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)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6 毒性試験の概要文

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.6.6 毒性試験の概要文 6
2.6.6.1 まとめ 6
2.6.6.2 単回投与毒性試験 15
2.6.6.2.1 本薬のマウス単回経口投与毒性試験 15
2.6.6.2.2 本薬のラット単回経口投与毒性試験 15
2.6.6.2.3 本薬のイヌ用量漸増経口投与毒性試験 16
2.6.6.2.4 本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のイヌ単回静脈内投与試験 16
2.6.6.3 反復投与毒性試験 18
2.6.6.3.1 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 18
2.6.6.3.2 本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験 20
2.6.6.3.3 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 23
2.6.6.3.4 本薬のイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (途中中止) 26
2.6.6.3.5 本薬のイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 27
2.6.6.4 遺伝毒性試験 31
2.6.6.4.1 本薬の細菌を用いる復帰突然変異試験 31
2.6.6.4.2 本薬のマウスリンフォーマ試験 31
2.6.6.4.3 本薬のマウス骨髄細胞を用いる小核試験 32
2.6.6.5 がん原性試験 33
2.6.6.5.1 *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 33
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 (幼若毒性試験を含む) 35
2.6.6.6.1 本薬のラット胚・胎児発生に関する経口投与試験 35
2.6.6.6.2 本薬のウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験 36
2.6.6.6.3 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 38
2.6.6.6.4 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 40
2.6.6.6.5 本薬の幼若ラット 8 週間反復経口投与毒性試験 42
2.6.6.6.6 本薬の幼若イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験 44
2.6.6.6.7 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 46
2.6.6.7 局所刺激性試験 50
2.6.6.8 その他の毒性試験 50
2.6.6.8.1 本薬のマウス精神依存性評価試験 50
2.6.6.8.2 ラット弁別試験 50
2.6.6.8.3 サル弁別試験 (その 1) 56
2.6.6.8.4 サル弁別試験 (その 2) 57
2.6.6.8.5 ラット自己投与試験 58
2.6.6.8.6 サル自己投与試験 59

2.6.6.8.7 身体依存性評価 59
2.6.6.8.8 光毒性試験 63
2.6.6.9 考察及び結論 64
2.6.6.9.1 単回及び反復経口投与毒性試験の総括 64
2.6.6.9.2 反復経口投与毒性試験における無毒性量について 65
2.6.6.9.3 遺伝毒性 66
2.6.6.9.4 生殖発生毒性及び幼若毒性 67
2.6.6.9.5 がん原性 68
2.6.6.9.6 依存性 69
2.6.6.9.7 光毒性 70
2.6.6.9.8 結論 70
2.6.6.10 図表 71
2.6.6.11 参考文献 71

2.6.6 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
Alb	albumin	アルブミン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}7.5\ (8,\ 12,\ 24)\ hr}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 7.5 (8, 12, 24) hours post-dose	時間 0 から投与後 7.5 (8, 12, 24) 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	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
$AUC_{0\text{-}\tau}$	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
BID	twice daily	1 日 2 回
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Crea	creatinine	クレアチニン
DAT	dopamine transporter	ドパミントランスポーター
FOB	functional observation battery	機能観察総合評価法
Glob	globulin	グロブリン
Glu	glucose	グルコース
GLP	Good Laboratory Practice	
HCT	hematocrit	ヘマトクリット
HGB	hemoglobin concentration	ヘモグロビン濃度
IP	inorganic phosphate	無機リン
IR-	immediate release type	即放型
MPV	mean platelet volume	平均血小板容積
NET	noradrenaline 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
PLT	platelet count	血小板数
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
RBC	red blood cell count	赤血球数

略号	英語	日本語
S9 mix	metabolic activation system	代謝活性化系
T.Cho	total cholesterol	総コレステロール
TG	triglyceride	トリグリセリド
TK	toxicokineitcs	トキシコキネティクス
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UN	urea nitrogen	尿素窒素
WBC	white blood cell count	白血球数

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

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[redacted] 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.

本薬の安全性を評価するために，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験 (幼若毒性試験を含む) 及び依存性試験を実施した．なお，これら試験の中には，本薬投与時の毒性と比較するために，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与群を設定した試験が含まれている (表 2.6.6.1-1)．また，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を参考資料として使用すると共に，混合アンフェタミン塩を用いて実施した幼若ラット毒性試験におけるより高用量の毒性情報を参照している (表 2.6.6.1-2)．さらに，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マウス及びラットがん原性試験 [4] を文献として利用している．以下に実施された試験の概要を記載する.

表 2.6.6.1-1　本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩の毒性試験一覧

試験の種類及び期間 [被験物質]	動物種等	投与 (処置) 経路	GLP 適用	資料種別
単回投与毒性試験				
[本薬]	マウス	経口	適	評価
[本薬]	ラット	経口	非適	参考
[本薬]	イヌ	経口	適	評価
[本薬及び *d*-AS]	イヌ	静脈内	適	評価
反復投与毒性試験				
28 日間 [本薬及び *d*-AS]	ラット	経口	適	評価
6 ヵ月 [本薬]	ラット	経口	適	評価
28 日間 [本薬及び *d*-AS]	イヌ	経口	適	評価
39 週間 (途中中止) [本薬]	イヌ	経口	適	参考
39 週間 [本薬]	イヌ	経口	適	評価
遺伝毒性試験				
細菌を用いる復帰突然変異試験 [本薬]	ネズミチフス菌，大腸菌	*In vitro*	適	評価
ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 [本薬]	マウスリンフォーマ細胞	*In vitro*	適	評価
げっ歯類を用いる小核試験 [本薬]	マウス (骨髄細胞)	経口	適	評価
生殖発生毒性試験 (幼若毒性試験を含む)				
胚・胎児発生に関する試験 [本薬]	ラット	経口	適	評価
胚・胎児発生に関する試験 [本薬]	ウサギ	経口	適	評価
8 週間 [本薬]	幼若ラット	経口	適	評価
26 週間 [本薬]	幼若イヌ	経口	適	評価
その他の毒性試験				
精神依存性評価試験 [本薬]	マウス	経口	非適	参考
弁別試験 [本薬]	ラット	経口	非適	参考
弁別試験 (その 1) [本薬]	サル	胃内・皮下	非適	参考
弁別試験 (その 2) [本薬]	サル	皮下	非適	参考
自己投与試験 [本薬]	ラット	静脈内	非適	参考
自己投与試験 [本薬]	サル	静脈内	非適	参考
身体依存性評価 ([本薬 (及び *d*-AS)]) [a]	(ラット，イヌ，幼若イヌ) [a]	(経口) [a]	適	参考

略号：GLP，Good Laboratory Practice．表中の *d*-AS は *d*-アンフェタミン硫酸塩を表す．

a：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変化並びに本薬のラット 6 ヵ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を評価した．

表 2.6.6.1-2　混合アンフェタミン塩の毒性試験一覧

試験の種類及び期間	動物種等	投与 (処置) 経路	GLP 適用	資料種別
生殖発生毒性試験 (幼若毒性試験を含む)				
受 (授) 胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	経口	適	参考
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	ラット	経口	適	参考
53～59 日間	幼若ラット	経口	適	参考

単回投与毒性試験

本薬のマウス単回経口投与毒性試験 [投与量 : 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)，追加試験における雄の投与量 ; 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)，雌の投与量 ; 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)] において，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．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，マウス単回経口投与時の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．

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，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．1000 mg/kg 投与群で死亡及び切迫殺例が発生し，ラット単回経口投与時の本薬の概略の致死量は 1000 mg/kg と判断した．

本薬のイヌ用量漸増経口投与毒性試験 [投与量 : 3，10，18 及び 24 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値 : それぞれ約 0.9，3.0，5.3 及び 7.1 mg/kg)] において，10 mg/kg 投与後では，活動性亢進，流涎，不穏，常同行動及び眼球強膜血管の拡張が認められた．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．さらに．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．試験期間中に死亡例は発生せず，イヌ単回経口投与時の本薬の概略の致死量は 24 mg/kg を超える量と判断した．

本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のイヌ単回静脈内投与試験 [本薬の投与量 : 7 mg/dog (約 0.89 mg/kg, *d*-アンフェタミン換算値 ; 約 0.3 mg/kg), *d*-アンフェタミン硫酸塩の投与量 : 3 mg/dog (約 0.39 mg/kg，*d*-アンフェタミン換算値 ; 約 0.3 mg/kg)] において，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投与後 2 時間に浅速呼吸が一過性に出現した．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った．試験期間中に死亡例は発生せず，イヌ単回静脈内投与時の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．

反復投与毒性試験

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 [本薬の投与量 : 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)，*d*-アンフェタミン硫酸塩の投与量 : 16 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値 : 約 11.8 mg/kg/日)] において，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 40 mg/kg/日以上の投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群で被毛粗剛が認められ，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痩も認められた．本薬 40 mg/kg/日以上の投与群

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．本薬 40 mg/kg/日以上の投与群では，体重の変化とおおむね相関した摂餌量の変化が認められ，投与期間の半ばまで低値を示したが，それ以降は増加方向に転じた．*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，本薬の無毒性量は 20 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ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験 [本薬の投与量：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)，*d*-アンフェタミン硫酸塩の投与量：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)] においては，対照群を含めた全群で死亡又は切迫殺例が発生した．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 例については，活動性亢進による二次的な変化として認められた切歯破折，吻部の赤色汚染や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．一方，本薬投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の雌の摂餌量は，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た．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．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．

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 (一般状態の悪化により，試験の途中で投与量を変更した) [本薬の投与量：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)，*d*-アンフェタミン硫酸塩の投与量：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)] において，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，不穏，舌なめずり，緩慢な歩行，浅速呼吸及び頭を振る動作，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/日以上の投与群で歩行異常，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/日投与群では旋回，嘔吐及び削痩も認められた．また，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与群で，上記の一般状態所見が認められた．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，削痩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有

意差が認められたが，3 mg/kg/日投与群の体重は有意差が認められなかった．本薬 10→6 mg/kg/日以上の投与群及び *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．*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 (途中中止) [投与量 : 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)] において，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たため，投与 2～6 日目に休薬し，投与 7 日目に用量を 5 mg/kg 日に減量した．また，3 mg/kg/日投与群では，同様の常同行動，活動性亢進，脱水及び削痩が認められた．本試験では，3 mg/kg/日以上の投与群で，摂餌減少，廃絶，削痩及び脱水などの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．

本薬のイヌ 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)] においては，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の変化は消失した．3 mg/kg/日以上の投与群で体重減少が認められたが，特別餌の給餌により，食欲及び体重は維持された (投与期間終了時における対照群との比較で −11%～−23%)．心電図検査においては，3 mg/kg/日以上の投与群で対照群と比較して統計学的に有意ではないが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．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/日以上の投与群でヘモグロビン濃度 (HGB)，ヘマトクリット (HCT) 及び網状赤血球数の減少並びに総タンパク及びアルブミン (Alb) の減少が認められ，8 mg/kg/日投与群では赤血球数 (RBC) の減少も認められた．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．本薬の無毒性量は 1 mg/kg/日であると判断した．

遺伝毒性試験

本薬の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及びマウス骨髄細胞を用いる小核試験は，いずれも陰性と判断した．

生殖発生毒性試験（幼若毒性試験を含む）

本薬のラット胚・胎児発生に関する経口投与試験 [投与量 : 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)] においては，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．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，変化の程度は軽微であり，毒性でないと判断した．胚・胎児に関して，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．

本薬のウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験 [投与量 : 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)] においては，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/日以上の投与群では活動性亢進も認められたが，自傷行動は認められなかった．120 mg/kg/日投与群では，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．胚・胎児に関して，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．

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 [アンフェタミン (*d*:*l* = 3:1) 換算投与量 : 2，6 及び 20 mg/kg/日] において，20 mg/kg/日投与群で切迫殺例が発生した．6 mg/kg/日以上の投与群で活動性亢進，流涎及び匂い嗅ぎ行動が認められ，20 mg/kg/日投与群ではケージ舐め行動，立毛，興奮行動及び闘争行動も認められた．20 mg/kg/日投与群で顕著な体重の低値及び摂餌抑制が認められた．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．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．混合アンフェタミン塩の無毒性量は，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．

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 [アンフェタミン (*d*:*l* = 3:1) 換算投与量 : 2, 6 及び 10 mg/kg/日] 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 母動物において，混合アンフェタミン塩投与により，妊娠期間中では主に活動性亢進，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，哺育期間中では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，6 mg/kg/日以上の投与群では自傷行動も認められた．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/日以上の投与群で体温低下，一部喰殺，蒼白，不完全な被毛生育，削痩及び衰弱が認められ，6 mg/kg/日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/日以上の投与群の 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．混合アンフェタミン塩の 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.

