [約 0.39 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値；約 0.3 mg/kg、平均体重 7.7 kg)] の用量で単回静脈内投与 (30 分間) し、急性毒性を評価した。試験期間中に死亡例は発生しなかった。本薬投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の全例で浅速呼吸が一過性に出現した。体重及び摂餌量に、本薬又は *d*-アンフェタミン硫酸塩に起因した変化は認められなかった。本薬と *d*-アンフェタミン換算で等量の *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時の症状や所見は同様であり、イヌ単回静脈内投与試験における本薬の概略の致死量は 7 mg/dog (約 0.89 mg/kg) を超える量と判断した [2.6.6.2.4 項参照]。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

雌雄 Sprague-Dawley 系ラットに本薬を 0 (対照群)、20、40 及び 80 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 5.9、11.8 及び 23.7 mg/kg/日) の用量又は *d*-アンフェタミン硫酸塩を 16 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：約 11.8 mg/kg/日) の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、毒性を評価すると共に、対照群、本薬 80 mg/kg/日投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群には回復性試験群を設け、毒性の回復性を評価した。トキシコキネティクス (TK) 用サテライト群における本薬 80 mg/kg/日投与群で切迫殺例が発生した。本薬あるいは *d*-アンフェタミン硫酸塩を投与した全ての群で活動性亢進、立毛又は跳び上がりが認められ、本薬 80 mg/kg/日投与群では自傷行動も認められた。本薬を投与した全ての群で眼周囲の黒色物が認められ、本薬 40 mg/kg/日以上投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群では被毛粗剛が、本薬 80 mg/kg/日投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群では削瘦が、さらに認められた。本薬 40 mg/kg/日以上投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群で体重増加量の減少が認められ、本薬 40 mg/kg/日投与群の雄及び本薬 80 mg/kg/日投与群の雌雄では投与期間終了時の体重が対照群と比較して低値を示した。本薬 80 mg/kg/日投与群の雄では、投与期間中の体重の影響を反映して、休薬期間の半ばまで体重の低値が継続したが、休薬期間終了時にはおおむね回復した。*d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の体重は、休薬期間終了時に対照群と比較して高値を示した。本薬 40 mg/kg/日以上投与群では、体重の変化とおおむね関連した摂餌量の変化が認められ、投与期間半ばまで低値を示したが、それ以降は増加方向に転じた。血液化学的検査において、本薬 40 mg/kg/日以上投与群の雌雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の上昇が、同群の雌でグルコース (Glu) の増加が、本薬 80 mg/kg/日投与群の雌雄で尿素窒素の増加が、それぞれ認められた。これらの変化は休薬により回復した。眼科学的検査、血液学的検査、剖検時の肉眼検査及び病理組織学的検査において、本薬又は *d*-アンフェタミン硫酸塩に起因した変化は認められなかった。*d*-アンフェタミン換算で等量の本薬と *d*-アンフェタミン硫酸塩の毒性はおおむね同等であり、本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のラット 28 日間反復経口投与毒性試験における本薬の無毒性量は 20 mg/kg/日であると判断した [2.6.6.3.1 項参照]。

雌雄 Sprague-Dawley 系ラットに本薬を 0 (対照群), 20 及び 40 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値:それぞれ約 5.9 及び 11.8 mg/kg/日) の用量又は *d*-アンフェタミン硫酸塩を 8 及び 16 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値:それぞれ約 5.9 及び 11.8 mg/kg/日) の用量で 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与し, 毒性を評価すると共に, 各群に回復性試験群を設け, 毒性の回復性を評価した. 全群で死亡又は切迫殺例が発生し, ほとんどの動物の死因は投与過誤など偶発的なものであったが, 3 例では活動性亢進による二次的な変化 (切歯破折, 口吻部の赤色汚染又は出血) が死因に寄与したと考えられる. 本薬あるいは *d*-アンフェタミン硫酸塩を投与した全ての群で, 活動性亢進が認められ, 流涎, 口周囲の泡, 切歯破折及び吻部の赤色汚染並びに外傷 (鼻, 吻部) も認められたが, これらの所見は休薬により消失した. 本薬 40 mg/kg/日投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩 16 mg/kg/日投与群の雄で, 投与期間の前半に摂餌量の減少が認められたが, 本薬あるいは *d*-アンフェタミン硫酸塩を投与した全ての群の雌の摂餌量は投与 1 週目のみ一過性に減少し, 以降は増加に転じた. 体重は, 本薬あるいは *d*-アンフェタミン硫酸塩を投与した全ての群で低値を示し, 体重増加量は, 休薬により回復したが, 休薬期間終了時の体重は, 本薬あるいは *d*-アンフェタミン硫酸塩を投与した全ての群の雄で対照群と比較して低かった. 血液学的及び血液化学的検査では, 本薬あるいは *d*-アンフェタミン硫酸塩を投与した全ての群の雌雄で平均血小板容積及びヘモグロビン濃度 (HGB) の増加, 総コレステロール, トリグリセリド (TG), Glu, アルブミン (Alb) 及びグロブリンの減少並びに無機リン (IP) 濃度の増加, *d*-アンフェタミン硫酸塩 16 mg/kg/日投与群の雄で血小板数 (PLT) の増加, 本薬 40 mg/kg/日投与群の雌及び *d*-アンフェタミン硫酸塩を投与した全ての群の雌で白血球数 (WBC) の増加などの軽微な変化が認められ, これらの変化は休薬により回復した. 眼科学的検査, 尿検査, 肉眼検査及び病理組織学的検査において, 本薬又は *d*-アンフェタミン硫酸塩に起因した変化は認められなかった. 本薬による肝細胞の増殖活性について, 細胞増殖のマーカーである Ki-67 を指標として免疫組織化学的に評価した. その結果, 対照群と差は認められなかった. 本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験における本薬の無毒性量は求められなかったが, *d*-アンフェタミン換算で等量の本薬と *d*-アンフェタミン硫酸塩の毒性はおおむね同等であると判断した [2.6.6.3.2 項参照].

雌雄ビーグルイヌに本薬を 0 (対照群), 3, 10→6 及び 15→12 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値:それぞれ約 0.9, 3.0→1.8 及び 4.4→3.6 mg/kg/日) の用量又は *d*-アンフェタミン硫酸塩を 4→2.4 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値:約 2.9→1.8 mg/kg/日) の用量 [一般状態の悪化が認められたため, 雌は投与 2 日目以降, 雄は投与 3 日目以降, 本薬の中及び高用量並びに *d*-アンフェタミン硫酸塩の投与量をそれぞれ減量して投与を継続した] で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し, 毒性を評価すると共に, 対照群, 本薬 15→12 mg/kg/日投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群には回復性試験群を設け, 毒性の回復性を評価した. 死亡及び切迫殺例は発生しなかった. 本薬を投与した全ての群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群で, 活動性亢進, 不穏, 舌なめずり, 緩慢な歩行, 浅速呼吸, 頭を振る動作, 頭部の擦り傷並びに腫張又は痂皮形成が認められた. 本薬 10→6 mg/kg/日以上投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群で歩行異常, 異常姿勢, 口渇, 流涎, 半眼, 緑色眼脂及び翌日の投与前 (投与 9 日目以降) に活動性低下が認められ, 本薬 15→12 mg/kg/日投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群では旋回, 嘔吐及び削瘦

も認められた。これらの所見のほとんどは休薬により消失したが、活動性低下、消瘦又は嘔吐は休薬期間中にも認められた。本薬 10→6 mg/kg/日以上との投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群で、投与 11 日目まで摂餌量の減少が認められたが、投与 12 日目以降、本薬を投与した全ての群の摂餌量は対照群と比較して差が認められなかった。本薬を投与した全ての群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の体重は対照群と比較して低値を示し、投与期間終了時に本薬 10→6 mg/kg/日以上との投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の体重は対照群と比較して統計学的に有意な差が認められたが、3 mg/kg/日投与群の体重は有意な差が認められなかった。本薬 10→6 mg/kg/日以上との投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の体重は、休薬により回復し、対照群と比較して有意な差は認められなくなったが、依然として低値傾向を示した。眼科学的検査、心電図検査、血液学及び血液化学的検査、器官重量、肉眼検査並びに病理組織学的検査において、本薬又は *d*-アンフェタミン硫酸塩に起因した変化は認められなかった。*d*-アンフェタミン換算で等量の本薬と *d*-アンフェタミン硫酸塩の毒性はおおむね同等であり、本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のイヌ 28 日間反復経口投与毒性試験における本薬の無毒性量は 3 mg/kg/日であると判断した [2.6.6.3.3 項参照]。

雌雄ビーグルイヌに本薬を 0 (対照群)、1、3 及び 10 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.3、0.9 及び 3.0 mg/kg/日) の用量で、1 日 1 回反復経口投与し、毒性を評価すると共に、対照群及び本薬 10 mg/kg/日投与群には回復性試験群を設けた。10 mg/kg/日投与群では、活動性亢進、継続的な緩慢な歩行、跳び上がり、皮温上昇、不休及び異常発声が持続した後、強膜充血、摂餌量の減少又は廃絶、活動性低下並びに脱水が認められ、3 mg/kg/日投与群でも、同様の常同行動、活動性亢進、脱水及び消瘦が認められた。本試験では、通常飼料で飼育していたが、3 mg/kg/日以上との投与群で投与継続に支障のある一般状態変化が認められたため、予定していた 39 週間の投与に耐容しないと判断し、10 mg/kg/日投与群は投与 8 日目に、3 mg/kg/日投与群は投与 19 日目に、1 mg/kg/日投与群及び対照群は投与 23 日目に、それぞれ投与を中止し、試験を途中中止した [2.6.6.3.4 項参照]。

給餌方法を変更した条件で本薬のイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験を再実施した。雌雄ビーグルイヌに本薬を 0 (対照群)、1、3 及び 8 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.3、0.9 及び 2.4 mg/kg/日) の用量で 1 日 1 回 39 週間反復経口投与し、毒性を評価すると共に、対照群及び 8 mg/kg/日投与群には回復性試験群を設け、毒性の回復性を評価した。死亡及び切迫殺例は発生しなかった。本薬を投与した全ての群で、活動性亢進、常同行動及び浅速呼吸の全てあるいはいずれかが認められた。これらの一般状態変化は、8 mg/kg/日投与群では程度が強く、発現時間も長かったが、翌朝の投与前には活動性低下を除き一般状態所見は消失した。3 mg/kg/日以上との投与群で体重減少が認められたが、特別餌 (試験前から回復期間終了時まで通常飼料に特別飼料を混合し、高用量群のみ投与 4 日目以降に別製品の特別飼料をさらに追加) の給餌により食欲及び体重は維持された。心電図検査においては、投与 13 又は 39 週目に、3 及び 8 mg/kg/日投与群で対照群と比較して統計学的に有意ではない心拍数の低下が認められ、1 及び 8 mg/kg/日投与群で PR 間隔又は PR/QT 間隔の延長が認められた。投与 39 週目に、8 mg/kg/日投与群では補正 QT 間隔 (QTc) の延長も認められたが、その程度は軽度であり、臨床的な意義はないと考えられる。また、1 mg/kg/日投与群では QTc の延長はなかった。血液学及び血液化

学的検査においては、3 mg/kg/日以上 of 投与群で HGB, HCT 及び網状赤血球数の減少並びに総タンパク及び Alb の減少が認められ、8 mg/kg/日投与群では RBC の減少も認められた。尿検査において、本薬投与群の雄で投与 39 週目に尿量の減少が認められた。眼科学的検査、器官重量、肉眼検査及び病理組織学的検査において、本薬に起因した変化は認められなかった。投与期間中に認められた変化は、いずれも休薬期間中に回復した。本薬 3 mg/kg/日以上 of 投与群で過度の体重減少が認められたため、本薬のイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量は 1 mg/kg/日であると判断した [2.6.6.3.5 項参照]。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

本薬の復帰突然変異誘発性を、ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) 並びに大腸菌 (WP2uvrA) の 5 菌株を用いて、代謝活性化系 (S9 mix) の有無の条件下でプレート法により評価した。本薬の 75, 200, 600, 1800 及び 5000 µg/プレートの用量で試験を実施した。その結果、全ての菌株において、S9 mix の有無にかかわらず、いずれの用量においても、本薬投与群の復帰変異コロニー数は、陰性対照群と同程度かそれ以下であり、復帰変異コロニー数の上昇を示さなかった。また、細菌の生育阻害及び析出物も、全ての試験条件において観察されなかった。本薬の細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性と判断した [2.6.6.4.1 項参照]。

本薬の遺伝子突然変異誘発性を、マウスリンパ腫由来 L5178Y/TK⁺ 培養細胞を用いて、S9 mix 非存在及び存在下での 4 時間処理及び S9 mix 非存在下での 24 時間連続処理条件で評価した。S9 mix 非存在下条件の 4 時間処理では本薬の 500, 750, 1000 及び 1500 µg/mL の用量で、S9 mix 存在下条件の 4 時間処理では、本薬の 500, 750, 1000, 1500 及び 2000 µg/mL の用量で、S9 mix 非存在下条件の 24 時間処理では本薬の 500, 600, 750, 1000 及び 1250 µg/mL の用量で試験を実施した。その結果、いずれの用量においても、陰性対照群と比較して遺伝子突然変異頻度の増加は認められなかった。しかしながら、S9 mix 存在下条件の 4 時間処理では、2000 µg/mL においても相対総増殖率が 20%を上回っていたため、追加確認試験を 1000~4600 µg/mL の用量で実施した。その結果、2500 µg/mL 群の相対総増殖率が 20%を下回り、1000, 1500, 2000, 2250 及び 2500 µg/mL の用量を評価対象としたが、いずれの用量においても、遺伝子突然変異頻度の増加は認められなかった。本薬のマウスリンフォーマ試験は陰性と判断した [2.6.6.4.2 項参照]。