本薬の幼若ラット 8 週間反復経口投与毒性試験 [投与量 : 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, 死亡例は発生しなかった. 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，削痩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. また, 摂餌量の低値が 10 mg/kg/日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/日投与群の雄では生後 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. 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 mg/kg/日以上の投与群の雌の生後 59 日又は生後 60 日でも認められた．なお，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．本薬の無毒性量は 4 mg/kg/日と判断した.

本薬の幼若イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験 [投与量 : 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)] においては，死亡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 (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/日以上の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/日以上の投与群の雄で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．機能観察総合評価法 (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で認められた症状 (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．心電図検査，体高や体長の身体発育，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．本薬の無毒性量は 2 mg/kg/日と判断した.

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 [アンフェタミン (*d*:*l* = 3:1) 換算投与量 : 2→4，6→12 及び 20→40 mg/kg/日，生後 14 日目に投与量を変更] においては，死亡例は発生しなかった. 6→12 mg/kg/日以上の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/日以上の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．Morris 水迷路を用いた学習記憶検査において，6→12 mg/kg/日以上の投与群で学習記憶能の低下が認められた．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．混合アンフェタミン塩の無毒性量は 2→4 mg/kg/日と判断した．

その他の毒性試験

本薬のマウス精神依存性評価試験 [単回経口投与，投与量：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)] において，本薬は，8 mg/kg の用量まで自発運動量に影響を及ぼさなかったが，8 mg/kg の用量で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，本薬が精神依存性を有する可能性は否定できなかった．

即放型 (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 [単回経口及び腹腔内投与量：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)] の結果，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．また，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．さらに，その発現が一過性である可能性が示唆された．

d-アンフェタミン弁別獲得サルを用いたサル弁別試験 [単回胃内投与量：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)，単回皮下投与量：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)] の結果，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．

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 [単回皮下投与，フルマゼニル弁別獲得サルにおける投与量：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)，ミダゾラム弁別獲得サルにおける投与量：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)] の結果，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さないと結論した．

コカイン塩酸塩の自己投与を訓練されたラット (動物の詳細は後述) を用いたラット自己投与試験 [静脈内持続注入投与量：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)] の結果，いずれの用量でも強化効果は認められなかった．本薬は，げっ歯類において明確な強化効果を有さないと結論した．

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 [静脈内持続注入投与量：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)] の結果，本薬 0.03 mg/kg 以上の注入では，生理食塩液投与時よりも高い

自己投与回数を示したが，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であった．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結論した．

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 本薬のマウス単回経口投与毒性試験

評価資料 4.2.3.1-01
概要表 2.6.7.5

ICR 系マウス (各群雌雄各 5 例) 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 100，150 及び 175 mg/kg (各群雄 10 例，*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 400 及び 600 mg/kg (各群雌 10 例, *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．

投与後 2 日以内に, 200 mg/kg 投与群の雄 2 例, 800 mg/kg 以上の投与群の雄全例, 800, 1000, 1500 及び 2000 mg/kg 投与群の雌，それぞれ 4，2，3 及び 5 例が死亡した．追加試験において，150 及び 175 mg/kg 投与群の雄 1 例，600 mg/kg 投与群の雌 4 例が死亡した．一般状態観察において，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．

以上の結果から, 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．

2.6.6.2.2 本薬のラット単回経口投与毒性試験

参考資料 4.2.3.1-04
概要表 2.6.7.5

本試験は非 GLP 試験として実施した．Sprague-Dawley 系ラット (各群雌雄各 3 例) 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後 7 日間観察し，急性毒性を評価した．

1000 mg/kg 投与群の雌 1 例が投与 2 日目に死亡し，剖検において色素涙，色素鼻汁，ガス貯留による胃拡張，副腎腫大及び小腸の水腫様拡張が認められた．また，1000 mg/kg 投与群の雄 1 例が自傷行動による背側頚部の皮膚病変の悪化に伴い，投与 3 日目に切迫殺された．

60 mg/kg 以上の投与群で，投与後 2 時間以内に活動性亢進が認められ，この変化は投与 2 日目まで持続した．60 mg/kg 以上の投与群で，投与 3 日目までに色素涙及び色素鼻汁が認められた．100 mg/kg 投与群で投与 1 及び 2 日目に糞量減少，1000 mg/kg 投与群で投与 4 日目まで糞なし及び尿量減少並びに 1000 mg/kg 投与群の 4 例で投与 3 日目に様々な重篤度の皮膚病変が認められた．投与 4～7 日目においては，60 mg/kg 以上の投与群で一般状態に変化は認められなかった．なお，0.1，1 及び 10 mg/kg 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．

2.6.6.2.3 本薬のイヌ用量漸増経口投与毒性試験

評価資料 4.2.3.1-02
概要表 2.6.7.5

ビーグルイヌ (雌雄各 2 例) 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．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，血液学的及び血液化学的検査，解剖時の肉眼検査 (最終投与 5 日後) を実施した．

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，3 mg/kg 投与後では，雄 1 例で投与後 1 時間に嘔吐が認められたが，それ以外の雄及び雌では変化がなかった．10 mg/kg 投与後では，雌雄で活動性亢進，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，雄 1 例で旋回及びケージ内に黄白色泡状物質がみられ，雌 2 例で頭の上下運動，舌なめずり又は可視粘膜の暗赤色化も認められた．18 mg/kg 投与後では，10 mg/kg 投与後と同様の所見に加えて，雌雄で歩行異常及び異常姿勢が発現し，雌 2 例でケージ内に白色泡状物質が認められ，そのうち 1 例で赤色嘔吐物もみられた．24 mg/kg 投与後では，18 mg/kg 投与後と同様の所見に加えて，投与後約 3 時間までに雌雄全例で嘔吐が認められた．いずれの動物においても，一般状態所見は漸増投与前までに消失したが，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．

以上の結果から，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．

2.6.6.2.4 本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のイヌ単回静脈内投与試験

評価資料 4.2.3.1-03
概要表 2.6.7.5

ビーグルイヌ (雌雄各 3 例) 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)] の用量で単回静脈内投与 (30 分間) 後 14 日間観察し，急性毒性を評価した．また，本薬投与時の曝露及び毒性と比較するために，*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 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)] の用量で同様に投与した．一般状態観察，体重測定及び摂餌量測定を実施した．また，投与前，投与後 10，20，30，35，40 及び 45 分，1，1.5，2.5，4.5，6.5，10.5 及び 24 時間に採血し，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の測定並びに TK 解析を実施した．

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投与後 2 時間に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．以上の結果から，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．

TK 解析 (表 2.6.6.2-1) において，本薬投与群の *d*-アンフェタミンの曝露量 [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 ($AUC_{0\text{-}24hr}$) 及び最高血漿中濃度 (C_{max})] は, *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群と比較して低値であった．また，本薬投与群の *d*-アンフェタミンの最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与群と比較して遅く，本薬投与群のリスデキサンフェタミンの T_{max} は，*d*-アンフェタミンと比較して速やかであった．

表 2.6.6.2-1 本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のイヌ単回静脈内投与毒性試験におけるリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの TK パラメータ

測定物質	TK パラメータ	本薬 (7 mg/dog [約 0.3 mg/kg])[a]	
		雄	雌
リスデキサンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	645	694
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	368	433
	T_{max} (hr)	0.444	0.500
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	27.8	38.1
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	107	173
	T_{max} (hr)	1.17	1.00

測定物質	TK パラメータ	*d*-アンフェタミン硫酸塩 (3 mg/dog [約 0.3 mg/kg])[a]	
		雄	雌
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	72.8	79.8
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	241	192
	T_{max} (hr)	0.444	0.528

平均値 (n=3).
a：投与量 ([ ] 内に *d*-アンフェタミン換算値を示す).

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 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

評価資料 4.2.3.2-01
参考資料 4.2.3.2-05
概要表 2.6.7.7.1，2.6.7.6

(1) 用量設定根拠

用量設定試験として実施した Sprague-Dawley 系ラットにおける本薬の 7 日間反復経口投与毒性試験 [投与量 : 0 (対照群)，30，100 及び 300 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値 : それぞれ約 8.9, 29.6 及び 88.8 mg/kg/日), 各群雌雄各 5 例, 概要表 2.6.7.6 参照] において, 100 及び 300 mg/kg/日投与群で自傷行動による死亡又は瀕死に伴う切迫殺例が発生した．また，本薬を投与した全ての群で活動性亢進が認められた. 100 mg/kg/日以上の投与群では体重の減少又は増加抑制が認められ，本薬を投与した全ての群で摂餌量の減少が認められた．血液及び血液化学的検査において，300 mg/kg/日群で網状赤血球数の減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアルカリフォスファターゼ (ALP) 活性の上昇，尿素窒素 (UN)，Alb 及びグルコース (Glu) の増加並びにトリグリセリド (TG) の減少が認められ, 肝臓及び腎臓への影響が示唆された. また, 100 mg/kg/日投与群で UN 及び Glu の増加, TG の減少並びに ALP 活性の上昇が認められた．さらに，肉眼及び器官重量検査において，本薬の体重への影響に伴う二次的な変動が認められた．以上の結果から，本薬の投与量として，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) を設定した．また，本薬投与時の毒性と比較するために，*d*-アンフェタミン硫酸塩の投与量として，*d*-アンフェタミン換算で本薬 40 mg/kg/日と等量の 16 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値 : 約 11.8 mg/kg/日) を設定した.

(2) 試験方法及び成績

Sprague-Dawley 系ラット (各群雌雄各 10 例) に本薬を 0 (対照群)，20，40 及び 80 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，毒性を評価した．また，*d*-アンフェタミン硫酸塩を 16 mg/kg/日の用量で同様に投与した．対照群には媒体 (脱イオン水) を投与した．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, 14 日間の休薬による回復性試験群 (各群雌雄各 5 例) を設け，毒性の回復性を評価した．さらに，TK 用サテライト群 (各群雌雄各 9 例，対照群は設定なし) に主群と同じ条件で投与した．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，血液学及び血液化学的検査，器官重量測定，肉眼検査並びに病理組織学的検査 (投与期間終了時及び休薬期間終了時) を実施した．また，投与 1 及び 28 日目の投与前 (投与 1 日目を除く) 並びに投与後 1，2，4，6，8，12，16 及び 24 時間に採血 (各時点雌雄各 3 例) し，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の測定並びに TK 解析を実施した.

TK 用サテライト群における本薬 80 mg/kg/日投与群の雌 1 例は, 自傷行動による瀕死に伴い, 投与 7 日目に切迫殺された．その他に死亡及び切迫殺例は発生しなかった.

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を伴っていた．また，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/日以上の投与群及び *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痩が，さらに認められた．これらの一般状態所見は休薬により消失したが，削痩は休薬期間の半ばまで継続して認められた．本薬 40 mg/kg/日以上の投与群及び *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/日以上の投与群では，体重の変化とおおむね相関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/日以上の投与群の雌雄で ALT 活性の上昇が，同群の雌で Glu の増加が，本薬 80 mg/kg/日投与群の雌雄で UN 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．

本薬投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の器官重量に統計学的な有意差が散見されたが，これらは本薬又は *d*-アンフェタミン硫酸塩の体重への影響による二次的な変動である又は病理組織学的変化を伴わないため，毒性学的に意義がない変化と考えられる．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．

TK 解析 (表 2.6.6.3-1) において，本薬を投与した全ての群のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} は，20 及び 40 mg/kg/日投与群の間ではおおむね用量に比例して増大し，40 及び 80 mg/kg/日投与群の間ではおおむね用量比以上に増大した．また，いずれの血漿中濃度も反復投与により増加する傾向にあった．さらに，本薬 80 mg/kg/日投与群の雌における血漿中リスデキサンフェタミン濃度及び本薬を投与した全ての群の雌における血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は，それぞれ雄に比べて高かった．一方，*d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} は，*d*-アンフェタミン換算で等量の本薬 40 mg/kg/日投与群と *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群で，おおむね同等であり，T_{max} もおおむね同等であった．また，本薬を投与した全ての群のリスデキサンフェタミンの T_{max} は，*d*-アンフェタミンと比較して同程度又は速やかであった．

以上の結果から，*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．

表 2.6.6.3-1　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 リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの TK パラメータ

測定物質	TK パラメータ	投与	本薬投与量 (mg/kg/日)[a]					
			雄			雌		
			20 [約 5.9]	40 [約 11.8]	80 [約 23.7]	20 [約 5.9]	40 [約 11.8]	80 [約 23.7]
リスデキサンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	60.7	140.8	130.0	47.5	117.5	269.5
		28 日目	76.3	166.3	243.6	90.7	201.3	389.8[b]
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	106.7	255.4	674.1	99.6	254.4	1296.0
		28 日目	168.9	403.1	1044.6	199.6	400.5	1362.5[b]
	T_{max} (hr)	1 日目	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0
		28 日目	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	126.3	164.3	460.4	218.0	338.5	1083.2
		28 日目	170.3	332.4	669.0	235.0	479.0	1282.8[b]
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	722.9	1299.8	3377.7	1090.6	1991.8	6609.9
		28 日目	882.7	2023.3	6327.5	1232.3	2818.2	9174.5[b]
	T_{max} (hr)	1 日目	2.0	1.0	4.0	2.0	2.0	6.0
		28 日目	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0	4.0

測定物質	TK パラメータ	投与	*d*-アンフェタミン硫酸塩投与量 (mg/kg/日)[a]	
			雄	雌
			16 [約 11.8]	16 [約 11.8]
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	315.0	455.1
		28 日目	424.1	438.7
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	1341.9	2002.3
		28 日目	1748.5	2619.0
	T_{max} (hr)	1 日目	2.0	1.0
		28 日目	1.0	2.0

平均値 (n = 3).
a : [ ] 内に *d*-アンフェタミン換算値を示す．b : 切迫殺例の発生により，一部の採血時点は n=2 のデータ.

2.6.6.3.2 本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-02
概要表 2.6.7.7.2

(1) 用量設定根拠

前述したラット 28 日間反復経口投与毒性試験で得られた結果を基に，本薬の投与量として，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) を設定した．また, 本薬投与時の毒性と比較するために, *d*-アンフェタミン硫酸塩の投与量として, *d*-アンフェタミン換算でそれぞれ等量の 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) を設定した.

(2) 試験方法及び成績

Sprague-Dawley 系ラット (各群雌雄各 15 例) に本薬を 0 (対照群), 20 及び 40 mg/kg/日の用量

で 1 日 1 回 6 ヵ月間反復経口投与し，毒性を評価した．また，*d*-アンフェタミン硫酸塩を 8 及び 16 mg/kg/日の用量で同様に投与した. 対照群には媒体 (脱イオン水) を投与した. 各群には，4 週間の休薬による回復性試験群 (各群雌雄各 5 例) を設け, 毒性の回復性を評価した. さらに，TK 用サテライト群 (対照群：雌雄 3 例，それ以外の群：各群雌雄各 12 例) に主群と同じ条件で投与した．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液化学的検査及び尿検査，器官重量測定，肉眼検査並びに病理組織学的検査 (投与期間及び回復期間終了時) を実施した．また，投与 1 日目，3 ヵ月目及び 6 ヵ月目の投与後 15 及び 30 分，1，2，4，8，12 及び 24 時間に採血 (各時点雌雄各 3 例) し，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の測定並びに TK 解析を実施した．

主群における本薬 40 mg/kg/日投与群の雄 1 例及び雌 3 例，*d*-アンフェタミン硫酸塩 16 mg/kg/日投与群の雄 2 例及び雌 2 例，本薬 20 mg/kg/日投与群の雄 2 例並びに *d*-アンフェタミン硫酸塩 8 mg/kg/日投与群の雌 1 例が死亡又は切迫殺された．また，TK 用サテライト群における本薬 40 mg/kg/日投与群の雄 1 例及び雌 2 例，*d*-アンフェタミン硫酸塩 16 mg/kg/日投与群の雄 1 例及び雌 1 例並びに本薬 20 mg/kg/日投与群の雄 1 例が死亡した．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として切歯破折，口吻部の赤色汚染又は出血も認められたことから，これら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．これらの一般状態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．一方，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た．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．

投与 3 ヵ月目又は 6 ヵ月目の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 (MPV) 及び HGB の増加，総コレステロール (T.Cho)，TG，Glu，Alb 及びグロブリン (Glob) の減少並びに無機リン (IP) 濃度の増加が認められ，*d*-アンフェタミン硫酸塩 16 mg/kg/日投与群の雄では血小板数 (PLT) の増加が，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は白血球数 (WBC) の増加が認められたが，いずれも軽微な変化であった．これらの変化は休薬により回復した．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の雌雄で器官重量に統計学的な有意差が散見されたが，これらは体重への影響に伴う二次的な変動であると考えられる．

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．

TK 解析 (表 2.6.6.3-2) において，本薬を投与した全ての群のリスデキサンフェタミン及び

d-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} は，全ての測定時点において，用量の増加に伴い増大した．また，反復投与による影響として，投与 3 ヵ月目におけるリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} は，投与 1 日目より高値を示したが，投与 3～6 ヵ月目の間では更なる増加は認められなかった．さらに，本薬を投与した全ての群の血漿中リスデキサンフェタミン濃度に明らかな性差は認められなかったが，本薬を投与した全ての群の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は雄に比べて雌で高かった．なお，^{14}C 標識した本薬 10 mg/kg を単回経口投与したラット血漿中代謝物を検索したところ，雄では *d*-アンフェタミンの芳香環部分の水酸化体 (推定) が検出されたが，雌では検出されなかった [2.6.4.5.2.1 項参照]．この *d*-アンフェタミンの芳香環部分の水酸化体 (4 位以外) 生成における性差が血漿中 *d*-アンフェタミン濃度の性差の一因であると考えている．一方，血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は，*d*-アンフェタミン換算で等量の本薬 20 及び 40 mg/kg/日投与群と *d*-アンフェタミン硫酸塩 8 及び 16 mg/kg/日投与群で，それぞれおおむね同等であったが，本薬投与群の T_{max} は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群と比較して遅かった．また，本薬を投与した全ての群のリスデキサンフェタミンの T_{max} は，*d*-アンフェタミンと比較して速やかであった．

以上の結果から，本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のラット 6 ヵ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．

表 2.6.6.3-2　本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験における
リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの TK パラメータ

測定物質	TK パラメータ	投与	本薬投与量 (mg/kg/日)[a]			
			雄		雌	
			20 [約 5.9]	40 [約 11.8]	20 [約 5.9]	40 [約 11.8]
リスデキサンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	89.8	114	120	201
		3 ヵ月目	182	351	397	386
		6 ヵ月目	226	397	425	561
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	101	254	131	372
		3 ヵ月目	356	1060	676	946
		6 ヵ月目	384	789	575	1330
	T_{max} (hr)	1 日目	0.50	0.50	0.25	0.50
		3 ヵ月目	1.0	1.0	0.50	0.50
		6 ヵ月目	0.50	0.50	0.50	1.0
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	194	279	236	557
		3 ヵ月目	364	635	625	1040
		6 ヵ月目	310	475	550	982
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	1070	2260	1660	3740
		3 ヵ月目	1980	4640	3480	6880
		6 ヵ月目	1790	4000	3370	6520
	T_{max} (hr)	1 日目	2.0	1.0	2.0	2.0
		3 ヵ月目	2.0	4.0	2.0	4.0
		6 ヵ月目	2.0	4.0	2.0	2.0

測定物質	TK パラメータ	投与	*d*-アンフェタミン硫酸塩投与量 (mg/kg/日)[a]			
			雄		雌	
			8 [約 5.9]	16 [約 11.8]	8 [約 5.9]	16 [約 11.8]
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	245	351	439	693
		3 ヵ月目	468	940	899	989
		6 ヵ月目	475	899	548	1000
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	872	2420	1460	3170
		3 ヵ月目	2280	4960	4470	6380
		6 ヵ月目	2400	4780	3490	6540
	T_{max} (hr)	1 日目	1.0	0.25	0.50	0.50
		3 ヵ月目	1.0	0.25	2.0	2.0
		6 ヵ月目	1.0	2.0	1.0	2.0

平均値 (n = 3).
a : [ ] 内に *d*-アンフェタミン換算値を示す.

2.6.6.3.3 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

評価資料 4.2.3.2-03
参考資料 4.2.3.2-06
概要表 2.6.7.7.3，2.6.7.6

(1) 用量設定根拠

用量設定試験として実施したビーグルイヌにおける本薬の 7 日間反復経口投与毒性試験 [投

与量：0 (対照群)，3，6 及び 12 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.9，1.8 及び 3.6 mg/kg/日)，各群雌雄各 1 例，概要表 2.6.7.6 参照] において，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が認められ，6 mg/kg/日以上の投与群では流涎，反復行動，不穏，旋回，眼球強膜血管の拡張，浅速呼吸，眼脂及び軟便が認められたが，いずれの動物においても，これらの一般状態に関する所見は翌日の投与前までに消失した．また，本薬を投与した全ての群で体重減少が認められ，12 mg/kg/日投与群では投与期間を通じて摂餌量の減少が，3 及び 6 mg/kg/日投与群でも散発的な摂餌量の減少が認められた．さらに，血液学的検査において，6 mg/kg/日以上の投与群で網状赤血球数の減少が認められた．一方，血液化学的検査，器官重量及び肉眼所見において，本薬に起因した変化は認められなかった．以上の結果から，本薬の投与量として，3，10 及び 15 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.9，3.0 及び 4.4 mg/kg/日) を設定した．また，本薬投与時の毒性と比較するために，*d*-アンフェタミン硫酸塩の投与量として，*d*-アンフェタミン換算で本薬 10 mg/kg/日とほぼ等量の 4 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：約 2.9 mg/kg/日) を設定した．

(2) 試験方法及び成績

ビーグルイヌ (各群雌雄各 3 例) に本薬を 0 (対照群)，3，10 及び 15 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，毒性を評価した．また，*d*-アンフェタミン硫酸塩を 4 mg/kg/日の用量で同様に投与した．対照群には媒体 (脱イオン水) を投与した．対照群，本薬 15 mg/kg/日投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群には，14 日間の休薬による回復性試験群 (各群雌雄各 2 例) を設け，毒性の回復性を評価した．ただし，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 (10 及び 15 mg/kg/日) を，それぞれ 6 及び 12 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 1.8 及び 3.6 mg/kg/日) に，*d*-アンフェタミン硫酸塩の投与量 (4 mg/kg/日) を 2.4 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算量：約 1.8 mg/kg/日) に，それぞれ減量して投与を継続した [そこで，本薬の中及び高用量を，それぞれ本薬 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 3.0→1.8 及び 4.4→3.6 mg/kg/日) と，*d*-アンフェタミン硫酸塩の投与量を *d*-アンフェタミン硫酸塩 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) と，それぞれ表記する]．一般状態観察，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学及び血液化学的検査，器官重量測定，肉眼検査並びに病理組織学的検査 (投与期間終了時及び回復期間終了時) を実施した．また，投与 1 及び 28 日目の投与前 (投与 1 日目を除く) 並びに投与後 1，2，4，6，8，12，16 及び 24 時間に採血し，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の測定並びに TK 解析を実施した．