本薬の *in vivo* 染色体異常誘発性を評価するために、ICR 系雄マウスに本薬を 0 (陰性対照群), 18.7, 37.5 及び 75 mg/kg (d-アンフェタミン換算値：それぞれ約 5.5, 11.1 及び 22.2 mg/kg), 雌マウスに 0 (陰性対照群), 50, 100 及び 200 mg/kg (d-アンフェタミン換算値：それぞれ 14.8, 29.6 及び 59.2 mg/kg) の用量で単回経口投与し、投与後 24 時間に大腿骨から骨髓を採取した。別途、雄マウスに本薬を 0 (陰性対照群) 及び 75 mg/kg, 雌マウスに 0 (陰性対照群) 及び 200 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 48 時間に大腿骨から骨髓を採取した。骨髓採取後、塗抹標本作製し、多染性赤血球及び小核を有する多染性赤血球数を検査した。本薬を投与した全ての群において活動性亢進が観察されたが、死亡例は認められなかった。多染性赤血球中の小核を有する細胞の出現頻度は、陰性対照群と比較して、いずれの本薬投与群においても有意な増加は認められなかった。最大耐量付近の評価を検討するため、追加試験として雄マウスに本薬を 100, 150 及び 175 mg/kg (d-アンフェタミン換算値：それぞれ 29.6, 44.4 及び 51.8 mg/kg), 雌マウス

に 400 及び 600 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ 118.4 及び 177.6 mg/kg) の用量で単回経口投与し、投与後 24 又は 48 時間に大腿骨から骨髓を採取した。その結果、雄の 150 及び 175 mg/kg 投与群並びに雌の 600 mg/kg 投与群で死亡例が発生したため、これらの用量群では評価を実施しなかった。雄の 100 mg/kg 投与群及び雌の 400 mg/kg 投与群の投与後 24 及び 48 時間において、多染性赤血球中の小核を有する細胞の出現頻度は、陰性対照群と比較して有意な増加は認められなかった。本薬のマウス小核試験は陰性と判断した [2.6.6.4.3 項参照]。

2.4.4.4 がん原性試験

本薬のがん原性試験を実施しなかった。その理由は以下のとおりである。1) 本薬の変異原性及び遺伝毒性は認められていない。2) 本薬の活性体は *d*-アンフェタミンであり、ヒト生体内では大部分が *d*-アンフェタミンとして検出されていることから、*d*-アンフェタミンのがん原性評価が必要であるが、最大耐量である 100 ppm までの *dl*-アンフェタミン硫酸塩を用いたマウス及びラットがん原性試験 (NTP TR-387) において、がん原性が認められていない [4]。3) 本薬 40 mg/kg/日及び *d*-アンフェタミン換算で等量の *d*-アンフェタミン硫酸塩 16 mg/kg/日を高用量とするラット 6 ヶ月反復経口投与毒性試験において、投与に起因した病理組織学的変化は認められず、かつ、細胞増殖のマーカーである Ki-67 を指標とした肝臓免疫組織化学的評価で、肝細胞増殖活性に影響は認められなかった。したがって、本薬のがん原性に関しては十分に評価されており、発がんの懸念はないと考えられる。以下に NTP で実施された *dl*-アンフェタミンのマウス及びラットがん原性試験 (NTP TR-387) について要約した。

雌雄 B6C3F₁ 系マウス又は雌雄 F344 系ラットに *dl*-アンフェタミン硫酸塩を 0 (対照群), 20 及び 100 ppm の用量 [概算平均摂取量：雄マウスはそれぞれ 3.8 及び 31.6 mg/kg/日, 雌マウスはそれぞれ 3.0 及び 18.5 mg/kg/日, 雄ラットはそれぞれ 0.9 及び 5.0 mg/kg/日, 雌ラットはそれぞれ 1.1 及び 5.2 mg/kg/日] で 2 年間混餌投与し、がん原性を評価した。マウス及びラットの生存率に *dl*-アンフェタミン硫酸塩投与の影響は認められなかった。マウス及びラットの投与群の最終体重は、対照群と比較して低値であった。一般状態において、マウスの *dl*-アンフェタミン硫酸塩を投与した全ての群で活動性亢進が認められた。マウスの 100 ppm 投与群の雄では、活動性亢進による餌こぼしが増加したため、摂餌量が多く見積もられたが、その他の投与群の摂餌量は対照群と同程度であった。病理組織学的検査では、マウス及びラットにおいて *dl*-アンフェタミン硫酸塩投与に起因した腫瘍性病変の増加及び非腫瘍性病変は認められなかった。また、*dl*-アンフェタミン硫酸塩を投与した全ての群で、雄ラットにおける副腎の褐色細胞腫、雌ラットにおける乳腺の線維腺腫及び子宮内膜間質ポリープ、雌雄ラット及び雌マウスにおける下垂体前葉の腺腫、雌雄マウスにおける肝細胞腺腫及び肝細胞がん並びにハーダー腺腺腫、肺腺腫及び腺がんの発生数が、対照群と比較して減少した。これらの自然発生性腫瘍の発生数の減少は、*dl*-アンフェタミン硫酸塩投与に起因した体重減少と関連した変化と考えられる。また、ラットの 100 ppm 投与群の雌で骨髓線維症、白内障及び網膜萎縮が、マウスの同用量の雌で卵巣萎縮が、それぞれ対照群と比較して高頻度に認められた。骨髓線維症は、体重減少に伴って骨髓内の脂肪組織が萎縮した結果、正常な結合組織成分で置換されたことによる二次的な変化と考えられる。白内障及び網膜萎縮は、ラットで室内照明による過度の光刺激に起因して加齢性に認

められる病変と同質であり、100 ppm 投与群では *dl*-アンフェタミン硫酸塩投与に起因した一般状態の変化が病変を増幅させたと推察される。卵巢萎縮は *dl*-アンフェタミン硫酸塩投与の直接的影響ではなく、著しい体重減少に伴う変化と考えられる。*dl*-アンフェタミン硫酸塩のマウス及びラットがん原性試験において、がん原性は認められないと判断した。なお、*dl*-アンフェタミン硫酸塩のマウス及びラットがん原性試験において、マウス及びラットの 100 ppm 投与群で著しい体重増加抑制がみられたことから、100 ppm は最大耐量と考えられる。また、ラットにおいては、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時の方が、*dl*-アンフェタミン硫酸塩投与時より、体重への影響が大きいことが示されており [21]、より高用量の *d*-アンフェタミン硫酸塩を用いたマウス及びラットがん原性試験は実施できないと考えられる。したがって、*dl*-アンフェタミン硫酸塩のがん原性は、最大耐量である 100 ppm (雄マウス：31.6 mg/kg/日、雌マウス：18.5 mg/kg/日、雄ラット：5.0 mg/kg/日、雌ラット：5.2 mg/kg/日) という非臨床試験の限界と考えられる条件下で評価されていると判断した [2.6.6.5.1 項参照]。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験 (幼若毒性試験を含む)

ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験以外の本薬の生殖発生毒性試験を実施しなかった。その理由は以下のとおりである。1) 本薬の活性体は *d*-アンフェタミンであり、ヒト生体内では大部分が *d*-アンフェタミンとして検出されていることから、*d*-アンフェタミンの生殖発生毒性評価が必要であるが、混合アンフェタミン塩 [アンフェタミン (*d:l* = 3:1)] を用いたラット受胎能及び初期胚発生に関する経口投与試験とラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験が実施済みであり、十分な情報が得られている。2) 本薬投与による雌雄生殖器並びに出生後の発生及び発育における評価は、ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び幼若ラット 8 週間反復経口投与毒性試験において実施しており、これらの結果で代替可能である。したがって、本薬の受胎能及び初期胚発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関しては、十分に評価できていると判断した。

Sprague-Dawley 系妊娠ラットに本薬を 0 (対照群)、10、20 及び 40 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 3.0、5.9 及び 11.8 mg/kg/日) の用量で妊娠 6～17 日に 1 日 1 回反復経口投与し、母動物の妊娠維持及び胚・胎児発生への影響を評価した。40 mg/kg/日投与群で切迫殺例が発生した。本薬を投与した全ての群で活動性亢進、立毛及び眼球突出が認められ、40 mg/kg/日投与群では自傷行動も認められた。いずれの変化も *d*-アンフェタミンの薬理作用に起因していると考えられるが、自傷行動は重篤な変化であり、40 mg/kg/日投与群で認められた自傷行動のみを毒性と判断した。また、本薬を投与した全ての群で体重、体重増加量及び摂餌量の低値が認められたが、変動の程度が軽微であることから、毒性ではないと判断した。母動物の剖検及び胚・胎児 (黄体数、着床数、着床前及び着床後死亡率、生存胎仔数、性比、胎児体重、胎盤重量並びに胎児の外表、内臓、骨格及び胎盤の形態) に関して、本薬投与に起因する変化は認められなかった。本薬のラット胚・胎児発生に関する経口投与試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 20 mg/kg/日、母動物の生殖毒性及び胚・胎児の発生毒性に関して 40 mg/kg/日と判断した [2.6.6.6.1 項参照]。

New Zealand White 種妊娠ウサギに本薬を 0 (対照群-1、対照群-2)、30、60 及び 120 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 8.9、17.8 及び 35.5 mg/kg/日) の用量で妊娠 7 から 20 日

に1日1回反復経口投与し、母動物の妊娠維持及び胚・胎児発生への影響を評価した。本薬を投与した全ての群で用量相関的に散瞳及び浅速呼吸が認められ、60 mg/kg/日以上投与群では活動性亢進も認められたが、自傷行動等の重篤な変化は認められなかったことから、いずれも毒性ではないと判断した。120 mg/kg/日投与群で妊娠9～12日及び妊娠19～20日に摂餌量の低値が認められたが、体重及び体重増加量に本薬投与の影響は認められなかったことから、毒性ではないと判断した。30及び60 mg/kg/日投与群では、体重及び摂餌量に影響は認められなかった。母動物の剖検において、本薬投与に起因する変化は認められなかった。胚・胎児に関して、黄体数、着床数、着床前及び着床後死亡率、性比、生存胎仔数、胎児体重、胎盤重量並びに胎児の外表、内臓、骨格及び胎盤の形態に、本薬投与に起因する変化は認められなかった。本薬のウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖毒性並びに胚・胎児の発生毒性に関して120 mg/kg/日と判断した [2.6.6.6.2 項参照]。

雌雄 Sprague-Dawley 系ラットに混合アンフェタミン塩をアンフェタミン (d:l = 3:1) 換算で0 (対照群)、2、6及び20 mg/kg/日 [それぞれ1、3及び10 mg/kg 1日2回 (BID) 投与、1回目投与後8時間に2回目投与] の用量で反復経口投与し、雌雄親動物の交尾行動及び受 (授) 胎能を含む生殖能並びに初期胚発生への影響を評価した。雄動物は、交配前29日間及び交配期間を経て剖検前日までの約8週間投与し、投与終了翌日に剖検した。雌動物は、交配前15日間及び交配期間を経て妊娠7日まで投与し、妊娠14日に帝王切開した。20 mg/kg/日投与群で切迫殺例が発生した。20 mg/kg/日投与群の雌雄で活動性亢進、匂い嗅ぎ行動、ケージ舐め行動、流涎、立毛及び興奮行動が認められ、雄では闘争行動も認められた。6 mg/kg/日投与群の雄でも活動性亢進、流涎、興奮行動、闘争行動及び匂い嗅ぎ行動が認められ、雌では活動性亢進、流涎及び匂い嗅ぎ行動が認められた。2 mg/kg/日投与群では、雄で流涎が一過性に認められ、雌で投与12日のみに匂い嗅ぎ行動が全例でみられ、流涎及び活動性亢進が一過性に認められた。これらは重篤な変化である自傷行動は認められないため、毒性ではないと判断した。20 mg/kg/日投与群の雌雄では、顕著な体重の低値、体重増加抑制及び摂餌抑制が認められ、これらの変化を毒性と判断した。一方、2 mg/kg/日投与群の雌で妊娠中の体重に毒性学的意義のある変化はなかった。また、雌の性周期、交配所要日数、交尾率、受 (授) 胎率、雌雄の剖検、黄体数、着床数、生存胚数、死亡胚数並びに着床前及び着床後死亡率に混合アンフェタミン塩投与の影響は認められなかった。なお、20 mg/kg/日投与群の精巣上体、前立腺及び精嚢重量並びに6 mg/kg/日投与群の前立腺重量が対照群に比して低値であったが、これらの変化については体重の低値に起因していると推察される。混合アンフェタミン塩のラット受胎能及び初期胚発生に関する経口投与試験における無毒性量は、雌雄の一般毒性に関して6 mg/kg/日、雌雄の生殖毒性及び初期胚の発生毒性に関して20 mg/kg/日と判断した [2.6.6.6.3 項参照]。