投与開始から剖検日まで，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，浅速呼吸及び頭を振る動作が認められ，投与後の活動性亢進に伴うケージ擦り付けによる頭部の擦り傷，腫張又は痂皮形成も認められた．本薬 10→6 mg/kg/日以上の投与群及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群では，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た．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，嘔吐及び削痩も認められた．これらの一

般状態所見のほとんどは休薬により消失したが，活動性低下，削痩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，本薬 3 mg/kg/日投与群の雌では，一過性かつ軽度の摂餌量減少が認められた．ただし，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た．投与期間終了時の体重は，対照群の −12%～−24%であり，本薬 10→6 mg/kg/日以上の投与群及び *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 15→12 mg/kg/日投与群及び *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．

TK 解析 (表 2.6.6.3-3) において，本薬を投与した全ての群のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，用量比以下で増大した．また，本薬を投与した全ての群のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ に，性差及び反復投与による蓄積は認められなかった．一方，血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は，*d*-アンフェタミン換算で等量の本薬 10→6 mg/kg/日投与群と *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群で類似していたが，本薬投与群の T_{max} は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群と比較してやや遅かった．また，本薬を投与した全ての群のリスデキサンフェタミンの T_{max} は，*d*-アンフェタミンと比較して速やかであった．

以上の結果から，*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．

表 2.6.6.3-3　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リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの TK パラメータ

測定物質	TK パラメータ	投与	本薬投与量 (mg/kg/日)[a]					
			雄			雌		
			3 [約 0.9]	10→6 [約 3.0 →1.8]	15→12 [約 4.4 →3.6]	3 [約 0.9]	10→6 [約 3.0 →1.8]	15→12 [約 4.4 →3.6]
リスデキサンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	222	715	976	154	738	765
		28 日目	178	329	658	94.1	316	604
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	370	1024	1472	273	1023	1150
		28 日目	339	426	1220	140	438	925
	T_{max} (hr)	1 日目	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		28 日目	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	96.4	292	471	72.4	294	461
		28 日目	93.4	198	368	113	174	314
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	762	2362	4512	527	2543	4124
		28 日目	626	1362	2175	702	1188	2158
	T_{max} (hr)	1 日目	2.0	2.0	2.8	2.0	2.7	2.6
		28 日目	2.0	2.0	2.0	1.7	2.0	2.4

測定物質	TK パラメータ	投与	*d*-アンフェタミン硫酸塩投与量 (mg/kg/日)[a]	
			雄	雌
			4→2.4 [約 2.9 →1.8]	4→2.4 [約 2.9 →1.8]
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	433	343
		28 日目	232	199
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	3053	2640
		28 日目	1162	1276
	T_{max} (hr)	1 日目	1.6	2.6
		28 日目	1.2	1.6

平均値 (本薬 3 及び 10→6 mg/kg/日投与群は n = 3，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は n = 5).
a：[ ] 内に *d*-アンフェタミン換算値を示す.

2.6.6.3.4 本薬のイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (途中中止)

参考資料 4.2.3.2-07
概要表 2.6.7.6

(1) 用量設定根拠

後述する本薬の幼若イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験で得られた結果を基に，本薬の投与量として，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) を設定した.

(2) 試験方法及び成績

ビーグルイヌ (各群雌雄各 4 例) に本薬を 0 (対照群)，1，3 及び 10 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回反復経口投与し，毒性を評価した．対照群には媒体 (蒸留水) を投与した．対照群及び本薬

10 mg/kg/日投与群には，回復性試験群 (各群雌雄各 2 例) を設けた．一般状態観察，体重測定及び摂餌量測定を実施した．また，投与 1 日目の投与前並びに投与後 0.5，1，2，4，6，8，12 及び 24 時間に採血し，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の測定並びに TK 解析を実施した．

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たので，投与 2～6 日目に休薬し，投与 7 日目に用量を 5 mg/kg に減量した．3 mg/kg/日投与群では，同様の常同行動，活動性亢進，脱水及び削痩が認められた．本試験では，通常飼料で飼育していたが，3 mg/kg/日以上の投与群で，摂餌減少，廃絶，削痩及び脱水などの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．

TK 解析 (表 2.6.6.3-4) において，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} は，おおむね用量に比例して増大した．また，明らかな性差は認められなかった．

表 2.6.6.3-4　本薬のイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (途中中止) におけるリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの TK パラメータ

測定物質	TK パラメータ	投与	本薬投与量 (mg/kg/日)[a]					
			雄			雌		
			1 [約 0.3]	3 [約 0.9]	10 [約 3.0]	1 [約 0.3]	3 [約 0.9]	10 [約 3.0]
リスデキサンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	59.7	249	752	44.5	193	816
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	114	417	1430	112	402	1560
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	37.3	109	374	32.9	109	400
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	222	686	3280	209	758	3610

平均値 (1 及び 3 mg/kg/日投与群は n = 4，10 mg/kg/日投与群は n = 6).
a : [ ] 内に *d*-アンフェタミン換算値を示す.

2.6.6.3.5 本薬のイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-04
参考資料 4.2.3.2-08
概要表 2.6.7.7.4，2.6.7.6

前述した本薬のイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (途中中止) の結果に基づいて，用量設定試験からやり直して，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．

(1) 用量設定根拠

用量設定試験として実施したビーグルイヌにおける本薬の 28 日間反復経口投与毒性試験 (追

加) [投与量：0 (対照群)，3，6 及び 8 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.9，1.8 及び 2.4 mg/kg/日)，各群雌雄各 2 例，概要表 2.6.7.6 参照] において，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，異常発声及び浅速呼吸の全てあるいはいずれかが認められ，6 及び 8 mg/kg/日投与群では，3 mg/kg/日投与群に比べて一般状態の変化の程度が強く，発現時間も長かったが，翌日の投与前までにこれらの所見は消失した．本薬を投与した全ての群で，一般状態変化，摂餌及び体重への影響が認められたが，特別餌の給餌 (中及び高用量群は1日目, 低用量群は8日目から) により食欲及び体重は維持された．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．以上の結果から，本薬の投与量として，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) を設定した．

(2) 試験方法及び成績

ビーグルイヌ (各群雌雄各 4 例) に本薬を 0 (対照群)，1，3 及び 8 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 39 週間反復経口投与し，毒性を評価した．対照群には媒体 (超純水) を投与した．対照群及び 8 mg/kg/日投与群には，4 週間の休薬による回復性試験群 (各群雌雄各 2 例) を設け，毒性の回復性を評価した．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，心電図検査，尿検査，血液学及び血液化学的検査，器官重量測定，肉眼検査並びに病理組織学的検査 (投与期間終了時及び回復期間終了時) を実施した．また，投与 1，91 及び 273 日目の投与前 (投与 1 日目を除く) 並びに投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，16 及び 24 時間に採血し，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の測定並びに TK 解析を実施した．

投与開始から剖検日まで，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 及び 8 mg/kg/日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 (投与期間終了時における対照群との比較で −11%～−23%).

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 QTc の延長も認められたが, その程度は軽度 (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，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/日以上の投与群で 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 4 週間の休薬期間中に回復した.

TK 解析 (表 2.6.6.3-5) において，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} は，おおむね用量に比例して増大した. 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に性差は認められなかった．血漿中リスデキサンフェタミン濃度に反復投与による影響は認められなかったが，血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は投与 91 及び 273 日目にわずかな増大が認められた．また，本薬を投与した全ての群のリスデキサンフェタミンの T_{max} は，*d*-アンフェタミンと比較して速やかであった.

本薬 3 mg/kg/日以上の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.

表 2.6.6.3-5　本薬のイヌ 39 週間間反復経口投与毒性試験におけるリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの TK パラメータ

測定物質	TK パラメータ	投与	本薬投与量 (mg/kg/日)[a]					
			雄			雌		
			1 [約 0.3]	3 [約 0.9]	8 [約 2.4]	1 [約 0.3]	3 [約 0.9]	8 [約 2.4]
リスデキサンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	54.0 ±5.53	192 ±37.5	461 ±191	59.9 ±20.2	217 ±27.1	593 ±182
		91 日目	57.4 ±21.4	202 ±101	435 ±67.8	62.0 ±22.5	142 ±33.9	542 ±238
		273 日目	74.7 ±25.9	319 ±75.7	489 ±79.1	79.8 ±52.2	189 ±46.3	734 ±146
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	98.3 ±10.3	368 ±34.5	1000 ±196	97.7 ±7.52	331 ±35.1	854 ±127
		91 日目	99.8 ±ID	368 ±51.6	960 ±41.2	109 ±ID	294 ±34.9	980 ±158
		273 日目	111 ±ID	413 ±62.5	1070 ±211	111 ±ID	347 ±52.2	1090 ±125
	T_{max} (hr)	1 日目	0.500 [0.5]	0.500 [0.5]	1.00 [0.5 - 1]	0.500 [0.5]	0.500 [0.5]	0.500 [0.5 - 1]
		91 日目	0.500 [0.5 - 1]	0.500 [0.5 - 1]	0.500 [0.5- 1]	0.750 [0.5 - 1]	0.750 [0.5 - 1]	1.00 [0.5 - 1]
		273 日目	0.500 [0.5 - 1]	0.500 [0.5 - 1]	1.00 [0.5 - 1]	0.750 [0.5 - 1]	0.750 [0.5 - 1]	0.750 [0.5 - 1]
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	32.9 ±4.81	105 ±17.4	258 ±43.3	37.0 ±5.85	116 ±14.8	340 ±44.9
		91 日目	42.5 ±9.24	108 ±27.2	264 ±36.1	43.2 ±13.5	102 ±22.6	293 ±65.2
		273 日目	52.9 ±10.0	129 ±17.8	311 ±72.8	44.7 ±17.6	135 ±12.8	356 ±51.3
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	193 ±23.8	605 ±98.4	2160 ±343	211 ±39.6	660 ±119	2540 ±463
		91 日目	263 ±32.0	880 ±197	2190 ±462	260 ±64.2	729 ±129	2270 ±295
		273 日目	363 ±100	1130 ±267	2870 ±834	296 ±31.0	919 ±103	2430 ±353
	T_{max} (hr)	1 日目	2.00 [2]	2.00 [2]	2.00 [1 - 4]	2.00 [2]	2.00 [2]	2.00 [2]
		91 日目	2.00 [2]	2.00 [2]	4.00 [2 - 4]	2.00 [2]	4.00 [2 - 4]	2.00 [2 - 4]
		273 日目	2.00 [2]	2.00 [2]	4.00 [2 - 4]	2.00 [2 - 6]	2.00 [2]	3.00 [2 - 4]

C_{max} 及び AUC は平均値 ± 標準偏差，T_{max} は中央値 [範囲] (1 及び 3 mg/kg/日投与群は n = 4，8 mg/kg/日投与群は n = 6) をそれぞれ示す.

ID：データ不足

a：[ ] 内に *d*-アンフェタミン換算値を示す.