Sprague-Dawley 系妊娠ラットに混合アンフェタミン塩をアンフェタミン (d:l = 3:1) 換算で0 (対照群)、2、6及び10 mg/kg/日 (それぞれ1、3及び5 mg/kg BID 投与、1回目投与後8時間に2回目投与) の用量で妊娠6日から哺育20日まで反復経口投与し、母動物の妊娠維持、分娩及び哺育並びにF1及びF2出生児の発生への影響を評価した。F0母動物では、混合アンフェタミン塩を投与した全ての群で死亡又は切迫殺例が発生したが、6 mg/kg/日投与群の死亡例の死因は誤投与と判断され、2及び10 mg/kg/日投与群の切迫殺例は、混合アンフェタミン塩投与に起因

した変化かどうかは判断できなかった。混合アンフェタミン塩を投与した全ての群で全児死亡が認められ、混合アンフェタミン塩投与に起因した変化であると判断した。F1 出生児の死亡の発現頻度は用量に相関して増加し、10 mg/kg/日投与群の出生児の死亡数は、背景データよりも高い値であった。F0 母動物では、混合アンフェタミン塩を投与した全ての群で、妊娠期間中に活動性亢進、匂い嗅ぎ行動、頭の上下運動、ケージ舐め行動及び鼻部周囲の赤色分泌物が、哺育期間中に活動性亢進及び鼻部周囲の赤色痂皮が、それぞれ認められた。6 mg/kg/日以上以上の投与群では哺育期間中に自傷行動も認められた。妊娠期間中に混合アンフェタミン塩を投与した全ての群で用量に相関した体重、体重増加量及び摂餌量の低値が認められ、哺育期間中に混合アンフェタミン塩を投与した全ての群で用量に相関した体重の低値が認められた。F1 動物では、出生率、生後 4 日生存率及び離乳率が、6 mg/kg/日投与群の離乳率を除いて、混合アンフェタミン塩を投与した全ての群で低値を示した。2 mg/kg/日以上以上の投与群で体温低下、一部喰殺、蒼白、不完全な被毛生育、削瘦及び衰弱が認められ、6 mg/kg/日以上以上の投与群では尾部の欠失 (母動物による喰行動) 及び胃内ミルク消失も認められた。6 mg/kg/日以上以上の投与群で、F1 動物の体重低値、包皮分離及び膈開口の遅延、腹部生毛の完了日遅延並びに正向反射獲得日の遅延が認められ、10 mg/kg/日投与群では眼瞼開存及び耳介展開の遅延も認められた。生後 22 日の自発運動量は、10 mg/kg/日投与群で増加がみられ、毒性であると判断した。また、F1 動物の記憶及び学習能評価においては、混合アンフェタミン塩投与の影響はみられなかった。離乳後の F1 動物の体重低値が 6 mg/kg/日以上以上の投与群の雌雄に認められ、6 mg/kg/日以上以上の投与群の F1 妊娠動物及び 10 mg/kg/日投与群の哺育開始時の F1 母動物でも体重低値が認められた。F1 動物の生殖機能評価においては、10 mg/kg/日投与群で着床数が減少し、その結果、F2 出産児数も減少した。それ以外の F1 母動物の分娩に関する項目 (受胎率、妊娠期間及び出産率) に混合アンフェタミン塩投与の影響は認められなかった。F2 出生児の一般状態に混合アンフェタミン塩投与の影響は認められなかった。混合アンフェタミン塩のラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験における F0 母動物の一般毒性に関する無影響量は 2 mg/kg/日未満、F0 母動物の生殖毒性に関する無毒性量は 2 mg/kg/日、F1 児の出生児の生存性に関する無毒性量は 2 mg/kg/日未満、F1 児の発育に関する無影響量は 2 mg/kg/日、F1 児の自発運動に関する無毒性量は 6 mg/kg/日、F1 動物の記憶及び学習能に関する無毒性量は 10 mg/kg/日、F1 雌雄動物の生殖毒性に関する無毒性量は 6 mg/kg/日、F1 母動物の一般毒性に関する無影響量は 2 mg/kg/日と判断した [2.6.6.4 項参照]。

雌雄 Sprague-Dawley 系幼若ラットに本薬を 0 (対照群)、4、10 及び 40 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 1.2、3.0 及び 11.8 mg/kg/日) の用量で生後 7 日から 8 週間反復経口投与し、毒性を評価した。主群 (生後 64 日解剖)、回復群 (生後 92 日解剖)、生殖機能検査群及び TK 群の 4 つのグループを設定した。本薬投与に起因した死亡は発生しなかった。本薬を投与した全ての群の雌雄で活動性亢進が認められ、40 mg/kg/日投与群では、雌雄で常同行動が、雄で協調運動の低下、立毛、削瘦及び投与後の流涎が、さらに認められた。対照群に比して体重の低値が 40 mg/kg/日投与群の雌雄に認められ、10 mg/kg/日投与群の雌雄では一過性の体重低値が認められた。摂餌量の低値が 10 mg/kg/日以上以上の投与群の雌雄に認められた。頭臀長の低値が、40 mg/kg/日投与群の雄で生後 14 日から生後 63 日まで、雌では生後 14 日から生後 56 日まで、

10 mg/kg/日投与群の雄で生後 56 日から生後 63 日まで、4 mg/kg/日投与群の雄で生後 63 日に、それぞれ認められ、回復期間中も継続して認められた。膣開口検査において、40 mg/kg/日投与群で膣開口日の遅延が認められたが、成長の遅れに関連した変化と考えられる。包皮分離検査においては、本薬投与の影響は認められなかった。自発運動量の低値が、40 mg/kg/日投与群の雄の生後 22 日又は生後 23 日及び雌雄の生後 59 日又は生後 60 日で認められ、4 及び 10 mg/kg/日投与群の雌の生後 59 日又は生後 60 日でも認められた。眼科学的検査、FOB、聴覚性驚愕反応、水迷路、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、病理検査、神経病理検査、生殖機能検査（性周期、受胎率、妊娠率、児の生存性、体重及び一般症状）に本薬投与による影響は認められなかった。本薬の幼若ラット 8 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量は 4 mg/kg/日と判断した [2.6.6.6.5 項参照]。

雌雄幼若ビーグルイヌに本薬を 0 (対照群)、2、5 及び 12 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.6、1.5 及び 3.6 mg/kg/日) の用量で生後 10 週齢から 26 週間反復経口投与し、毒性を評価した。主群と回復群の 2 つのグループを設定した。本薬投与に起因した死亡は発生しなかった。本薬を投与した全ての群で活動性亢進、常同行動（緩慢な歩行及び足掻き行動）、後退、旋回、頭の上下運動、頭を振る動作、浅速呼吸、反応性消失、無関心及び異常発声が認められ、5 mg/kg/日以上投与群では投与前観察で活動性低下及び振戦も認められた。5 mg/kg/日以上投与群の雄並びに全ての群の雌のほとんどの動物で消瘦も認められた。5 mg/kg/日以上投与群の雄では投与初期から投与期間を通じて、雌では投与期間中に、散発的に用量依存的な体重の低値が認められた。回復期間では、これらの体重減少が回復する傾向がみられた。体長や体高の身体発育に本薬投与の影響は認められなかった。FOB を用いた検査においては、筋肉の振戦及び睡眠を示す動物の頻度が投与 4 週目から投与期間を通じて用量に依存して増加した。FOB は毎日の投与前に実施しており、一般状態の投与前観察時に認められた症状（活動性低下や振戦）と同様に、これらの症状は前日の活動性亢進と関連した休息期の開始の遅延及び休息期の延長の両者あるいはそのどちらかによるものと考えられる。回復期間ではこれらの症状は認められなかった。神経学的検査において本薬投与に起因した変化は認められなかった。血液学的検査においては、投与 4 週目に PLT の増加が 12 mg/kg/日投与群で認められたが、一過性の軽度な変化であることから毒性学的意義はないと判断した。尿比重の増加を伴う尿量の減少（間接的なノルアドレナリン作用 [22] である腎血流量減少を反映）が 5 mg/kg/日以上投与群で認められた。器官重量においては、投与期間終了時にいくつかの器官で絶対及び相対重量の減少が認められ、回復試験終了時の 12 mg/kg/日投与群の雌で副腎や胸腺重量の増加が認められたが、これらの器官の病理検査において変化は認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。眼科学的検査、心電図検査、血液化学的検査、ホルモン測定、雄生殖検査、器官・組織の肉眼及び組織学的検査並びに骨髄検査において、本薬投与に起因した変化は認められなかった。本薬の幼若イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量は 2 mg/kg/日と判断した [2.6.6.6.6 項参照]。

雌雄 Sprague-Dawley 系幼若ラットに混合アンフェタミン塩をアンフェタミン (*d:l* = 3:1) 換算で 0 (対照群)、2→4、6→12 及び 20→40 mg/kg/日 [それぞれ前半は生後 7 日から生後 13 日までの投与量 (1 日 1 回投与)、後半は生後 14 日以降の投与量 (半量を BID 投与、1 回目投与後 8 時

間に2回目投与)の用量で反復経口投与し、毒性を評価した。生殖機能検査用動物(生後7日から生後59日まで投与)と毒性評価用動物(生後7日から生後61日又は生後65日まで投与)を設定した。混合アンフェタミン塩投与に起因した死亡は認められなかった。6→12 mg/kg/日以上投与群で著しい体重増加抑制が、2→4 mg/kg/日投与群の雌で離乳後の初期に体重増加量の一時的な低値が、それぞれ認められ、20→40 mg/kg/日投与群の雌雄では性成熟の遅れも認められた。混合アンフェタミン塩を投与した全ての群で活動性亢進、頭部及び四肢の反復運動、ケージ舐め行動、立毛、流涎、異常発声並びに興奮行動が認められ、ケージに顎を擦り付ける行動が主に6→12 mg/kg/日以上投与群で認められた。混合アンフェタミン塩を投与した全ての群で生後22日及び生後47日に自発運動量の低下が認められた。休薬後18日にあたる生後77日に、6→12 mg/kg/日以上投与群の雌における水平行動及び立ち上がり行動は、対照群と比べて低値を示した。Morris水迷路を用いた学習記憶検査において、6→12 mg/kg/日以上投与群で学習記憶能の低下が認められた。血液学的検査においては、明らかな混合アンフェタミン塩投与に起因した変化は認められなかった。血液化学的検査においては、20→40 mg/kg/日投与群の雌雄でアルカリフォスファターゼ(ALP)活性の上昇が、6→12 mg/kg/日以上投与群の雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)活性の上昇が、2→4 mg/kg/日投与群の雄及び6→12 mg/kg/日以上投与群の雌雄でクレアチニンの減少が、混合アンフェタミン塩を投与した全ての群の雌及び20→40 mg/kg/日投与群の雄でTGの減少が、2→4 mg/kg/日投与群の雌及び6→12 mg/kg/日以上投与群の雌雄でタンパク濃度の減少が、6→12 mg/kg/日以上投与群の雌でK及びIP濃度の増加が、混合アンフェタミン塩を投与した全ての群の雌でCa濃度の減少が、それぞれ認められた。しかし、ALP及びAST活性の上昇は、病理組織学的検査において混合アンフェタミン塩投与に起因した変化が認められなかったことから、毒性ではないと判断した。6→12 mg/kg/日以上投与群で認められたその他の変化については、主に体重増加抑制及び栄養摂取の抑制を反映した変化であると推察された。休薬後41～51日での血液化学的検査においては、IP濃度の増加が20→40 mg/kg/日投与群の雌で認められた以外は、混合アンフェタミン塩投与に起因した変化は認められなかった。6→12 mg/kg/日以上投与群の雌で副腎及び唾液腺の相対重量の増加が認められたが、体重増加抑制を反映した変化であると判断した。肉眼検査及び組織学的検査においては、特記すべき変化は認められず、生殖機能検査において、混合アンフェタミン塩投与に起因した変化は認められなかった。混合アンフェタミン塩の幼若ラット反復経口投与毒性試験における無毒性量は2→4 mg/kg/日と判断した[2.6.6.6.7項参照]。

2.4.4.6 局所刺激性試験

該当する試験なし。

2.4.4.7 その他の毒性試験

中脳辺縁系のドーパミン神経系は、精神依存性に加えて、運動量亢進の発現及び維持に関与していることから、薬物の自発運動量及び立ち上がり行動回数増加作用は、精神依存性を評価する際の指標として広く知られている[23]。そこで、自発運動量及び立ち上がり行動回数を指標として、本薬の精神依存性をマウスで評価した。本薬を1, 2, 4, 8, 16及び32 mg/kg(d-アン

フェタミン換算値：それぞれ約 0.3, 0.6, 1.2, 2.4, 4.7 及び 9.5 mg/kg) の用量で雄性 NMRI 系マウスに単回経口投与し、自発運動量及び立ち上がり行動回数を評価した。本薬は、8 mg/kg の用量までマウスの自発運動量に影響を及ぼさず、8 mg/kg の用量でマウスの立ち上がり行動回数の増加が散発的に認められ、16 及び 32 mg/kg の用量では、用量の増加に伴い自発運動量及び立ち上がり行動回数の増加が認められた。本薬の高用量で明らかな中枢神経系賦活作用が認められたことから、本薬が高用量で精神依存性を有する可能性は否定できなかった [2.6.6.8.1 項参照]。

即放型 (IR-) *d*-アンフェタミンと生理食塩液の弁別を獲得した雌性 Piebald Virol Glaxo 系ラット (IR-*d*-アンフェタミン弁別獲得ラット) に本薬を約 1.7, 2.5, 3.4 及び 5.1 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ 0.5, 0.75, 1.0 及び 1.5 mg/kg), IR-*d*-アンフェタミンを 0.1, 0.25, 0.5, 0.75 及び 1.5 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算投与量), メチルフェニデート塩酸塩を 3.0, 5.0 及び 10.0 mg base/kg (メチルフェニデート換算投与量) の用量で単回経口投与し、般化試験を実施した。本薬投与後 15 分では、全ての用量で IR-*d*-アンフェタミンに対して般化しないことが確認された。本薬投与後 60 分では、約 1.7, 2.5 及び 3.4 mg/kg の用量で IR-*d*-アンフェタミンに対して部分般化し、約 5.1 mg/kg の用量で完全般化した。本薬投与後 120 分では、約 1.7 及び 2.5 mg/kg の用量で IR-*d*-アンフェタミンに対して般化せず、約 3.4 及び 5.1 mg/kg の用量で部分般化した。IR-*d*-アンフェタミンは、0.1 mg/kg の用量で IR-*d*-アンフェタミンに対して般化せず、0.25, 0.5 及び 0.75 mg/kg の用量で部分般化し、1.5 mg/kg の用量で完全般化した。メチルフェニデート塩酸塩は、3.0 mg base/kg の用量で般化せず、5.0 mg base/kg の用量でほぼ完全般化し、10.0 mg base/kg の用量で完全般化した。IR-*d*-アンフェタミン弁別獲得ラットに本薬を約 1.7, 2.5, 3.4 及び 5.1 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ 0.5, 0.75, 1.0 及び 1.5 mg/kg), IR-*d*-アンフェタミンを 0.1, 0.25 及び 0.5 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算投与量), メチルフェニデート塩酸塩を 0.75, 1.0, 1.5 及び 3.0 mg base/kg (メチルフェニデート換算投与量) の用量で単回腹腔内投与し、般化試験を実施した。本薬は、約 1.7 mg/kg の用量で IR-*d*-アンフェタミンに対して般化せず、約 2.5 及び 3.4 mg/kg の用量で部分般化し、約 5.1 mg/kg の用量で完全般化した。IR-*d*-アンフェタミンは、0.1 mg/kg の用量で般化せず、0.25 mg/kg の用量で部分般化し、0.5 mg/kg の用量で完全般化した。メチルフェニデート塩酸塩は、0.75, 1.0 及び 1.5 mg/kg の用量で部分般化し、3.0 mg/kg の用量で完全般化した。本薬は、単回経口又は腹腔内投与により、ラットにおいてアンフェタミン様弁別刺激効果を示すことが明らかとなった。単回経口投与後 15 分の般化試験において、本薬は全用量で IR-*d*-アンフェタミンに対して般化しなかったのに対し、IR-*d*-アンフェタミン及びメチルフェニデート塩酸塩は部分般化又は完全般化した。本薬は、プロドラッグであるため、アンフェタミン様弁別刺激効果発現までに時間を要することが示された。IR-*d*-アンフェタミン及びメチルフェニデート塩酸塩は、いずれも単回経口投与後 15 分程度でアンフェタミン様弁別刺激効果を示すことがよく知られている [24]。本薬を約 5.1 mg/kg の用量で単回経口投与した際、投与後 60 分では IR-*d*-アンフェタミンに対して完全般化した。投与後 120 分では部分般化したことから、本薬のアンフェタミン様弁別刺激効果発現が一過性である可能性が示唆された。単回腹腔内投与後 15 分の般化試験において、本薬は、IR-*d*-アンフェタミンに比べて *d*-アンフェタミン換算で 3 倍高い用量で完全般化し、メチルフェニデート塩酸塩に比べて

約 1/2 の用量で完全般化したことから、本薬のアンフェタミン様弁別刺激効果発現には、IR-*d*-アンフェタミンの用量の約 3 倍量が必要であることが示され、メチルフェニデート塩酸塩の用量の約 1/2 量が必要であることが示唆された。IR-*d*-アンフェタミンに対して完全般化するのに必要な単回経口及び腹腔内投与量は、IR-*d*-アンフェタミンでは、それぞれ 1.5 及び 0.5 mg/kg で、メチルフェニデート塩酸塩では、それぞれ 10 及び 3.0 mg base/kg であり、いずれの薬物も、投与経路によってアンフェタミン様弁別刺激効果を示す用量が異なった。しかし、本薬は、いずれの投与経路でも同用量 (約 5.1 mg/kg) で IR-*d*-アンフェタミンに対して完全般化し、投与経路によるアンフェタミン様弁別刺激効果発現用量の差は認められなかった。これは、本薬がプロドラッグであるためと推察され、本薬のアンフェタミン様弁別刺激効果は、臨床で予定されている投与経路と異なる経路で投与しても変わらないと考えられる [2.6.6.8.2 項参照]。

d-アンフェタミンと生理食塩液の弁別を獲得したアカゲザル (*d*-アンフェタミン弁別獲得サル、性別は記載なし) に本薬を 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 5.6 及び 10 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.03, 0.1, 0.3, 0.9, 1.7 及び 3.0 mg/kg) の用量で単回胃内投与し、般化試験を実施した。3 例中 1 例のサルは、本薬の 1.0 mg/kg の用量まで *d*-アンフェタミンに対して般化しなかったが、3.0 及び 5.6 mg/kg の用量では完全般化した。もう 1 例のサルは、0.1 mg/kg の用量では般化しなかったが、0.3~10 mg/kg の用量では部分般化した。残りの 1 例のサルは、0.3 及び 10 mg/kg の用量では般化しなかったが、1.0 mg/kg の用量では完全般化し、3.0 及び 5.6 mg/kg の用量では部分般化した。*d*-アンフェタミン弁別獲得サルに、本薬を 0.1, 0.3, 1.0 及び 3.0 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.03, 0.1, 0.3 及び 0.9 mg/kg) の用量で単回皮下投与し、般化試験を実施した。3 例共 0.1 mg/kg の用量では *d*-アンフェタミンに対して般化せず、3.0 mg/kg の用量では完全般化したが、0.3 及び 1.0 mg/kg の用量では結果に個体差が認められた (1 例：般化せず、1 例：部分般化、1 例：完全般化)。以上の結果から、本薬は、0.1 mg/kg の用量での胃内及び皮下投与ではアンフェタミン様弁別刺激効果を示さないが、それ以上の用量ではアンフェタミン様弁別刺激効果を有すると結論した [2.6.6.8.3 項参照]。

ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であるフルマゼニルと媒体の弁別を獲得した雌雄アカゲザル (フルマゼニル弁別獲得サル) に、本薬を 0.1, 0.32 及び 1.0 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.03, 0.09 及び 0.3 mg/kg) の用量で単回皮下投与し、般化試験を実施したところ、フルマゼニルに対して般化しなかった。また、ベンゾジアゼピン系薬剤であるミダゾラムと生理食塩液の弁別を獲得した雌性アカゲザル (ミダゾラム弁別獲得サル) に、本薬を 1.0, 3.2 及び 5.6 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.3, 0.95 及び 1.67 mg/kg) の用量で単回皮下投与し、般化試験を実施したところ、ミダゾラムに対して般化しなかった。以上の結果から、本薬は、単回皮下投与により、サルにおいてフルマゼニル様弁別刺激効果及びミダゾラム様弁別刺激効果を有しないと結論した [2.6.6.8.4 項参照]。

コカイン塩酸塩で訓練された雄性 Sprague-Dawley ラットを用いて 1 時間静脈内自己投与試験を実施し、本薬 [投与量：0.1, 0.3 及び 1.0 mg/kg/注入 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.03, 0.09 及び 0.3 mg/kg/注入)] の強化効果を検討したところ、平均自己投与回数は、それぞれ 2.5 ± 0.6 回、 4.6 ± 1.6 回及び 3.1 ± 1.0 回と、生理食塩液投与時 (評価前及び後で、それぞれ 2.9 ± 0.3 回及び 1.9 ± 0.2 回) と同程度であり、いずれの用量でも強化効果は認められなかった。以上

の結果から、本薬は、げっ歯類において明確な強化効果を有しないと結論した [2.6.6.8.5 項参照].

コカイン塩酸塩の静脈内自己投与実績のある雌性アカゲサルを用いて、1 時間静脈内自己投与試験を実施し、本薬 [投与量：0.01, 0.03 及び 0.1 mg/kg/注入 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.003, 0.009 及び 0.03 mg/kg/注入)] の強化効果を検討したところ、0.03 mg/kg 以上の注入では、生理食塩液投与時 (8.73~12.25 回) よりも高い自己投与回数 (20.25~49 回) を示したが、0.01 mg/kg/注入では、生理食塩液投与時と同等の自己投与回数 (7~12.5 回) であった。以上の結果から、本薬は、非げっ歯類において正の強化効果を有し、ヒトにおいて精神依存性を示す可能性があるとは結論した [2.6.6.8.6 項参照].

本薬の身体依存性を評価する非臨床試験は実施しなかったが、ラット 28 日間反復経口投与試験、イヌ 28 日間反復経口投与試験及び幼若イヌ 26 週間反復経口投与試験における身体的及び行動的变化並びにラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験の休薬期間における体重及び摂餌量に基づき、本薬の身体依存性を評価した。本薬の最大耐量をラット及びイヌに反復経口投与すると、投与期間及び休薬期間に明確な身体的及び行動的变化が発現したが、これらの変化は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群においても認められた。また、身体依存形成能を有する薬物における典型的な退薬症候である休薬時の一過性の体重減少及び摂餌量の減少は、本薬投与群では観察されなかった。本薬の最大耐量をラット又はイヌに投与した場合、休薬により身体依存性を示唆する退薬症候は発現しなかったことから、ヒトにおいて身体依存を形成する懸念はないとは結論した [2.6.6.8.7 項参照].

リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは、光毒性を引き起こす可能性のある紫外領域 (290~700 nm) における吸収は認められないことが、初期の光毒性評価で示されている [25]. また、¹⁴C 標識した *dl*-アンフェタミン硫酸塩を単回静脈内投与した妊娠マウスの多くの組織に放射能が認められたが、皮膚には検出されなかった [11]. したがって、本薬は、医薬品の光安全性評価ガイドラインに基づいて、光安全性評価の必要がないと考えられることから、光毒性試験を実施しなかった [2.6.6.8.8 項参照].

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 本薬の中樞薬理作用

本薬の薬理学的特徴を明らかにするため、脳内モノアミン神経系に対する神経化学評価及び治療効果に関連する行動評価を実施すると共に、中枢刺激性の副作用を誘発する可能性を検討した。

In vitro 結合試験により検討した結果、リスデキサンフェタミンは、*d*-アンフェタミンとは異なり、NET 及び DAT に対する親和性を示さず、各種哺乳動物由来の 62 種の受容体、トランスポーター、イオンチャネル、セカンドメッセンジャー、ステロイド、プロスタグランジン、成長因子及びホルモン、脳及び腸ペプチド並びに酵素に対して親和性を示さないことが判明した。一方、本薬をラットに単回経口投与し、二重プローブ微小透析法を用いて前頭前皮質及び線条体の細胞外モノアミン濃度を測定した試験において、前頭前皮質の細胞外ドパミン、ノルアドレナリン及び 5-HT 濃度並びに線条体の細胞外ドパミン及び 5-HT 濃度が増加し、前頭前皮質でのドパミン系及びノルアドレナリン系の機能並びに線条体でのドパミン系の機能を増強させる

ことが示された。これらの結果から、リスデキサンフェタミンは薬理的に不活性なプロドラッグであり、本薬の *in vivo* 作用は、活性体である *d*-アンフェタミンによって発揮されと考えられる。

なお、*d*-アンフェタミンの ADHD に対する治療効果の作用機序は、完全には確立されていないが、NET 及び DAT 阻害作用並びに脳内におけるノルアドレナリン及びドパミンの放出促進の結果、シナプス間隙のノルアドレナリン及びドパミン濃度が増加することに起因すると考えられている [1,2]。また、*d*-アンフェタミンは、MAO の弱い阻害剤として作用し [44]、これら神経伝達物質の代謝を減少させることから、この作用機序も ADHD に対する治療効果に寄与している可能性がある [1,2]。

衝動性は ADHD の主要な症状の一つであり、衝動性を示す患者は報酬をすぐに求める傾向がある。幼若ラットを用いた遅延価値割引課題は、動物における衝動性の評価モデルと考えられており、本薬の衝動性への作用検討として同モデルを用いた評価を実施した。その結果、本薬は、幼若ラットを用いた遅延価値割引課題において衝動的行動を減少させたことから、目先の報酬をより選択する傾向にある ADHD 患者の衝動性に対しても治療効果を有することが示唆される。