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 本薬の細菌を用いる復帰突然変異試験

評価資料 4.2.3.3-01
概要表 2.6.7.8.1

本薬の復帰突然変異誘発性を評価するため，ネズミチフス菌 (TA98，TA100，TA1535 及び TA1537) 並びに大腸菌 (WP2*uvrA*) の 5 菌株を用いて，代謝活性化系 (S9 mix：アロクロール 1254 で誘導した Sprague-Dawley 系ラット肝臓より調製したホモジネートの 9000*g* 上清) の有無の条件下でプレート法により復帰突然変異試験を実施した．陰性対照として蒸留水を用いた．

1 回目の試験においては，用量設定を目的として，本薬の 2.5，7.5，25，75，200，600，1800 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．この結果から，2 回目の試験は確認試験として，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ところ，全ての菌株において，再現性のある結果が得られた．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．

以上の成績から，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．

2.6.6.4.2 本薬のマウスリンフォーマ試験

評価資料 4.2.3.3-02
概要表 2.6.7.8.2

本薬の遺伝子突然変異誘発性を評価するため，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．陰性対照として蒸留水を用いた．判定基準として，10%以上の相対総増殖率が認められる用量において，陰性対照群と比較した遺伝子突然変異頻度に濃度依存性の増加が認められ，かつ遺伝子突然変異頻度の増加が 10^6 培養細胞あたり 100 以上の場合は陽性，遺伝子突然変異頻度の増加が 10^6 培養細胞あたり 55～99 の場合は equivocal，遺伝子突然変異頻度の増加が 10^6 培養細胞あたり 55 未満の場合は陰性とした．

用量設定の結果を基にして，相対総増殖率が 10%～20%となる用量を最高用量に設定した．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 の最高用量においても相対総増殖率が 20%を上回っていたため，2000，2500，3000，4000 及び 4600 μg/mL (10 mmol/L) の用量で追加試験を実施した．その結果，陰性対照群と比較した遺伝子突然変異頻度の増加は，いずれの用量でも平均値では 10^6 培養細胞あたり 55 未満であったが，4000 及び 4600 μg/mL の各 1 例で，それぞれ 10^6 培養細胞あたり 55 及び 60 を示した．そこで，更なる追加確認試験を 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.

以上の成績から，本薬のマウスリンフォーマ試験は陰性と判断した.

2.6.6.4.3 本薬のマウス骨髄細胞を用いる小核試験

評価資料 4.2.3.1-01
概要表 2.6.7.9.1

本薬の *in vivo* 染色体異常誘発性を評価するため，ICR 系マウスを用いて評価した.

用量設定試験として, 各群雌雄各 5 例のマウスに本薬を 200, 800, 1000, 1500 及び 2000 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ 59.2，236.8，296，444 及び 592 mg/kg) の用量で単回経口投与した．その結果，投与後 2 日以内に，200 mg/kg 投与群の雄 2 例，800 mg/kg 投与群の雄全例及び雌 4 例，1000 mg/kg 投与群の雄全例及び雌 2 例，1500 mg/kg 投与群で雄全例及び雌 3 例並びに 2000 mg/kg 投与群の雄雌全例が死亡した. また, 全投与群の雌雄で活動性亢進, 200 mg/kg 投与群の雄で嗜眠，円背及び立毛，800 mg/kg 以上の投与群の雌で立毛が観察された.

用量設定試験結果を考慮して，各群各 5 例の雄マウスに本薬を 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) で，各群各 5 例の雌マウスに 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，それぞれ単回経口投与し，投与後 24 時間に大腿骨から骨髄を採取した. 陰性対照群には媒体 (脱イオン水) を投与し，陽性対照群にはシクロホスファミドを 50 mg/kg の用量で投与した. 別途, 各群各 5 例の雄マウスに本薬を 0 (陰性対照群) 及び 75 mg/kg で，各群各 5 例の雌マウスに 0 (陰性対照群) 及び 200 mg/kg の用量で，それぞれ単回経口投与し，投与後 48 時間に大腿骨から骨髄を採取した．骨髄採取後，塗抹標本を作製し，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.

本薬全投与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 10,000 細胞あたりの小核を有する細胞数は，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．なお，全赤血球中の多染性赤血球の割合は，本薬投与群において陰性対照群と比較して最大 16%減少した.

最大耐量付近の評価を検討するため，追加試験として各群各 10 例の雄マウスに本薬を 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) で，各群各 10 例の雌に 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，それぞれ単回経口投与し，投与後 24 及び 48 時間に各群 5 例の大腿骨から骨髄を採取した．その結果，雄の 150 及び 175 mg/kg 投与群で各 1 例が，雌の 600 mg/kg 投与群で 4 例が，それぞれ死亡したため，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 10,000 細胞あたりの小核を有する細胞数は，陰性対照群と比較して有意な増加は認められなかった．なお，全赤血球中の多染性赤血球の割合は, 陰性対照群と比較して雄 100 mg/kg 及び雌 400 mg/kg 投与群において，それぞれ最大 12%及び 14%減少した.

以上の成績から，本薬のマウス小核試験は陰性と判断した.

2.6.6.5 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) 2.6.6.4 項に記載したように，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) 2.6.6.3.2 項に記載したように，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 ヵ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．

2.6.6.5.1 *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

概要表 2.6.7.10.1，2.6.7.10.2

(1) 用量設定根拠

用量設定試験として実施した *dl*-アンフェタミン硫酸塩のマウス 13 週反復混餌投与毒性試験 ($B6C3F_1$ 系マウス，*dl*-アンフェタミン硫酸塩含量：0，125，250，500，1000 及び 2000 ppm) 及びラット 13 週反復混餌投与毒性試験 (F344 系ラット，*dl*-アンフェタミン硫酸塩含量：0，47，94，188，375 及び 750 ppm) において，マウスの 250 ppm 以上の投与群及びラットの 188 ppm 以上の投与群で 10%を超える体重増加抑制が認められ，マウス及びラットの *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 [4]．したがって，100 ppm をがん原性試験の高用量として設定した．また，発がんポテンシャルの用量反応関係を確認するため，20 ppm を低用量として設定した．

(2) 試験方法及び成績

$B6C3F_1$ 系マウス (各群雌雄各 50 例) 又は F344 系ラット (各群雌雄各 50 例) 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 (対照群との最終体重比：マウスの 100 ppm 投与群の雄は −28%，雌は −34%，ラットの 100 ppm 投与群の雄は −14%，雌は −30%)．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．なお，20 及び 100 ppm 投与群における *dl*-アンフェタミン硫酸塩の概算平均摂取量は，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 投与群の雌で骨髄線維症，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．骨髄線維症は，体重減少に伴って骨髄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．卵巣萎縮は *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．

以上の結果から，*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 [5]，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．

2.6.6.6 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．

2.6.6.6.1 本薬のラット胚・胎児発生に関する経口投与試験

評価資料 4.2.3.5-01
概要表 2.6.7.13.1

(1) 用量設定根拠

前述した本薬及び *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で得られた結果を基に，本薬の高用量として，妊娠ラットの最大耐量に近いと推察された 40 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値 : 約 11.8 mg/kg/日) を設定し，中及び低用量として，それぞれ 20 及び 10 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値 : それぞれ約 5.9 及び 3.0 mg/kg/日) を設定した．

(2) 試験方法及び成績

Sprague-Dawley 系妊娠ラット (各群 20～22 例) に本薬を 0 (対照群)，10，20 及び 40 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．対照群には媒体 (脱イオン水) を投与した．母動物は，一般状態観察，体重測定及び摂餌量測定を実施し，妊娠 20 日に帝王切開した．また，生存胎児の約半数は内臓観察に，残りの半分は骨格観察及び骨化進行度の評価に用いた．さらに，妊娠 6 及び 17 日の投与前並びに投与後 1，2，4，8，12 及び 24 時間に採血し，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の測定並びに TK 解析を実施した．

40 mg/kg/日投与群の 2 例で自傷行動が認められ，妊娠 9 及び 10 日に切迫殺された．20 及び 10 mg/kg 投与群では，試験期間を通じて母動物に死亡は認められなかった．

一般状態観察において，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．体重，体重増加量及び摂餌量の変化は，本薬投与に起因する変化であるが，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．母動物の剖検では本

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，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本薬投与に起因する変化は認められなかった．

TK 解析 (表 2.6.6.6-1) において，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ はおおむね用量比以上で，血漿中 C_{max} もおおむね用量に比例して増大した．また，いずれの血漿中濃度も反復投与による影響は認められなかった．さらに，本薬を投与した全ての群のリスデキサンフェタミンの T_{max} は，*d*-アンフェタミンと比較しておおむね速やかであった．

以上の結果より，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．

表 2.6.6.6-1　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リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの TK パラメータ

測定物質	TK パラメータ	妊娠	本薬投与量 (mg/kg/日)[a]		
			10 [約 3.0]	20 [約 5.9]	40 [約 11.8]
リスデキサンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	6 日	56.4	91.8	210
		17 日	73.0	140	292
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	6 日	72.3	172	696
		17 日	94.2	235	731
	T_{max} (hr)	6 日	1.0	1.0	1.0
		17 日	1.0	1.0	1.0
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	6 日	198	392	1120
		17 日	278	510	901
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	6 日	1390	2490	6090
		17 日	1540	3380	7890
	T_{max} (hr)	6 日	1.0	2.0	4.0
		17 日	2.0	2.0	4.0

平均値 (n = 4).
a : [ ] 内に *d*-アンフェタミン換算値を示す.

2.6.6.6.2 本薬のウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験

評価資料 4.2.3.5-02
参考資料 4.2.3.5-05
概要表 2.6.7.11.1，2.6.7.13.2

(1) 用量設定根拠

用量設定試験として実施した New Zealand White 種非妊娠雌ウサギにおける本薬の反復経口投与毒性試験 [投与量：20，40，80 及び 120 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 5.9，11.8，23.7 及び 35.5 mg/kg/日)，各群 4 例，投与期間：最大 14 日間，概要表 2.6.7.11.1 参照] において，いずれの投与群においても死亡及び切迫殺例は認められなかった．一般状態観察において，120 mg/kg/日投与群で活動性亢進が認められたが，80 mg/kg/日以下の投与量では本薬投与に起因した変化は認められなかった．また，体重及び摂餌量に本薬投与の影響は認められな

かった．以上の結果から，本薬の高用量として，妊娠ウサギの最大耐量に近いと推察された 120 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：約 35.5 mg/kg/日) を設定し，中及び低用量として，それぞれ 60 及び 30 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 17.8 及び 8.9 mg/kg/日) を設定した．

(2) 試験方法及び成績

New Zealand White 種妊娠ウサギ (各群 17～22 例) に本薬を 0 (対照群-1, 対照群-2), 30, 60 及び 120 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．対照群には媒体 (脱イオン水) を投与した．母動物は，一般状態観察，体重測定及び摂餌量測定を実施し，妊娠 29 日に帝王切開した．また，胎児の外表，内臓及び骨格の形態を評価した．さらに，妊娠 7 及び 20 日の投与前並びに投与後 1，2，4，8，12 及び 24 時間に採血し, 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の測定並びに TK 解析を実施した．

一般状態観察において，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/日以上の投与群では活動性亢進も認められた．いずれも *d*-アンフェタミン投与時にみられる典型的な行動変化であり，自傷行動等の重篤な変化は認められなかったことから，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．

TK 解析 (表 2.6.6.6-2) において，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} はおおむね用量に比例して増大した．また，いずれの血漿中濃度も反復投与による影響は認められなかった. さらに, 本薬を投与した全ての群のリスデキサンフェタミンの T_{max} は，*d*-アンフェタミンと比較して，妊娠 7 日では同じであったが，妊娠 20 日では速やかであった．

以上の結果より，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．

表 2.6.6.6-2　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リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの TK パラメータ

測定物質	TK パラメータ	妊娠	本薬投与量 (mg/kg/日)[a]		
			30 [約 8.9]	60 [約 17.8]	120 [約 35.5]
リスデキサンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	7 日	360	768	995
		20 日	387	715	1570
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	7 日	435	1030	1850
		20 日	590	1170	2470
	T_{max} (hr)	7 日	1.0	1.0	1.0
		20 日	1.0	1.0	1.0
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	7 日	149	208	373
		20 日	194	312	484
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	7 日	624	1320	2490
		20 日	770	1430	3300
	T_{max} (hr)	7 日	1.0	1.0	1.0
		20 日	2.0	2.0	2.0

平均値 (n = 4).
a : [ ] 内に *d*-アンフェタミン換算値を示す.