ADHD 症状改善に寄与すると考えられる脳内カテコールアミン作動性神経の伝達促進は、治療効果だけでなく、覚醒レベルの増加、活動性亢進、不眠等の中枢刺激性の副作用の原因となっている [1,2]。そこで、本薬又はメチルフェニデート塩酸塩を投与したラットを用いて、ADHD 症状改善の指標として線条体の細胞外ドパミン濃度を、中枢刺激性の副作用の指標として自発運動量の増加を、それぞれ測定することにより、本薬及びメチルフェニデート塩酸塩の作用を比較した。中枢刺激性の副作用を示す用量である本薬約 15.2 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算投与量：4.5 mg/kg) 及びメチルフェニデート塩酸塩 30 mg base/kg 単回経口投与時の線条体の細胞外ドパミン濃度と自発運動量の相関について解析した結果、本薬は、線条体の細胞外ドパミン濃度を最大でベースライン値に対して約 360%にまで増加させ、メチルフェニデート塩酸塩 (最大でベースライン値に対して約 240%にまで増加) より高い増加を示したにもかかわらず、自発運動量の増加はメチルフェニデート塩酸塩より軽度であることが示された。このことから、本薬は、ヒトにおいて、メチルフェニデート塩酸塩と同程度あるいはそれ以上の細胞外ドパミン濃度上昇を示した場合でも、メチルフェニデート塩酸塩より中枢刺激性の副作用を誘発しにくいことが期待される。また、*d*-アンフェタミン換算で等量 (1.5 mg/kg) の本薬約 5.1 mg/kg 及び *d*-アンフェタミン硫酸塩約 2.0 mg/kg 単回腹腔内投与を比較した場合、本薬は、自発運動量と線条体の細胞外ドパミン濃度との関係において、*d*-アンフェタミン硫酸塩とは異なる作用を示した。*d*-アンフェタミン硫酸塩は、自発運動量を本薬と比べて大幅に増加させると共に、線条体の細胞外ドパミン濃度を急峻かつ大幅に増加させた (ベースライン値に対して約 1300%) が、本薬は、線条体の細胞外ドパミン濃度を大幅に増加させた (ベースライン値に対して約 800%) 場合でも、自発運動量の増加は軽度であった。本薬投与時の *d*-アンフェタミンは、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時より T_{max} が遅延し、 C_{max} が減少するといった薬物動態学的特徴を示す。本特徴が、ADHD 治療に寄与すると考えられる線条体の細胞外ドパミン濃度を増加させた場合でも、中枢刺激性の副作用の指標とした自発運動量の増加を軽減させ、本薬の両作用が発現し始める

時間及び最大化する時間が *d*-アンフェタミン硫酸塩より遅いことの原因であると考えられる。したがって、本薬は、ヒトにおいても、*d*-アンフェタミン硫酸塩より中枢刺激性の副作用を誘発しにくいことが期待される。

2.4.5.2 安全性薬理試験

2.4.5.2.1 本薬の安全性薬理試験

本薬は、50 µg/mL (リスデキサソフェタミン換算濃度) で hERG チャネル電流を抑制しなかったが、*d*-アンフェタミン硫酸塩は、軽度に抑制し、その 25% 阻害濃度は 31 µg/mL (*d*-アンフェタミン換算濃度) であった。なお、日本人小児 ADHD 患者 (6～17 歳) における最大投与量 (70 mg/日) 投与時の推定された *d*-アンフェタミンの C_{max} の最大値は 250 ng/mL [2.7.2.3.3.1 項参照] であり、ヒト血漿タンパク結合率 16.2% で補正した最大血漿中非結合型濃度 (209.5 ng/mL) 及びこの 25% 阻害濃度 (31 µg/mL) の間には、約 148 倍の乖離が認められる。

麻酔イヌの心血管系に対する作用を調べる試験において、*d*-アンフェタミン硫酸塩を漸増単回静脈内投与した場合、投与直後を最大とした血圧増加が認められた。また、本薬の漸増単回静脈内投与でも、同様の作用が観察されたが、軽度な作用である上に、0.5 及び 1 mg/kg 投与時の最大作用は、投与後 25～30 分の時点で認められた。イヌに本薬を 30 分かけて静脈内投与した際の *d*-アンフェタミンの T_{max} は 1.00 時間であることから、本試験における心血管系パラメータへの作用は、リスデキサソフェタミンの活性体である *d*-アンフェタミンに起因することが示唆された。さらに、呼吸系に及ぼす影響を調べる試験において、本薬単回静脈内投与により、麻酔モルモットの呼吸数及び分時換気量が軽度かつ徐々に増加し、本薬 7.5 mg/kg 投与群では、投与後 20～25 分に分時換気量の有意な増加が認められた。

本薬の中枢神経系に及ぼす影響については、安全性薬理試験として独立した試験は実施していないが、本薬のラット単回経口投与毒性試験において、10 mg/kg 以下の投与群では一般状態に変化は認められなかったが、60 mg/kg 以上の投与群で活動性亢進が見られ、中枢神経系に影響を及ぼすと判断した。また、本薬の幼若ラット 8 週間反復経口投与毒性試験においては、全て (4, 10 及び 40 mg/kg/日) の投与群で、10 mg/kg 以下の投与群では一般状態に変化は認められなかったが、60 mg/kg 以上の投与群で活動性亢進が見られ、中枢神経系に影響を及ぼすと判断した。

2.4.5.2.2 結論

本薬の安全性薬理試験で本薬投与により認められた種々の変化は、*d*-アンフェタミンの公表論文で報告された変化や各試験で比較対照薬として使用した *d*-アンフェタミン硫酸塩投与により認められた変化と質的に変わらないと判断した。

2.4.5.3 薬物動態試験

2.4.5.3.1 体内動態

ラット及びイヌにおいて、本薬を単回経口投与した後のリスデキサソフェタミンの T_{max} 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 0.25～1.5 時間 (毒性試験用量を除く) 及び約 1 時間であり、リスデキサソフェタミンは、速やかに経口吸収され、血漿中からの消失も速やかであった。また、本薬を単回経

口投与した後の *d*-アンフェタミンの $T_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 1～3 時間（毒性試験用量を除く）及び 2～4 時間であった。

ラットに ^{14}C 標識した本薬を単回経口投与したときの投与後 168 時間までの累積尿中放射能排泄率は投与量の 77.3%～86.9%であり、ラットにおいては尿中への排泄が主たる排泄経路であった。また、経口吸収率は 77.3%以上と推定され、本薬の経口吸収性は良好であることが示された。さらに、ウサギに ^{14}C 標識した *dl*-アンフェタミン硫酸塩を単回経口投与及びイヌに ^{14}C 標識した *dl*-アンフェタミン硫酸塩を腹腔内投与したときの投与後 72 時間までの累積尿中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 86%及び 78%であり、ウサギ及びイヌにおいても尿中への排泄が主たる排泄経路であることが示された。

Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験及びラットにおける *in situ* 消化管透過性試験の結果並びにラットにおける PEPT1 の発現部位に関する文献 [9] から、本薬の経口吸収には PEPT1 が関与することが示唆された。また、ヒト赤血球画分を用いた *in vitro* 試験の結果から、吸収されたリスデキサンフェタミンは、主に赤血球の可溶性画分に存在するアミノペプチダーゼによって *d*-アンフェタミンに加水分解されることが示唆された。本薬は、経口投与後に消化管から吸収され、その後、加水分解を経て *d*-アンフェタミンを生成するため、*d*-アンフェタミンそのものを経口又は静脈内投与したとき比べて血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の上昇が緩徐になると考える。そこで、ラットに本薬又は *d*-アンフェタミン硫酸塩を *d*-アンフェタミン換算で等量の投与量で単回経口又は静脈内投与し、血漿中 *d*-アンフェタミンの曝露を比較した。ラット衝動性試験における薬効用量付近の投与量を経口投与した場合、本薬投与時の *d*-アンフェタミンの $T_{\max}$ は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて遅延し、 $C_{\max}$ は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時の約 1/2 であった。したがって、ヒトにおいても、本薬を申請した用法用量に従って使用した場合、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の上昇が緩徐になると考えられる。また、ラットに薬効用量以上の投与量を経口投与した場合、本薬投与時の *d*-アンフェタミンの $C_{\max}$ 及び AUC は、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時のそれぞれ約 1/4～1/6 及び約 1/2～1/4 であり、静脈内投与した場合、本薬投与時の *d*-アンフェタミンの $C_{\max}$ 及び AUC は、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時のそれぞれ約 1/4 及び約 1/2 であった。したがって、ヒトにおいて本薬を経口で過量に摂取した場合、あるいは静脈内投与した場合でも、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の上昇が緩徐になると推察される。

ラットに本薬又は *d*-アンフェタミン硫酸塩を *d*-アンフェタミン換算で等量かつ薬効用量付近の投与量で単回経口投与して、投与後 1、2 及び 6 時間での脳への移行性を検討した試験において、本薬投与後のリスデキサンフェタミンは脳へ移行しなかったが、*d*-アンフェタミンは薬効標的部位である脳へ移行した。本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩を単回経口投与した後の脳/血清濃度比は 2 倍程度の範囲内 (4.5～9.6) にあり、投与後の時間経過による差がないことから示されるように、本薬又は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与後の脳及び血清中 *d*-アンフェタミン濃度は平行に推移した。薬効用量付近の投与量を経口投与した場合、本薬投与時の *d*-アンフェタミンの $T_{\max}$ は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて遅延し、 $C_{\max}$ は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時の約 1/2 であることが示されている。また、脳/血清濃度比は本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時で同程度であった。これらのことから、本薬投与時の脳中 *d*-アンフェタミン濃

度の上昇は、血漿中 *d*-アンフェタミン濃度と同様に、アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて緩徐になると考えられる。

2.4.5.3.2 代謝

ラット *in vivo* 代謝試験において、¹⁴C 標識した本薬を単回経口投与した後の主要な血漿中代謝物として、4-ヒドロキシアンフェタミンのグルクロン酸抱合体 (推定) 及び *d*-アンフェタミンが検出され (これら代謝物の AUC 比の和 : 85%以上), リスデキサンフェタミンの AUC 比は 2% 未満であった。ラットの主たる排泄経路である尿においても、4-ヒドロキシアンフェタミンのグルクロン酸抱合体 (推定) 及び *d*-アンフェタミンが主要な代謝物として検出された (それぞれ投与量の 29.8%及び 13.6%)。また、リスデキサンフェタミン及び加水分解を受けなかった代謝物である 4-ヒドロキシリスデキサンフェタミン (推定) の尿中排泄率は、それぞれ投与量の 4.8%及び 0.7%であったことから、本薬経口投与後に吸収されたリスデキサンフェタミンの大部分は加水分解されることが示唆された。

外国人健康成人に ¹⁴C 標識した本薬 (投与量 : 70 mg) を空腹時単回経口投与したときの投与後 48 時間までの尿中には、*d*-アンフェタミン及び馬尿酸 (*d*-アンフェタミンの脱アミノ反応及びそれに続く更なる代謝によって生成する代謝物) が検出された (それぞれ投与量の 41.5%及び 24.8%) [2.7.2.2.2.2 項参照]。これらの結果から、リスデキサンフェタミンの加水分解により生成した *d*-アンフェタミンは酸化的代謝を受け、ラットにおいては 4 位水酸化反応が、ヒトにおいては脱アミノ反応が、それぞれ主であり、*d*-アンフェタミンの代謝には種差があることが明らかとなった。なお、イヌ及びウサギにおいては、*d*-アンフェタミンの代謝はヒト同様、脱アミノ反応が主であることが論文報告されている [12,13]。

2.4.5.3.3 薬物相互作用

リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を検討した。なお、日本人小児におけるリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータについては、経時的な血漿中リスデキサンフェタミン濃度データがないため、算出できない。しかしながら、血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移に民族差及び反復投与による蓄積はないことが確認されている [それぞれ 2.7.2.3.4.6 及び 2.7.2.2.2.1 項参照]。そこで、薬物相互作用の可能性を検討するための臨床治療域の血漿中リスデキサンフェタミン濃度として、外国人児童 ADHD 患者 (6~12 歳) における最大投与量 (70 mg/日) 単回投与時の $C_{\max}$ の最大値である 175 ng/mL [2.7.6.3.1.2 項参照] を用いた。また、臨床治療域の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度として、日本人小児 ADHD 患者 (6~17 歳) における最大投与量 (70 mg/日) 投与時の推定された $C_{\max}$ の最大値である 250 ng/mL [2.7.2.3.3.1 項参照] を用いた。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、リスデキサンフェタミンは、臨床治療域の血漿中濃度 [175 ng/mL (0.664 μ mol/L)] より顕著に高い濃度 (50 又は 100 μ mol/L) でも、CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 活性をいずれも阻害しなかった。また、*d*-アンフェタミンも、臨床治療域の血漿中濃度 [250 ng/mL (1.85 μ mol/L)] より顕著に高い濃度 (20, 30 又は 50 μ mol/L) でも、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 活性を阻害しなかった。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、リスデキサンフェタミンは、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さず、

CYP1A2 に対しては評価した最高濃度 (100 $\mu\text{mol/L}$) でわずかに活性が上昇 (1.57~2.47 倍) したが、臨床治療域の血漿中濃度 (0.664 $\mu\text{mol/L}$) 付近で誘導作用は認められなかった。また、*d*-アンフェタミンは、評価した最高濃度 (100 $\mu\text{mol/L}$) において、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 のいずれの分子種に対しても誘導作用を示さなかった。これらの結果より、臨床における最大投与量 (70 mg/日) の本薬をこれらの CYP 分子種により代謝される医薬品と併用した場合に、併用薬の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