2.6.6.6.3 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

参考資料 4.2.3.5-06，4.2.3.5-07
概要表 2.6.7.11.2，2.6.7.12.1

(1) 用量設定根拠

Sprague-Dawley 系ラットにおける混合アンフェタミン塩の反復経口投与用量設定試験 [アンフェタミン (*d*:*l* = 3:1) 換算投与量：5，10 及び 20 mg/kg/日，各群雌雄各 3 例，投与期間：最大 3 週間，概要表 2.6.7.11.2 参照] において，いずれの投与群においても死亡及び瀕死状態は認められなかった．一般状態観察においては，混合アンフェタミン塩を投与した全ての群の全ての動物で頭を振る動作，活動性亢進，ケージ舐め行動，浅速呼吸及び流涎が認められ，一部の動物でケージ底のバーを前足でつかむ行動，異常発声，首が伸びた状態などの興奮行動や眼球突出が認められた．これらの所見はいずれも混合アンフェタミン塩投与に起因した変化であると考えられる. 投与初期から用量に相関した体重及び摂餌量減少が認められた. 剖検においては，混合アンフェタミン塩投与に起因した明らかな変化は認められなかった. なお, TK 測定の結果，雄では投与後 8 時間に血漿中アンフェタミン (*dl* 比は不明) がほぼ消失していたことから, 長期間曝露を維持するために 1 日 2 回 (BID) 投与が適切であると判断した．以上の結果から，混合アンフェタミン塩の投与量として，アンフェタミン (*d*:*l* = 3:1) 換算で 2，6 及び 20 mg/kg/日 (それぞれ 1，3 及び 10 mg/kg BID 投与) を設定した.

(2) 試験方法及び成績

Sprague-Dawley 系ラット (各群雌雄各 22 例) 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 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. 対照群には媒体 (逆浸透膜処理精製水) を投与した．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．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，性周期検査 (雌のみ：交配前 10 日から交尾成立まで)，交配検査及び剖検帝王切開 (雌のみ) を実施した．また，交配開始前 (雄：投与後約 3 週間，雌：投与後約 1 週間) の投与前並びに投与後 1，2，4，8，9，10，12，16，20 及び 24 時間に採血し，血漿中アンフェタミン (*dl* 比は不明) 濃度の測定及び TK 解析を実施した.

20 mg/kg/日投与群の雌 1 例で自傷行動が認められ, 投与 2 日目に切迫殺された. 2 及び 6 mg/kg/日投与群では，混合アンフェタミン塩投与に起因する死亡又は切迫殺例は認められなかった.

一般状態観察では，20 mg/kg/日投与群の雌雄で活動性亢進及び匂い嗅ぎ行動が認められた．その他に，ケージ舐め行動，流涎，立毛及び興奮行動並びに雄で闘争行動が認められた．これらの所見は雄で特に顕著に認められ，交配前の投与期間が長かったことに関連していることが示唆された．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たが，20 mg/kg/日投与群と比較して低頻度であり，投与後半ではほぼ匂い嗅ぎ行動のみが発現した．6 mg/kg/日投与群の雌では活動性亢進，流涎及び匂い嗅ぎ行動が認められたが，連続して発現することはなかった．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. これらは混合アンフェタミン塩投与に起因した変化ではあるものの，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.

TK 解析 (表 2.6.6.6-3) において，アンフェタミン (*dl* 比は不明) の $AUC_{0\text{-}8hr}$，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} は，雄では用量比以上に，雌ではおおむね用量に比例して，それぞれ増大した.

以上の結果より，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.

表 2.6.6.6-3　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アンフェタミン (*dl* 比は不明) の TK パラメータ

TK パラメータ	混合アンフェタミン塩投与量 (mg/kg/日)[a]					
	雄			雌		
	2	6	20	2	6	20
1 回目投与の C_{max} (ng/mL)	39.1	234	880	81.6	212	1081
2 回目投与の C_{max} (ng/mL)	46.5	203	976	81.3	236	1197
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng·hr/mL)	100	648	2822	236	888	3727
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	216	1187	5689	555	1599	8506

平均値 (n = 2).
1 回目投与後 8 時間に 2 回目投与.
a：アンフェタミン (*d*:*l*= 3:1) 換算値.

2.6.6.6.4 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

参考資料 4.2.3.5-08
概要表 2.6.7.14.1

(1) 用量設定根拠

前述し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の結果を基に，混合アンフェタミン塩の投与量として，アンフェタミン (*d*:*l* = 3:1) 換算で 2，6 及び 10 mg/kg/日 (それぞれ 1，3 及び 5 mg/kg BID 投与) を設定した.

(2) 試験方法及び成績

Sprague-Dawley 系の妊娠ラット (各群 25 例) 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．母動物は自然分娩させ，出生児の離乳後に剖検した．F1 動物は，性成熟後に雌雄を交配させた．対照群には媒体 (逆浸透膜処理精製水) を投与した．F0 母動物では，一般状態観察，体重測定，摂餌量測定及び剖検 (哺育 21 日) を実施した．また，妊娠 6 日及び哺育 20 日の投与前 (妊娠 6 日を除く) 並びに投与後 0.5，1，2，4，8，9，10，12 及び 24 時間に採血し，血漿中アンフェタミン (*dl* 比は不明) 濃度の測定及び TK 解析を実施した．F1 動物では，一般状態観察，体重，生後発育評価 (耳介展開，正向反射，腹部生毛，切歯萌出，眼瞼開存及び聴覚驚愕反応)，膣開口/包皮分離検査，自発運動量評価，水迷路試験，性周期観察，交配検査，交尾成立雌動物の体重並びに剖検を実施した．F2 出生児では，一般状態観察，体重及び剖検を実施した.

F0 母動物では，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の各 1 例が死亡又は切迫殺されたが，6 mg/kg/日投与群の死亡例の死因は誤投与と判断された．2 及び 10 mg/kg/日投与群の切迫殺例では，顕著な体重減少がみられ，削痩，円背又は体温低下が観察されたが，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の各 3 例で哺育 4 日までに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 出生児の死亡は，主に哺育 4 日までに発生し，発現頻度は用量に相関して増加した．また，10 mg/kg/日投与群の哺育 4 日以降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 母動物の一般状態観察においては，混合アンフェタミン塩投与により，妊娠期間中では主に活動性亢進，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，哺育期間中では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．加えて，哺育期間中には 6 及び 10 mg/kg/日投与群の各 1 例で自傷行動が認められた．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．一般状態においては，2 mg/kg/日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，削痩及び衰弱が認められ，6 mg/kg/日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，いずれも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 動物の体重低値が，6 mg/kg/日以上の投与群で，雄は生後 4 日から，雌は生後 0 日から，それぞれ認められた．また，6 mg/kg/日以上の投与群で包皮分離及び膣開口の遅延，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ており，これらは F1 動物の体重低値に関連していると考えられる．生後 22 日の自発運動量 (オープンフィールドテストにおけるケージ内に設置したビームへの接触回数) は，10 mg/kg/日投与群雌雄で増加がみられ，毒性であると判断したが，生後 5 週では，いずれの群においても特記すべき変化はみられなかった．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/日以上の投与群の雌雄に認められ，6 mg/kg/日以上の投与群の 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，その結果として，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．

TK 解析 (表 2.6.6.6-4) において，アンフェタミン (*dl* 比は不明) の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} は，2～10 mg/kg/日までおおむね用量に比例して増大した．また，血漿中アンフェタミン濃度に反復投与による影響は認められなかった．

以上の結果より，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.

表 2.6.6.6-4　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アンフェタミン (*dl* 比は不明) の TK パラメータ

TK パラメータ	採血日	混合アンフェタミン塩投与量 (mg/kg/日)[a]		
		2	6	10
C_{max} (ng/mL)	妊娠 6 日	128	351	734
	哺育 20 日	160	290	574
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	妊娠 6 日	724	2199	4208
	哺育 20 日	623	2147	4285

平均値 (n = 3).
a：アンフェタミン (*d*:*l*= 3:1) 換算値.

2.6.6.6.5 本薬の幼若ラット 8 週間反復経口投与毒性試験

評価資料 4.2.3.5-03
参考資料 4.2.3.5-09
概要表 2.6.7.11.1，2.6.7.15.1

(1) 用量設定根拠

用量設定試験として実施した Sprague-Dawley 系幼若ラットにおける本薬の 23 日間反復経口投与毒性試験 [投与量：4，15 及び 40 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 1.2，4.4 及び 11.8 mg/kg/日，各群雌雄各 12 例，投与開始：生後 7 日，概要表 2.6.7.11.1 参照] において，15 mg/kg/日以上の投与群で, 生後 21 日から投与終了日まで活動性亢進及び活動性亢進に関連した行動異常 (ケージ探索行動，身づくろいの増加，匂い嗅ぎ行動，ケージ床噛み行動，頭部を左右に動かす行動，立ち上がりの増加及び方向感覚の消失) が認められた．体重増加量は 4 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 15 mg/kg/日以上の投与群の雌で，体重は 15 mg/kg/日投与群の雌雄で，摂餌量は 15 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 40 mg/kg/日投与群の雌で，それぞれ低値を示した．以上の結果から，本薬の投与量として，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) を設定した.

(2) 試験方法及び成績

Sprague-Dawley 系幼若ラット (各群雌雄各 60 例) に本薬を 0 (対照群)，4，10 及び 40 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．対照群には媒体 (脱イオン水) を投与した．各群雌雄各 60 例は，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 (生後 63 日の投与後 0.25, 0.5, 1, 3, 6 及び 12 時間に採血) の 4 つのグループ (各群雌雄各 14～15 例) に配分した. また, サテライト群 (各群雌雄各 17～18 例) を用いて，生後 7 日に単回経口投与すると共に，投与後 0.25，0.5，1，3，6，及び 12 時間に採血した．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，生後発育評価 (頭臀長測定)，膣開口/包皮分離検査，眼科

学的検査，FOB，自発運動量検査，聴覚性驚愕反応，水迷路，尿検査，TK，剖検，血液学及び血液化学的検査並びに病理組織学的検査を実施した．生殖機能検査群では，体重，一般状態観察，性周期観察，交配，分娩観察及び剖検を実施した．F2 出生児は，外表検査，体重測定，性判別及び一般状態観察を実施し，生後 4 又は 5 日に淘汰した．また，TK 群及びサテライト群の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の測定並びに TK 解析を実施した．

本薬投与に起因した死亡は発生しなかった．

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，削痩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．また，摂餌量の低値が 10 mg/kg/日以上の投与群の雌雄に認められた．なお，4 mg/kg/日投与群の雄で軽度な摂餌量減少が認められたものの，体重値に影響していないため，毒性学的意義はないと判断した．

頭臀長については，40 mg/kg/日投与群の雄で生後 14 日から生後 63 日まで，雌で生後 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，それぞれ低値を示した．また，回復期間では，本薬を投与した全ての群の雄で低値が散見され，雌でも生後 70 日で低値を示した．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．これは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．

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．

TK 解析 (表 2.6.6.6-5) において，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}12hr}$ 及び C_{max} は，おおむね用量に比例して増大した．リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}12hr}$ 及び C_{max} は，反復投与により減少する傾向を示したが，幼若ラットの発育過程に伴う影響も含まれていると考える．血漿中リスデキサンフェタミン濃度には，4 mg/kg/日投与群の生後 63 日を除いて，性差は認められなかった．また，本薬を投与した全ての群のリスデキサンフェタミンの T_{max} は，*d*-アンフェタミンと比較して速やかであった．

以上の結果から，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．

表 2.6.6.6-5　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リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの TK パラメータ

測定物質	TK パラメータ	生後	本薬投与量 (mg/kg/日)[a]					
			雄			雌		
			4 [約 1.2]	10 [約 3.0]	40 [約 11.8]	4 [約 1.2]	10 [約 3.0]	40 [約 11.8]
リスデキサンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	7 日	24.2	100	348	23.0	72.6	292
		63 日	12.7	43.5	144	27.8	78.5	245
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	7 日	52.2	212	753	38.8	141	802
		63 日	8.07	67.9	330	16.4	81.5	501
	T_{max} (hr)	7 日	1.0	1.0	1.0	0.57	1.0	1.0
		63 日	0.50	0.50	1.0	0.50	0.50	0.50
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	7 日	83.9	199	737	68.2	211	838
		63 日	37.8	124	610	62.3	165	911
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	7 日	513	1337	4464	551	1202	5517
		63 日	206	688	3226	339	856	5343
	T_{max} (hr)	7 日	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
		63 日	1.0	1.0	3.0	1.0	1.0	3.0

平均値 (n = 3).
a : [ ] 内に *d*-アンフェタミン換算値を示す.