P-gp 発現細胞を用いた *in vitro* 試験で評価した結果、リスデキサソフェタミン及び *d*-アンフェタミンは P-gp の基質でないことが示された。したがって、臨床において本薬を P-gp の阻害薬又は誘導薬と併用した場合にも、リスデキサソフェタミンの経口吸収性及び *d*-アンフェタミンの中枢移行性が変動する可能性は低いと考えられる。近位尿細管に発現するトランスポーター (OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 及び MATE2-K) に対し、発現細胞を用いた *in vitro* 試験で評価した結果、*d*-アンフェタミンは、OAT1 及び OAT3 の基質ではないものの、OCT2, MATE1 及び MATE2-K の基質であることが示された。ただし、*d*-アンフェタミンの腎クリアランス (158 mL/min [CTD 2.7.2.2.2.1 項参照]) に占める糸球体濾過 (75.4 mL/min, ヒト正常糸球体濾過速度の下限値 90 mL/min [52] 及び *d*-アンフェタミンのタンパク結合率 16.2% [10] から算出) の割合は大きく、*d*-アンフェタミンの排泄に対する尿細管分泌の寄与は限定的であると考えられることから、臨床において本薬を OCT2, MATE1 又は MATE2-K の阻害剤と併用した場合にも、*d*-アンフェタミンの曝露が大きな影響を受ける可能性は低いと推察している。Caco-2 細胞又はトランスポーター発現細胞を用いた *in vitro* 試験において、リスデキサソフェタミンの P-gp を介した輸送に対する阻害は 300 $\mu\text{mol/L}$ まで確認されず、OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 及び NTCP を介した輸送に対しては評価した最高濃度 (100 $\mu\text{mol/L}$) においても 50%以上の阻害は認められなかった。リスデキサソフェタミンの PEPT1 及び PEPT2 を介した輸送に対する IC_{50} は、それぞれ 4134 及び 246 $\mu\text{mol/L}$ と算出された。一方、*d*-アンフェタミンの P-gp を介した輸送に対する阻害は 300 $\mu\text{mol/L}$ まで確認されず、BCRP では 100 $\mu\text{mol/L}$, OAT1 及び OAT3 では 1 mmol/L で阻害は認められなかった。*d*-アンフェタミンの OCT2 を介した輸送に対する K_i は 10.5 $\mu\text{mol/L}$, MATE1 及び MATE2-K を介した輸送に対する IC_{50} は、それぞれ 94.0 及び 158 $\mu\text{mol/L}$ であった。そこで、リスデキサソフェタミンの PEPT1 及び PEPT2 を介した輸送に対する阻害並びに *d*-アンフェタミンの OCT2, MATE1 及び MATE2-K を介した輸送に対する阻害について、本邦の薬物相互作用ガイドライン (最終案) [18] を基に、本薬の臨床最大投与量 70 mg, リスデキサソフェタミンの C_{max} の最大値 (0.664 $\mu\text{mol/L}$) 及び *d*-アンフェタミンの推定された C_{max} の最大値 (1.85 $\mu\text{mol/L}$) から計算した阻害剤判定基準値と IC_{50} (K_i) を比較し、薬物相互作用のリスクを見積った (表 2.4.5-1)。その結果、いずれのケースにおいても、 IC_{50} (K_i) が阻害剤判定基準値より大きいことから、臨床における最大投与量 (70 mg/日) の本薬を今回評価したいずれのトランスポーターの基質となる医薬品と併用した場合にも、併用薬の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

表 2.4.5-1 リスデキサメフェタミンの PEPT1 及び PEPT2 を介した輸送に対する阻害並びに *d*-アンフェタミンの OCT2, MATE1 及び MATE2-K を介した輸送に対する阻害による薬物相互作用リスクの見積もり

化合物	トランス ポーター	IC ₅₀ 又は K _i (μmol/L)	阻害剤判定基準値	薬物相互作用 の可能性
リスデキサメフェ タミン	PEPT1 ^a	4134	最大消化管内濃度 × 0.1 = 61.5 μmol/L	低い
	PEPT2 ^b	246	4 × fu × C _{max} = 2.66 μmol/L	低い
	OCT2	10.5	4 × fu × C _{max} = 6.20 μmol/L	低い
d-アンフェタミン	MATE1	94.0	4 × fu × C _{max} = 6.20 μmol/L	低い
	MATE2-K	158	4 × fu × C _{max} = 6.20 μmol/L	低い

IC₅₀ (K_i) が阻害剤判定基準値以上の場合、各トランスポーターを介した輸送に対する阻害による薬物相互作用の可能性は低いと判断した。

最大消化管内濃度：投与量/250 mL. リスデキサメフェタミン分子量：263.39. d-アンフェタミン分子量：135.21. 臨床最大投与量：70 mg/man. リスデキサメフェタミンの fu (血漿中非結合率)：1 (ヒト *in vitro* タンパク結合率は不明であるので、最大リスク見積りの観点から仮定). d-アンフェタミンの fu：0.838.

a: 本邦の薬物相互作用ガイドライン（最終案）では定義されていないものの、消化管に発現し吸収に関わるトランスポーターであるため、他の吸収に関わるトランスポーターに準じて判断した。

b: 本邦の薬物相互作用ガイドライン (最終案) では定義されていないものの、腎臓に発現するトランスポーターであるため、他の腎トランスポーターに準じて判断した。

2.4.5.4 毒性

2.4.5.4.1 単回及び反復経口投与毒性試験の総括

ラット単回経口投与毒性試験における本薬の概略の致死量は、1000 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：約 296 mg/kg) と判断した。これは、*d*-アンフェタミン硫酸塩換算では約 403 mg/kg となるが、ラットにおける *d*-アンフェタミン硫酸塩の 50%致死量は 96.8 mg/kg [22] であることから、少なくとも約 4 倍の開きがある。

本薬のラット及びイヌ反復経口投与毒性試験において、ラット及びイヌの両方で *d*-アンフェタミンの薬理作用である行動変化 [22] に加えて、摂餌量の減少と付随する体重減少 [22,30] が投与期間と投与量に応じて共通して認められた。本薬のラット 28 日間及び 6 ヶ月反復経口投与毒性試験において、行動変化による自傷や外傷による死亡が発現したが、それ以外に本薬に起因した死亡は認められず、本薬のイヌ反復経口投与毒性試験においても死亡例は発生しなかった。Adderall® の副作用として霧視や散瞳などの視覚異常が知られている [31] が、ラット及びイヌ反復経口投与毒性試験での眼科学的検査及び幼若イヌ反復経口投与毒性試験での詳細な神経学的検査において、本薬に起因した毒性は認められなかった。いくつかの臨床検査指標（血液学的、血液化学的及び尿検査値）や器官重量値に、本薬投与群と対照群の間に統計学的な有意差が認められたが、それらは *d*-アンフェタミンの薬理作用とその延長上の変化である体重変動や行動変化を反映した変化であり、ラット及びイヌのいずれの器官にも病理組織学的変化は認められなかったことから、毒性と判断しなかった。ただし、自傷を伴う過度の行動異常や約 10%を目安とする有意な体重減少は、毒性と判断した。反復投与時に発現したこれらの変化はおおむね休薬による回復性が認められた。

非臨床の申請データパッケージの充足性に関する独立行政法人医薬品医療機器総合機構の意見「機構意見（医薬品[]、[]相談回答，20[]年[]月[]日付）」に基づいて，本

薬の非げっ歯類を用いた長期毒性試験として、イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 [投与量: 1, 3 及び 8 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値: それぞれ約 0.3, 0.9 及び 2.4 mg/kg/日)] を実施した。その結果、*d*-アンフェタミンの薬理作用である行動変化とその延長上の変化として体重減少が認められた。行動変化は、用量及び曝露に依存して程度が強く発現し、長時間持続したことから、体重変化に影響する要因となった。食欲及び体重は、特別餌の給餌により維持された。心電図において、本薬投与に起因した伝導障害など質的パラメータの変化は認められなかったが、3 及び 8 mg/kg/日群の雌雄で心拍数が遅くなる傾向が認められ [2.6.7.7.4 項参照]、*d*-アンフェタミンの心血管系への薬理作用である血圧上昇に対する反射と考えられる [30]。また、8 mg/kg/日投与群の雌雄で投与 39 週目における QT 及び QTc の有意な延長が認められた。しかし、QTc 延長は軽度 (対照群との比較で 5.96%の延長、同群の前値との比較で 6.41%の延長) であり、ヒトで QT 間隔を延長させることが知られている薬剤をイヌに投与した際に認められる 10%以上の QTc 延長 [32] より小さいことから、臨床的な意義はないと考えられる。また、QT, QTc などの量的心電図パラメータの変化は、休薬期間中に認められず、可逆性であった。アンフェタミンの心毒性は、中枢モノアミン放出に由来するカテコールアミンや 5-HT 増加に起因し、機能と器質的变化を誘発することが報告されている [33]。しかし、Adderall® の成人や老人における副作用リスクとして Package Insert [31] に記載されている不整脈、心筋症、心筋梗塞や壊死は、本試験において認められなかった。したがって、本試験において、8 mg/kg/日でも、心毒性は認められなかったと結論できる。なお、8 mg/kg/日投与群でのリスデキサンフェタミンの雌雄平均 C_{max} 及び時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{0-24hr}) [それぞれ 612 ng/mL 及び 1080 ng·hr/mL] は、外国人児童 ADHD 患者 (6～12 歳) における最大投与量 (70 mg/日) 単回投与時の C_{max} の最大値 (175 ng/mL) 及び AUC_{0-inf} の最大値 (228.2 ng·hr/mL) [2.7.6.3.1.2 項参照] のそれぞれ 3.5 倍及び 4.7 倍であり、*d*-アンフェタミンの雌雄平均 C_{max} 及び AUC_{0-24hr} (それぞれ 334 ng/mL 及び 2650 ng·hr/mL) は、日本人小児 ADHD 患者 (6～17 歳) における最大投与量 (70 mg/日) 投与時の推定された C_{max} の最大値 (250 ng/mL) 及び推定された時間 0 から投与間隔までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) の最大値 (3711 ng·hr/mL) [2.7.2.3.3.1 項参照] のそれぞれ 1.3 倍及び 0.7 倍であった。また、アンフェタミン類 (3.4-メチレンジオキシアンフェタミン、メタアンフェタミン及び *p*-クロロアンフェタミン) の中枢毒性に関して、特に脳におけるラジカル産生による酸化ストレスに起因して、神経細胞変性と反応性のグリア細胞活性化が誘発されることも報告されている [33]。しかし、一般状態変化が 39 週間の投与期間中、ほぼ連日、発生していたにも関わらず、脳に器質的な変化は認められなかった。その他、本薬 3 mg/kg/日以上投与群の血液学的及び血液化学的検査において、赤血球系パラメータの減少並びに総タンパク及びアルブミンのごく軽度減少が認められたが、変化が軽度であり、関連する病理組織学的変化がないことから、毒性と判断しなかった。以上のことから、本薬のイヌ 39 週間長期反復経口投与毒性試験において、毒性と判断した体重への影響以外に、脳、心臓を含めて臓器毒性は認められなかったと判断した。

2.4.5.4.2 反復経口投与毒性試験における無毒性量について

本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のラット 28 日間反復経口投与毒性試験においては、本薬 40 mg/kg/日以上投与群で過度の行動異常や体重減少が認められたことから、本薬の無毒性量

は 20 mg/kg/日であると判断した。本薬の幼若ラット 8 週間反復経口投与毒性試験においては、本薬 10 mg/kg/日以上との投与群で摂餌量及び体重の減少が認められたことから、本薬の無毒性量は 4 mg/kg/日であると判断した。本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のイヌ 28 日間反復経口投与毒性試験においては、本薬 10→6 mg/kg/日以上との投与群で過度の摂餌量及び体重の減少が認められたことから、本薬の無毒性量は 3 mg/kg/日であると判断した。本薬のイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験においては、本薬 3 mg/kg/日以上との投与群で過度の体重減少が認められたことから、本薬の無毒性量は 1 mg/kg/日であると判断した。本薬の幼若イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験においては、本薬 5 mg/kg/日以上との投与群で摂餌量及び体重の減少が認められたことから、本薬の無毒性量は 2 mg/kg/日であると判断した。

これらの反復経口投与毒性試験における無毒性量と臨床予定最大用量投与時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの曝露を比較した。表 2.4.5-2 に示すとおり、リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの安全域は十分担保されていない。なお、本薬は、*d*-アンフェタミンそのものを経口又は静脈内投与したときに比べて血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の上昇が緩徐になると考える。また、ヒトにおいて本薬を経口で過量に摂取した場合、あるいは静脈内投与した場合でも、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の上昇が緩徐になると推察される。*d*-アンフェタミンの薬理作用による行動変化、摂餌量及び体重への影響を除けば、各反復経口投与毒性試験において、本薬の機能的あるいは器質的な毒性は認められなかった。また、*d*-アンフェタミンに関して報告されている中枢、心臓、肝臓、腎臓や骨格筋毒性 [22,33] も発現しなかった。したがって、本薬を申請した用法用量に従って適正に使用する場合の安全性に関する懸念は低いと判断できる。

表 2.4.5-2 各反復経口投与毒性試験における無毒性量と臨床予定最大用量投与時のリスデキサンフェタミン及びd-アンフェタミンの曝露

動物 (投与期間)	無毒性量 (mg/kg/日)	性	リスデキサンフェタミン ^a		d-アンフェタミン ^b	
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
ラット (28日間)	20	雄	76.3 [0.4]	168.9 [0.7]	170.3 [0.7]	882.7 [0.2]
		雌	90.7 [0.5]	199.6 [0.9]	235.0 [0.9]	1232.3 [0.3]
幼若ラット (8週間)	4	雄 ^c	24.2 [0.1]	52.2 ^f [0.2]	83.9 [0.3]	513 ^f [0.1]
		雌 ^c	23.0 [0.1]	38.8 ^f [0.2]	68.2 [0.3]	551 ^f [0.1]
		雄 ^d	12.7 [0.1]	8.07 ^f [0.04]	37.8 [0.2]	206 ^f [0.1]
		雌 ^d	27.8 [0.2]	16.4 ^f [0.1]	62.3 [0.2]	339 ^f [0.1]
ラット (6ヵ月間)	20*	雄	226 [1.3]	384 [1.7]	310 [1.2]	1790 [0.5]
		雌	425 [2.4]	575 [2.5]	550 [2.2]	3370 [0.9]
イヌ (28日間)	3	雄	178 [1.0]	339 [1.5]	93.4 [0.4]	626 [0.2]
		雌	94.1 [0.5]	140 [0.6]	113 [0.5]	702 [0.2]
イヌ (39週間)	1	雄	74.7 [0.4]	111 [0.5]	52.9 [0.2]	363 [0.1]
		雌	79.8 [0.5]	111 [0.5]	44.7 [0.2]	296 [0.1]
幼若イヌ (26週間)	2	雄 ^e	165 [0.9]	231 ^f [1.0]	39.9 [0.2]	203 ^f [0.1]
		雌 ^e	155 [0.9]	203 ^f [0.9]	46.4 [0.2]	201 ^f [0.1]
		雄	241 [1.4]	317 ^f [1.4]	68.6 [0.3]	422 ^f [0.1]
		雌	271 [1.5]	322 ^f [1.4]	68.6 [0.3]	411 ^f [0.1]
ヒト			175	228.2	250	3711

脚注に説明しない限り、投与最終日の平均値 ([] 内に曝露比を示す)。

a: ヒトのデータは、外国人児童 ADHD 患者 (6~12 歳) における最大投与量 (70 mg/日) 単回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の最大値 [2.7.6.3.1.2 項参照]。

b: ヒトのデータは、日本人小児 ADHD 患者 (6~17 歳) における最大投与量 (70 mg/日) 投与時の推定された C_{max} 及び AUC_{0-r} の最大値 [2.7.2.3.3.1 項参照]。

c: 生後 7 日の平均値. d: 生後 63 日の平均値. e: 投与 1 日目の平均値. f: AUC_{0-12hr}。

*: 無毒性量は得られていないため、本試験の最低用量での曝露を記載した。

2.4.5.4.3 遺伝毒性

本薬における 3 つの遺伝毒性試験、すなわち、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、マウス小核試験において遺伝毒性は認められなかった。したがって、本薬の遺伝毒性の懸念はないと結論した。

2.4.5.4.4 生殖発生毒性及び幼若毒性

本薬の非臨床の申請データパッケージの充足性に関する機構意見 (医薬品 相談回答, 20 年 月 日付) に基づいて、本薬の受胎能及び初期胚発生に関する試験と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を実施しなかった。しかしながら、前述したように、本薬の受胎能及び初期胚発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関しては、混合アンフェタミンを用いた試験で十分に評価できていると判断した。

本薬のラット胚・胎児発生に関する経口投与試験及びウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験において、ラットでは、40 mg/kg/日投与群で自傷行動により切迫殺が発生したが、胚・胎児に関して、本薬投与の影響は認められなかった。ウサギでは、散瞳、浅速呼吸及び活動性亢進並びに摂餌量の低値が認められたが、体重及び体重増加量並びに胚・胎児に関して、本薬投

与の影響は認められなかった。

混合アンフェタミン塩のラット受胎能及び初期胚発生に関する経口投与試験において、20 mg/kg/日投与群で自傷行動、並びに体重の低値及び摂餌抑制が認められたが、雌雄の生殖毒性及び初期胚の発生毒性に関して、混合アンフェタミン塩投与の影響は認められなかった。したがって、雌雄の生殖毒性及び初期胚の発生毒性に対する本薬の影響はないと判断する。

混合アンフェタミン塩のラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験において、2 及び 10 mg/kg/日投与群で哺育期間中に切迫殺例が発生し、混合アンフェタミン塩を投与した全ての群で全児死亡が認められた。F0 母動物では、6 mg/kg/日以上投与群で自傷行動、混合アンフェタミン塩を投与した全ての群で体重の低値及び摂餌抑制が認められた。F1 動物では、出生率、生後 4 日生存率及び離乳率が、6 mg/kg/日投与群の離乳率を除いて、混合アンフェタミン塩を投与した全ての群で低値を示した。また、2 mg/kg/日以上投与群で体温低下、一部喰殺、蒼白、不完全な被毛生育、消瘦及び衰弱が認められ、6 mg/kg/日以上投与群では尾部の欠失（母動物による喰行動）及び胃内ミルク消失並びに離乳前及び離乳後の体重低値も認められた。体重低値は、6 mg/kg/日以上投与群の F1 妊娠動物及び 10 mg/kg/日投与群の哺育中の F1 母動物でも認められた。なお、10 mg/kg/日投与群では、自発運動量の増加も認められた。F1 動物の生殖機能においては、10 mg/kg/日投与群で着床数が減少した。したがって、本薬において F1 出生児の生存並びに発育への影響が示唆される。

幼若動物における本薬の潜在的神経毒性や生殖発生毒性を含めた影響を評価するため、幼若ラット及び幼若イヌを用いた反復投与毒性試験を実施した。本薬の幼若ラット 8 週間反復投与毒性試験において、活動性亢進や常同行動、体重減少、体重増加量及び摂餌抑制、成長の遅れ並びに自発運動量の低値が認められたが、神経病理検査や生殖機能検査に本薬投与による影響は認められなかった。本薬の幼若イヌ 26 週間反復投与毒性試験において、活動性亢進や 5 mg/kg/日以上投与量群における投与前観察での活動性低下及び振戦並びに体重の低値が認められたが、心電図検査及び体高や体長の身体発育に本薬投与の影響は認められなかった。筋肉の振戦及び睡眠を示す動物の頻度が用量に依存して増加したが、投与前観察で認められた活動性低下や振戦と同様に、これらの症状は前日の活動性亢進と関連した休息期の開始の遅延及び休息期の延長の両者あるいはそのどちらかによるものと考えられる。また、神経学的検査や雄生殖検査に本薬投与による影響は認められなかった。

混合アンフェタミン塩の幼若ラット反復投与毒性試験において、活動性亢進、頭部及び四肢の反復運動等の変化、体重増加抑制及び性成熟を含めた成長の遅れが認められ、Morris 水迷路を用いた学習記憶検査において、学習記憶能の低下が 6→12 mg/kg/日以上投与群で認められたが、性周期検査や交配検査に混合アンフェタミン塩投与の影響は認められなかった。

以上のように、本薬投与により認められた活動性亢進、体重への影響等の変化は、d-アンフェタミンの薬理作用に起因する変化と考えられ、本薬固有の変化は認められなかった。本薬投与により、次世代及び幼若動物における成長の遅れが認められるものの、親動物の生殖機能、胚・胎児への催奇形性並びに次世代及び幼若動物の神経系及び生殖機能への影響は認められなかった。

NTP の Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction は、妊娠中のヒト及び胎児への

アンフェタミン曝露により、発達への影響、特に神経行動学的な影響が発現するリスクがあると報告している [34]。この報告書の中で、臨床での治療目的で投与される用量で妊娠ラットに *d*-アンフェタミン硫酸塩又は *dl*-アンフェタミン硫酸塩を投与したところ、出生児に神経行動学的な変化が認められた。

一方、本薬又は混合アンフェタミン塩の投与がヒト妊婦に悪影響を及ぼすことは報告されていない。アンフェタミン乱用者の妊婦において、早産及び低出生児体重など正常な分娩結果でなかった事例が報告されている [34] が、同様のことが、喫煙、不十分な妊婦健診、多種の薬剤の曝露、栄養不良等によっても起こり得ると考えられる。したがって、上述した分娩結果がアンフェタミン投与との関連性を示唆する情報にはなり得ず、本薬又は混合アンフェタミン塩の文献報告、本薬の臨床試験及び市販後使用成績の結果からも、ヒト妊婦に悪影響を及ぼす証拠は得られていない。

以上のことから、本薬を幼若ラット及びイヌ、妊娠ラット及び妊娠ウサギに経口投与した際の次世代への行動機能及び生殖機能並びに胚・胎児への悪影響は認められていないものの、混合アンフェタミン塩の高用量を投与した幼若ラットにおいて成長や学習及び記憶への影響が認められていること、上述の NTP の評価論文 [34] において、出生前又は生後初期に臨床用量に近い用量で *d*-アンフェタミン又は *dl*-アンフェタミンを曝露したとき、出生児の行動機能に悪影響を及ぼす可能性が示唆されていること、ヒト妊婦及び授乳婦の成績が不十分なこと及びヒトにおいてアンフェタミンの乳汁移行が認められていること [35] から、妊婦及び授乳婦には、治療上の利益性が胎児又は出生児への潜在的危険性を上回ると判断される場合にのみ本薬を投与すべきである。

2.4.5.4.5 がん原性

本薬の非臨床の申請データパッケージの充足性に関する機構意見 (医薬品 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 相談回答, 20■■年 ■月 ■日付) に基づいて、本薬のがん原性試験を実施しなかった。その理由は以下のとおりである。

1) 本薬の変異原性及び遺伝毒性は認められていない。2) 本薬の活性体は *d*-アンフェタミンであり、ヒト生体内では大部分が *d*-アンフェタミンとして検出されていることから、*d*-アンフェタミンのがん原性評価が必要であるが、最大耐量である 100 ppm までの *dl*-アンフェタミン硫酸塩を用いたマウス及びラットがん原性試験 (NTP TR-387) において、がん原性が認められていない [4]。また、ラットにおいては、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時の方が、*dl*-アンフェタミン硫酸塩投与時より、体重への影響が大きいことが示されており [21]、より高用量の *d*-アンフェタミン硫酸塩を用いたマウス及びラットがん原性試験は実施できないと考えられる。3) 本薬 40 mg/kg/日及び *d*-アンフェタミン換算で等量の *d*-アンフェタミン硫酸塩 16 mg/kg/日を高用量とするラット 6 ヶ月反復経口投与毒性試験において、投与に起因した病理組織学的変化は認められず、かつ、細胞増殖のマーカーである Ki-67 を指標とした肝臓免疫組織化学的評価で、肝細胞増殖活性に影響は認められなかった。

したがって、本薬のがん原性に関しては十分に評価されており、発がんの懸念はないと考えられる。

2.4.5.4.6 依存性

d-アンフェタミンの依存性は周知の事実である。副次的薬理試験及び薬物動態試験における一部の結果から、本薬の依存性を評価した。また、自発運動量及び立ち上がり行動回数を指標として本薬の精神依存性を評価し、精神依存性評価に特化した試験として、ラット及びサル弁別試験並びに自己投与試験を実施した。さらに、ラット及びイヌ反復経口投与毒性試験の結果に基づき、本薬の身体依存性を評価した。

薬物乱用に関連する分子ターゲットである脳内アミン類の受容体やトランスポーター [Dopamine, Non-selective, GABA A, Agonist Site, GABA A, BDZ, alpha 1 site, GABA-B, Glutamate, AMPA Site, Glutamate, Kainate Site, Glutamate, NMDA agonist Site, Glutamate, NMDA, Glycine (Stry-insens Site), Glycine, Strychnine-sensitive, Nicotinic (α-Bungarotoxin insensitive), Serotonin, Non-selective, Dopamine Transporter 及び Serotonin Transporter] に対する本薬の結合性を評価した試験において、いずれに対しても結合性は認められなかった [2.6.3.3.1 項参照]。

本薬の各種酵素に対する安定性を評価した試験において、本薬は主に赤血球の可溶性画分に存在するアミノペプチダーゼによって加水分解されること及びその他の加水分解酵素に対しては極めて安定であることが示唆された。それゆえ、薬物乱用者が市販の酵素やフルーツジュースを用いて本薬から *d*-アンフェタミンを抽出できる可能性は低いと考えられる。

中脳辺縁系のドパミン神経系は精神依存性に加えて、運動量亢進の発現及び維持に関与していることから、自発運動量及び立ち上がり行動回数を指標として本薬の精神依存性を評価したマウス精神依存性評価試験において、16 及び 32 mg/kg の用量で自発運動量及び立ち上がり行動回数の増加が認められた。本薬の高用量で中枢神経系賦活作用が認められたことから、本薬が精神依存性を有する可能性は否定できなかった。