2.6.6.6.6 本薬の幼若イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験

評価資料 4.2.3.5-04
概要表 2.6.7.11.1，2.6.7.15.2

(1) 用量設定根拠

本試験内で用量設定試験として実施した幼若ビーグルイヌにおける本薬の 2 週間反復経口投与毒性試験 [投与量：0 (対照群)，3 及び 10 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ 0，約 0.9 及び 3.0 mg/kg/日)，各群雌雄各 2 例，投与開始：10 週齢，概要表 2.6.7.11.1 参照] において，試験期間を通じて死亡は発生しなかった．また，10 mg/kg/日投与群で投与後 2～6 時間に活動性亢進，緩慢な歩行，旋回，頭を振る動作及び異常発声などの行動変化が認められ，3 mg/kg/日投与群でも緩慢な歩行及び旋回が認められた．さらに，3 及び 10 mg/kg/日投与群の雌雄で体重増加量の低値が投与 1 及び 2 週目に認められた．以上の結果並びに前述した成熟イヌを用いた本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩の 28 日間反復経口投与毒性試験で得られた結果を基に，本薬の投与量として，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) を設定した．

(2) 試験方法及び成績

幼若ビーグルイヌ (各群雌雄各 8 例) に本薬を 0 (対照群)，2，5 及び 12 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．対照群には媒体 (脱イオン水) を投与した．各群雌雄各 8 例のうち，各群雌雄 4 例を主群，残り雌雄 4 例を 4 週間休薬の回復群に設定した．一般状態観察，身体発育，体重測定，眼科学的検査，心電図検査，FOB，神経学的検査，血液学的検査，血液化学的検査，尿検査，ホルモン測定 (投与 13，26 週及び回復 4 週目)，

雄生殖検査，器官重量，肉眼検査並びに精子形態検査を含む病理組織学的検査 (投与期間終了日及び休薬期間終了日) を実施した. また, 投与 1 日目及び 16 週目並びに最終日の投与後 0.25, 0.5，1，3，6 及び 12 時間に各時点雌雄各 4 例から採血し，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の測定並びに TK 解析を実施した.

本薬投与に起因した死亡は発生しなかった.

一般状態観察では，*d*-アンフェタミンの薬理作用による症状として，本薬を投与した全ての群で投与 2～6 時間後に活動性亢進，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た．5 mg/kg/日以上の投与群では，投与前観察で活動性低下及び振戦も認められた．5 mg/kg/日以上の投与群の雄並びに全ての群の雌のほとんどの動物で削痩も認められた.

5 mg/kg/日以上の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, これらの症状は投与後に認められる毎日の活動性亢進と関連し，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 [6] である腎血流量減少を反映) が 5 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で投与 8，13 及び 26 週目に認められた.

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，本薬投与によって認められた体重減少に伴う二次的変化であり，毒性学的意義はないと判断した．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，病理組織学的に変化が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.

TK 解析 (表 2.6.6.6-6) において, リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}12hr}$ 及び C_{max} は，本薬を投与した全ての群の間でおおむね用量に比例して増大した．また，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に性差は認められなかった．さらに，本薬を投与した全ての群のリスデキサンフェタミンの T_{max} は，*d*-アンフェタミンと比較して速やかであった．なお，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}12hr}$ 及び C_{max} は，反復投与により増大する傾向を示したが，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) と $AUC_{0\text{-}12hr}$ に差がないことに加えて, 前述した成熟イヌを用いた本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩の 28 日間反復経口投与毒性試験においては反復投与による増加はなかったことから，反復投与に起因する蓄積ではなく，

生後発育による薬物動態の変化が関与している可能性が考えられる．また，一般状態，体重等のパラメータに反復投与後の曝露の増加と関連した変化は認められなかった．

以上の結果から，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．

表 2.6.6.6-6　本薬の幼若イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験におけるリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの TK パラメータ

測定物質	TK パラメータ	投与	本薬投与量 (mg/kg/日)[a]					
			雄			雌		
			2 [約 0.6]	5 [約 1.5]	12 [約 3.6]	2 [約 0.6]	5 [約 1.5]	12 [約 3.6]
リスデキサンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	165	376	1292	155	437	863
		16 週目	297	515	1509	293	774	1469
		最終日	241	667	1623	271	820	1998
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	231	578	1896	203	671	1398
		16 週目	349	711	2127	283	908	2044
		最終日	317	853	2467	322	1134	2806
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1 日目	256	[b]	1898	213	654	1402
		16 週目	350	719	2070	319	909	[b]
		最終日	323	982	2469	324	1102	2544
	T_{max} (hr)	1 日目	0.63	0.50	0.75	0.50	0.63	0.63
		16 週目	0.50	0.50	0.63	0.50	0.50	0.63
		最終日	0.58	0.63	0.50	0.50	0.50	0.63
d-アンフェタミン	C_{max} (ng/mL)	1 日目	39.9	132	392	46.4	101	275
		16 週目	62.3	154	372	65.8	147	384
		最終日	68.6	175	441	68.6	166	533
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	1 日目	203	734	2269	201	454	1646
		16 週目	379	972	2524	389	865	2498
		最終日	422	1132	2634	411	1006	3368
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1 日目	210	784	2340	214	472	1695
		16 週目	399	1026	2780	411	903	2638
		最終日	454	1230	2861	436	1071	3542
	T_{max} (hr)	1 日目	1.5	2.0	3.0	1.0	1.0	3.0
		16 週目	2.5	2.5	3.0	1.5	2.0	3.0
		最終日	3.0	3.0	3.0	2.5	3.0	3.0

平均値 (n = 4).
a：[ ] 内に *d*-アンフェタミン換算値を示す．b：消失相が明確でなかったため，算出せず．

2.6.6.6.7 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

参考資料 4.2.3.5-10，4.2.3.5-11
概要表 2.6.7.11.2，2.6.7.15.3

(1) 用量設定根拠

混合アンフェタミン塩をアンフェタミン (*d*:*l* = 3:1) 換算投与量として 6→12，15→30，20→40 (2 群)，40→80 (2 群) 及び 60→120 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]) で，それぞれ雌雄 12，12，20 (12 並びに 8)，17 (8 並びに 9) 及び 8 例に投与した幼若ラット 14 及び 34 日間反復経口投与用量設定試験 [概要表 2.6.7.11.2 参照] において，混合アンフェタミン塩投与に起因した死亡は発生しなかった．なお，14 日間反復経口投与群 (投与量 : 6→12，15→30，20→40 及び 40→80 mg/kg/日) は生後 7 日から生後 20 日まで投与して，生後 21 日に解剖し，34 日間反復経口投与群 (投与量 : 20→40，40→80 及び 60→120 mg/kg/日) は生後 7 日から生後 40 日まで投与して，生後 47 日に解剖した．また，対照群を設定していなかったことから，6→12 mg/kg/日投与群との比較で評価した．一般状態観察では，20→40 mg/kg/日以上の投与群で活動性亢進，活動性低下，立毛，頭部及び前肢の反復運動が認められた．また，40→80 mg/kg/日以上の投与群の体重増加量は，投与初期から離乳までの期間，6→12 mg/kg/日投与群に比して著しく低値であった．さらに，15→30 及び 20→40 mg/kg/日投与群の体重増加量は，雌で投与初期に，雄で投与初期から中期に，それぞれ軽度な低値を示した．なお，6→12 mg/kg/日投与群では，明らかな投与の影響は認められなかった．以上の結果から，混合アンフェタミン塩の高用量として，幼若ラットの最大耐量と推察されたアンフェタミン (*d*:*l* = 3:1) 換算で 20→40 mg/kg/日を設定し，中及び低用量として，それぞれ 6→12 及び 2→4 mg /kg/日を設定した．

(2) 試験方法及び成績

Sprague-Dawley 系幼若ラット (各群雌雄各 20 例) 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～生後 13 日の投与量 (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．対照群には媒体 (逆浸透膜処理精製水) を投与した．各群雌雄各 10 例を生殖機能検査用動物及び毒性評価用動物に割り当てた．生殖機能検査用動物には生後 7 日から生後 59 日まで投与後，以降は休薬し，行動及び生殖機能検査に供した．毒性評価用動物には生後 7 日から生後 61 日又は生後 65 日まで投与し，剖検に供した．また，TK 用サテライト群 (各群雌雄各 20 例) には主群と同じ条件で投与し，生後 14 日の投与前並びに投与後 1，2，4，8，9，10，12，16 及び 24 時間，並びに生後 53 日の投与前，1，2，4 及び 8 時間に採血し，血漿中アンフェタミン (*dl* 比は不明) 濃度の測定及び TK 解析を実施した．生殖機能検査用動物及び毒性評価動物共に，一般状態観察，体重，驚愕反応，瞳孔反射及び視覚性置き直し反応 (いずれも生後 20 日) 並びに性成熟検査を実施した．毒性評価動物については，血液学及び血液化学的検査，剖検時肉眼検査，器官重量測定並びに病理組織学的検査 (いずれも解剖日) も実施した．生殖機能検査用動物については，視診及び触診による一般状態詳細観察 (生後 46 日)，自発運動量 (水平行動及び立ち上がり行動) の測定 (生後 22 日，生後 47 日及び生後 77 日) 並びに Morris 水迷路検査 (生後 23 日又は生後 24 日，生後 48 日又は生後 49 日及び生後 77 日から 4 日間，対照群及び 20→40 mg/kg/日投与群は生後 28 日から 4 日間)，性周期観察，交尾能評価及び受精能評価，血液学及び血液化学的検査 (休薬後 41～51 日)，子宮内観察 (妊娠 14 日) 並びに雄動物の器官重量測定 (解剖日) も実施した．