IR-*d*-アンフェタミン弁別獲得ラットを用いたラット弁別試験において、本薬は、単回経口及び腹腔内投与により、アンフェタミン様弁別刺激効果を示すことが明らかとなった。本薬のアンフェタミン様弁別刺激効果発現には、比較対照薬である IR-*d*-アンフェタミンの用量の約 3 倍量が必要であることが示され、メチルフェニデート塩酸塩の用量の約 1/2 量が必要であることが示唆された。また、IR-*d*-アンフェタミン及びメチルフェニデート塩酸塩は、投与経路によってアンフェタミン様弁別刺激効果を示す用量が異なり、経口投与時は腹腔内投与時の約 3 倍量が必要であったが、本薬では、そのような投与経路によるアンフェタミン様弁別刺激効果発現用量の差は認められなかった。また、*d*-アンフェタミン弁別獲得サルを用いたサル弁別試験において、本薬は、0.1 mg/kg の用量での単回胃内及び皮下投与はアンフェタミン様弁別刺激効果を示さないが、それ以上の用量ではアンフェタミン様弁別刺激効果を有すると結論した。さらに、フルマゼニル弁別獲得サル及びミダゾラム弁別獲得サルを用いたサル弁別試験において、本薬は、単回皮下投与により、フルマゼニル様弁別刺激効果及びベンゾジアゼピン様弁別刺激効果を有しないと結論した。

コカイン塩酸塩の自己投与を訓練されたラットを用いたラット自己投与試験において、本薬は、げっ歯類において明確な強化効果を有しないと結論した。また、コカイン塩酸塩の静脈内自己投与実績のあるサルを用いたサル自己投与試験において、本薬は、非げっ歯類において正の強化効果を有し、ヒトにおいて精神依存性を示す可能性があるとして結論した。

本薬は、*d*-アンフェタミンそのものを経口又は静脈内投与したときに比べて血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の上昇が緩徐になると考える。また、ヒトにおいて本薬を経口で過量に摂取した場合、あるいは静脈内投与した場合でも、*d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の上昇が緩徐になると推察される。したがって、本薬に精神依存性のリスクは存在するものの、本薬を申請した用法用量に従って適正使用する場合に精神依存性が発現する可能性は低いと考える。

ラット、イヌ及び幼若イヌ反復経口投与毒性試験の結果に基づき、本薬の身体依存性を評価した。本薬の最大耐量をラット及びイヌに反復経口投与すると、投与期間及び休薬期間に明確な身体的及び行動的变化が発現したが、これらの変化は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与においても認められた。本薬の作用に及ぼす耐性及び感受性は認められなかった。また、身体依存形成能を有する薬物における典型的な退薬症候である休薬時の一過性の体重減少及び摂餌量の減少は、本薬投与群では観察されなかった。本薬の最大耐量をラット又はイヌに投与した場合、休薬により身体依存性を示唆する退薬症候は発現しなかったことから、ヒトにおいて身体依存を形成する懸念はないと結論した。

2.4.5.4.7 光毒性

リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは、光毒性を引き起こす可能性のある紫外領域に吸収は認められず、本薬は、医薬品の光安全性評価ガイドラインに基づいて、光安全性評価の必要がないと考えられることから、光毒性試験を実施しなかった。なお、長年にわたる広範な臨床使用においても皮膚毒性や望ましくない皮膚反応は認められず [2.7.4.6 項参照]、本薬に光毒性ポテンシャルはないと考えられる。

2.4.5.4.8 結論

本薬の包括的な安全性評価において、活性体である *d*-アンフェタミンに起因すると考えられる所見が認められた。*d*-アンフェタミン換算で等量の *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時との毒性及び曝露量比較においてもおおむね同等であり、本薬の新たな毒性所見は認められなかった。

2.4.6 参考文献一覧

1. Heal DJ, Cheetham SC, Smith SL. The neuropharmacology of ADHD in vivo: insights on efficacy and safety. *Neuropharmacology* 2009; 57: 609-18.
2. Heal DJ, Smith SL, Findling RL. ADHD: Current and Future Therapeutics. *Curr Top Behav Neurosci* 2012; 9 (A018): 361-90.
3. HSBD 2011. US National Library of Medicines, Hazardous Substances Data Bank at <http://toxnet.nlm.nih.gov/> (enter l-lysine and select HSDB, l-lysine, bionecessity) accessed 20th July 2011.
4. NTP (National Toxicology Program) TR-387. Toxicology and Carcinogenesis Studies of *dl*-Amphetamine Sulphate (CAS No. 60-13-9) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Feed Studies). Reported June 1991.
5. Cheetham SC, Viggers JA, Butler SA, Prow MR, Heal DJ. [³H]Nisoxetine – a radioligand for noradrenaline reuptake sites: correlation with inhibition of [³H]noradrenaline uptake and effect of DSP-4 lesioning and antidepressant treatments. *Neuropharmacology* 1996; 25 (1): 63-70.

6. Pristupa ZB, Wilson JM, Hoffman BJ, Kish SJ, Niznik HB. Pharmacological heterogeneity of the cloned and native human dopamine transporter: disassociation of [³H]WIN 35,428 and [³H]GBR 12,935 binding. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 125-35.
7. Andersen PH. Biochemical and pharmacological characterization of [³H]GBR 12935 binding in vitro to rat striatal membranes: labeling of the dopamine uptake complex. *J Neurochem* 1987; 48: 1887-96.
8. Rubio-Aliaga I, Daniel H. Peptide transporters and their roles in physiological processes and drug disposition. *Xenobiotica* 2008; 38 (7-8): 1022-42.
9. Cao X, Gibbs ST, Fang L, et al. Why is it challenging to predict intestinal drug absorption and oral bioavailability in human using rat model. *Pharm Res* 2006; 23 (8): 1675-86
10. Baggot JD, Davis LE, Neff CA. Extent of plasma protein binding of amphetamine in different species. *Biochem Pharmacol* 1972; 21 (13): 1813-6.
11. Dell'Osso L, Guarneri M, Giovannini L, Placidi GF. Autoradiographic distribution study of ¹⁴C-amphetamine in pregnant mice and newborns. *J Nucl Med Allied Sci* 1984; 28 (3): 157-62.
12. Green CE, LeValley SE, Tyson CA. Comparison of amphetamine metabolism using isolated hepatocytes from five species including human. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237 (3): 931-6.
13. Dring LG, Smith RL, Williams RT. The metabolic fate of amphetamine in man and other species. *Biochem J* 1970; 116 (3): 425-35.
14. Rhoads ML, Fetterer RH, Urban JF. Secretion of an aminopeptidase during transition of the third- to fourth- stage larvae of *Ascaris sum*. *J Parasitol* 1997; 83 (5): 780-4.
15. Golub M, Costa L, Crofton K, et al. NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of amphetamine and methamphetamine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2005; 74 (6): 471-584.
16. Shiiyama S, Soejima-Ohkuma T, Honda S, et al. Major role of the CYP2C isozymes in deamination of amphetamine and benzphetamine: evidence for the quinidine-specific inhibition of the reactions catalysed by rabbit enzyme. *Xenobiotica* 1997; 27 (4): 379-87.
17. Walsky RL, Astuccio AV, Obach RS. Evaluation of 227 drugs for in vitro inhibition of cytochrome P450 2B6. *J Clin Pharmacol* 2006; 46 (12): 1426-38.
18. 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案). 平成 26 年 7 月 8 日.
19. Tournier N, Chevillard L, Megarbane B, Pirnay S, Scherrmann JM, Declèves X. Interaction of drugs of abuse and maintenance treatments with human P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2). *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13 (7): 905-15.
20. Amphoux A, Vialou V, Drescher E, et al. Differential pharmacological in vitro properties of organic cation transporters and regional distribution in rat brain. *Neuropharmacology* 2006; 50 (8): 941-52.
21. Guillaume P, Legrand C, Lacroix P, Porsolt RD. Amphetamine: Effects of enantiomers singly or in combination on body weight gain and food/ water intake in normal rats (repeated i.p. administration). Shire internal report No.R00679-SPD482-IIIF (02.440/3) 2004.
22. Fitzgerald KT, Bronstein AC. Adderalls[®] (Amphetamine-Dextroamphetamine) Toxicity. *Topics in*

- Compa An Med 2013; 28: 2-7.
23. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Assessment of Abuse Potential of Drugs, Draft Guidance. 2010.
 24. David JH, Niki WB, Jane G, Nigel S, Charles PF, David H. A preclinical evaluation of the discriminative and reinforcing properties of lisdexamfetamine in comparison to *D*-amphetamine, methylphenidate and modafinil. *Neuropharmacology* 2013; 73: 348-58.
 25. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B (Editors). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, Third Edition, pages 612-3.
 26. Moscardo E, Maurin A, Dorigatti R, Champeroux P, Richard S. An optimised methodology for the neurobehavioural assessment in rodents. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2007; 56: 239-55.
 27. Himmel HM. Safety pharmacology assessment of central nervous system function in juvenile and adult rats: effects of pharmacological reference compounds. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2008; 58: 129-46.
 28. Gauvin DV, Baird TJ. A functional observation battery in non-human primates for regulatory-required neurobehavioural assessments. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2008; 58: 88-93.
 29. Tontodonati M, Faselli N, Moscardo E, Giarola A, Dorigatti R. A canine model used to simultaneously assess potential neurobehavioural and cardiovascular effects of candidate drugs. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2007; 56: 265-75.
 30. Westfall TC, Westfall DP. Amphetamine. Chapter 12. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editor. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, 2011; 297-9.
 31. Adderall® Package Insert
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/011522s043lbl.pdf
 32. Toyoshima S, Yano K, Kitayama T, et al. QT PRODACT: In Vivo QT Assay in the Conscious Dog for Assessing the Potential for QT Interval Prolongation by Human Pharmaceuticals. *J Pharmacol Sci* 2005; 99: 459-71.
 33. Carvalho M, Carmo H, Costa VM, et al. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1167-231.
 34. NTP-CEHRH (Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction). Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Amphetamines. July 2005. At: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/stimulants/amphetamines/Amphetamine_Monograph.pdf. Accessed 7th June 2011.
 35. Bartu A. Transfer of methylamphetamine and amphetamine into breast milk following recreational use of methylamphetamine. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 67: 455-9.
 36. Sagvolden T. Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24 (1): 31-9.
 37. Sagvolden T, Xu T. l-Amphetamine improves poor sustained attention while d-amphetamine reduces overactivity and impulsiveness as well as improves sustained attention in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behav Brain Funct* 2008; 4: 3.

38. Caballero-Puntiverio M, Fitzpatrick CM, Woldbye DP, Andreasen JT. Effects of amphetamine and methylphenidate on attentional performance and impulsivity in the mouse 5-Choice Serial Reaction Time Task. *J Psychopharmacol* 2017; 31 (2): 272-83.
39. Davids E, Zhang K, Kula NS, Tarazi FI, Baldessarini RJ. Effects of norepinephrine and serotonin transporter inhibitors on hyperactivity induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesioning in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301 (3): 1097-102.
40. Heffner TG, Seiden LS. Possible involvement of serotonergic neurons in the reduction of locomotor hyperactivity caused by amphetamine in neonatal rats depleted of brain dopamine. *Brain Res* 1982; 244(1): 81-90.
41. Robinson JB. Stereoselectivity and isoenzyme selectivity of monoamine oxidase inhibitors. Enantiomers of amphetamine, N-methylamphetamine and deprenyl. *Biochem Pharmacol* 1985; 34(23): 4105-8.
42. Heal DJ, Smith SL, Kulkarni RS, Rowley HL. New perspectives from microdialysis studies in freely-moving, spontaneously hypertensive rats on the pharmacology of drugs for the treatment of ADHD. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90(2): 184-97.
43. Holmes JC, Rutledge CO. Effects of the *d*- and *l*-isomers of amphetamine on uptake, release and catabolism of norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine in several regions of rat brain. *Biochem Pharmacol* 1976; 25(4): 447-51.
44. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 2001; 39(1): 32-41.
45. Kula NS, Baldessarini RJ, Tarazi FI et al. [³H]beta-CIT: a radioligand for dopamine transporters in rat brain tissue. *Eur J Pharmacol* 1999; 385(2-3): 291-4.
46. Toll L, Berzetei-Gurske IP, Polgar WE et al. Standard binding and functional assays related to medications development division testing for potential cocaine and opiate narcotic treatment medications. *NIDA Res Monogr* 1998; 178: 440-66.
47. U'Prichard DC, Greenberg DA, Snyder SH. Binding characteristics of a radiolabeled agonist and antagonist at central nervous system alpha noradrenergic receptors. *Mol Pharmacol* 1977; 13(3): 454-73.
48. Jarrott B, Louis WJ, Summers RJ. The characteristics of [³H]-clonidine binding to an alpha-adrenoceptor in membranes from guinea-pig kidney. *Br J Pharmacol* 1979; 65(4): 663-70.
49. Glantz SA, Kernoff R, Goldman RH. Age-related changes in ouabain pharmacology. Ouabain exhibits a different volume of distribution in adult and young dogs. *Circ Res* 1976; 39 (3): 407-14.
50. Davies B, Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. *Pharm Res* 1993;10 (7): 1093-5.
51. Wagner DJ, Sager JE, Duan H, Isoherranen N, Wang J. Interaction and Transport of Methamphetamine and its Primary Metabolites by Organic Cation and Multidrug and Toxin Extrusion Transporters. *Drug Metab Dispos* 2017; 45: 770-8.

52. 東京医学社. 日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド 2012.