試験期間中に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/日以上の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．一般状態観察においては，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/日以上の投与群で認められた．生後 46 日に実施した視診及び触診による一般状態観察において，20→40 mg/kg/日投与群で自発運動量の減少が認められたが，その他の投与群では対照群との明確な差は認められなかった．休薬後 18 日にあたる生後 76 日に実施した同観察において，20→40 mg/kg/日投与群の雌で水平行動の減少傾向が認められたが，対照群との統計学的に有意な差は認められなかった．自発運動量の測定においては，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 (水平行動及び立ち上がり行動の減少) が認められ，生後 22 日には用量相関性は認められなかったが，生後 47 日では用量相関性が認められた．休薬後 18 日にあたる生後 77 日に，投与期間中と比較して自発運動量の低下は軽減されたが，6→12 mg/kg/日以上の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，生後 23 日又は生後 24 日 (投与 2 時間前検査) に 20→40 mg/kg/日投与群で，逃避プラットフォーム到達までの平均水泳潜時の延長，90 秒以内にプラットフォーム到達できなかった (ゴール未到達) 数の増加及び円形プール区画クロス回数 (クロス回数) の増加が認められた．本検査では，動物をプラットフォーム上に置き，プール周囲の壁に設置された visual cue によってプラットフォームの相対的位置関係を動物に認知し記憶させるが，6→12 mg/kg/日以上の投与群では，プラットフォーム上から飛び降りる行動が繰り返し観察された．この行動は，水泳潜時，ゴール未到達あるいはクロス回数に影響を及ぼしたと考えられる．4 日間の試行において，20→40 mg/kg/日投与群の成績は，いずれの試行日も対照群よりも劣っていたが，同群の試行初日と比較した 4 日目の改善率は対照群と同程度であった．同腹児の 3 例 (6→12 mg/kg/日投与群の雄 1 例と 20→40 mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例) が試行初日に試行終了後に震え，体温低下，蒼白，遅く不規則な呼吸及び眼球突出が観察された．プラットフォーム上からの飛び降り行動が混合アンフェタミン塩投与による直接的な影響か否かを調べるため，生後 28 日に対照群及び混合アンフェタミン塩 20→40 mg/kg/日投与群のみ，投与 2 時間後における水迷路検査を実施した．その結果，混合アンフェタミン塩投与群で上述と同様の飛び降り行動が観察された．試行初日から水泳潜時の延長，ゴール未到達数の増加及びクロス回数の増加が認められ，その後 4 日間の検査においても対照群でみられたような学習記憶の改善は認められなかった．これらの結果から，以降の検査においては，各検査日の初回投与前に試行を実施した．生後 48 日又は生後 49 日の検査においては，飛び降り行動は認められなかったものの，6→12 mg/kg/日以上の投与群で平均水泳潜時の延長が認められた．試行初日と 4 日目を比較すると，混合アンフェタミン塩を投与した全ての群で同程度の改善を示した．休薬後 19 日にあたる生後 78 日に，雄では，20→40 mg/kg/日投与群では 4 日間の試行により平均水泳潜時の改善は認められたものの，試行期間を通じて対照群に比して水泳潜時の延長が認められた．また，6→12 mg/kg/日以下の投与群では，試行 1 日目には平均水泳潜時の延長が認められたが，4 日目には対照群と同程度に改善した．雌では，6→12 mg/kg/日以上の投与群で試行初日に水泳潜時の延長が認められたが，4 日目では対照群と同程度に改善した．以上のよ

うに，6→12 mg/kg/日以上の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 ALP 活性の上昇が，6→12 mg/kg/日以上の投与群の雄で AST 活性の上昇が，2→4 mg/kg/日投与群の雄及び6→12 mg/kg/日以上の投与群の雌雄でクレアチニン (Crea) 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/日以上の投与群の雌雄でタンパク濃度の減少が，6→12 mg/kg/日以上の投与群の雌で 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．上記の変化は，いずれも混合アンフェタミン塩起因性であると考えられる．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起因性の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/日以上の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/日以上の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，これらは，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なかった．

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．

TK 解析 (表 2.6.6.6-7) において，アンフェタミン (*dl* 比は不明) の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8hr}$ は，おおむね用量比以上に増大した．また，血漿中アンフェタミン濃度は，生後 14 日では雄と雌でおおむね同程度であったが，生後 53 日では雌が雄よりも高い傾向を示し，雄では生後 14 日が生後 53 日よりも高い傾向を示したが，雌では生後 14 日と生後 53 日でおおむね同程度であった．

以上の結果から，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．

表 2.6.6.6-7　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アンフェタミン (*dl* 比は不明) の TK パラメータ

TK パラメータ	生後	混合アンフェタミン塩投与量 (mg/kg/日)[a]					
		雄			雌		
		2→4	6→12	20→40	2→4	6→12	20→40
1 回目投与の C_{max} (ng/mL)	14 日	112	309	1656	131	327	1796
	53 日	91.4	473	2007	159	519	3616
2 回目投与の C_{max} (ng/mL)	14 日	146	378	2431	144	535	2127
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng·hr/mL)	14 日	583	1695	9842	678	1789	11446
	53 日	264	1228	6534	540	1808	14570
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	14 日	1651	4352	29319	1832	4616	30471

平均値 (n = 2).
1 回目投与後 8 時間に 2 回目投与.
a：アンフェタミン (*d*:*l*= 3:1) 換算値.

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当する試験なし.

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 本薬のマウス精神依存性評価試験

参考資料 4.2.3.7-01，4.2.3.7-02，4.2.3.7-03
概要表 2.6.7.17.1

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，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 [7]. 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 (体重 22～28 g，10 匹/群) に単回経口投与し，標準的な光ビーム運動量測定装置を用いた自発運動量及び立ち上がり行動回数を投与後 60 分から 100 分までの 40 分間評価した [参考資料 4.2.3.7-02]. また, 本薬を 8, 16 及び 32 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算値:それぞれ約 2.4, 4.7 及び 9.5 mg/kg) の用量で雄性 NMRI 系マウス (体重 21～28 g，10 匹/群) 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投与後 60 分から 120 分までの 60 分間評価した [参考資料 4.2.3.7-03 及び 4.2.3.7-04]. これらの試験において，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．これらの試験では，比較対照薬である鎮静作用を有する抗精神病薬のクロルプロマジン塩酸塩 (投与量：4 又は 8 mg/kg) 及び興奮作用を有する無水カフェイン (投与量：16 又は 24 mg/kg) 投与後の自発運動量及び立ち上がり行動回数を同様に評価した．クロルプロマジン塩酸塩は自発運動量及び立ち上がり行動回数の有意な減少を引き起こし，無水カフェインは自発運動量及び立ち上がり行動回数の増加を数例の動物で引き起こした.

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.

2.6.6.8.2 ラット弁別試験

参考資料 4.2.3.7-04
概要表 2.6.7.17.2

(1) 試験方法及び成績

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) を用いて，2 レバー選択法による薬物弁別試験を実施し，本薬の自覚効果 (薬物弁別刺激効果) を評価した．比較対照薬として，IR-*d*-アンフェタミン，メチルフェニデート塩酸塩及びモダフィニルを設定した.

般化試験に先立ち，加糖乳強化によりレバー押し行動を獲得したラットに対して，IR-*d*-アンフェタミン (*d*-アンフェタミン換算投与量 : 0.5 mg/kg) と生理食塩液の弁別訓練を実施した．訓練セッション (10 分) の頻度は 1 日 1 回に制限し，各訓練セッションの 15 分前に IR-*d*-アンフェタミン又は生理食塩液を腹腔内投与した．ほとんどの訓練セッションにおいて，定率 5 [5 回の正レバー押しに対して，加糖乳報酬が与えられる] の条件下で，正レバー押し回数が総レバー押し回数の 60%以上であった場合，ラットが IR-*d*-アンフェタミンと生理食塩液を弁別したと判断した．

般化試験は，少なくとも 4 セッション連続で，動物が IR-*d*-アンフェタミンと生理食塩液の弁別を獲得していること，すなわち，テストチャンバーに投入後最初の 2.5 分間において，加糖乳報酬なしの条件下で，総レバー押し回数に対する正レバー押し回数の割合が 75%以上を示すこと (般化試験実施の基準) を確認した後に実施した．般化試験において，総レバー押し回数に対する IR-*d*-アンフェタミン側のレバー押し回数の割合が 75%以上であった場合に，評価薬物は IR-*d*-アンフェタミンに対して完全般化したと判定 (般化基準) した．また，26%以上 75%未満の場合は部分般化，25%以下では般化しないと定義した．ただし，10 分間の総レバー押し回数が般化試験実施直前 4 セッションと比較して 50%以上減少した場合は，レバー押し行動に影響を及ぼす用量と判断し，それ以上の用量における評価は実施しなかった．

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) の用量で単回経口投与し，投与後 15，60 及び 120 分に般化試験を実施した．その結果 (図 2.6.6.8-1), 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かった．一方，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．また，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．

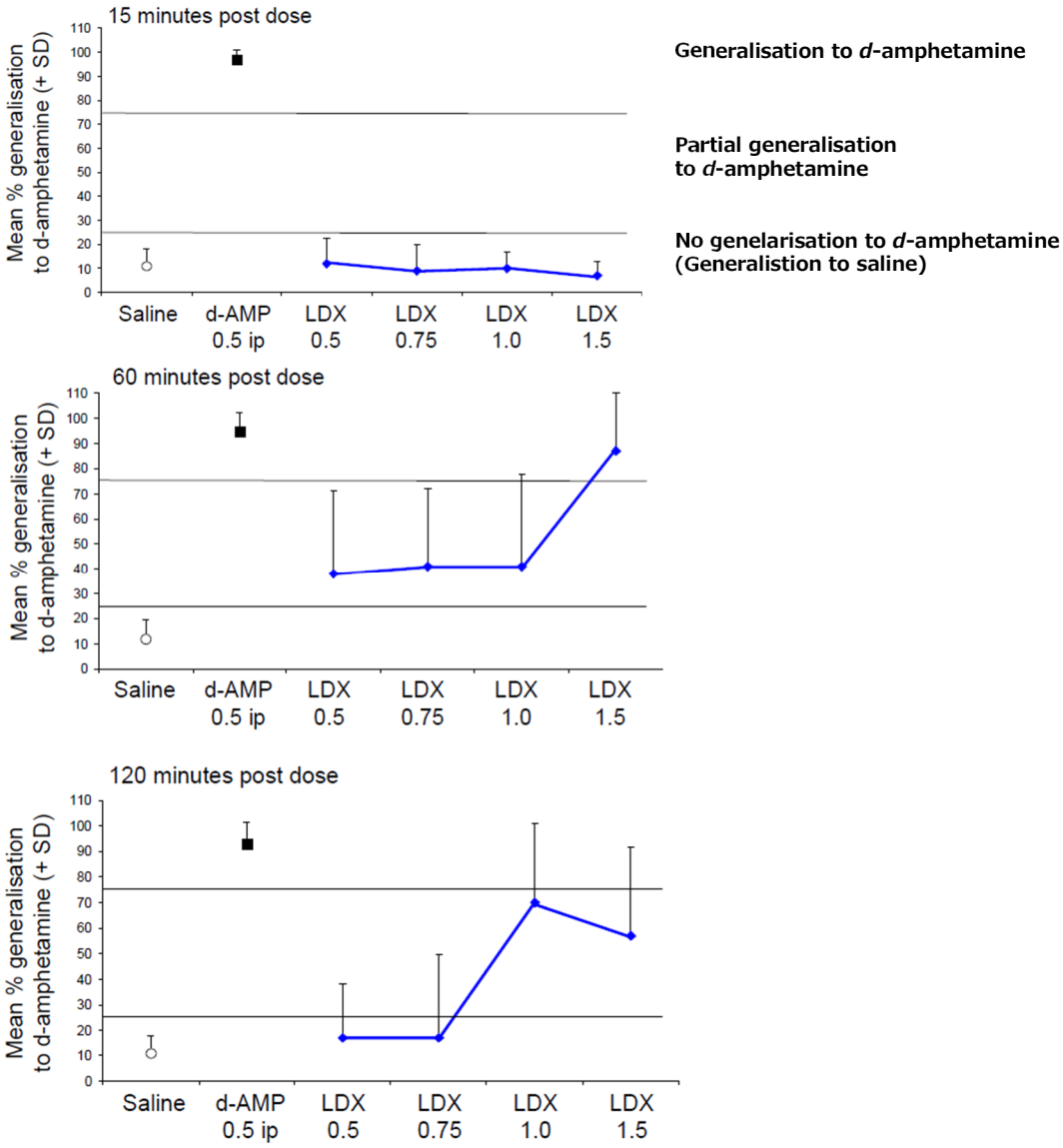
IR-*d*-アンフェタミンを 0.1，0.25，0.5，0.75 及び 1.5 mg/kg (*d*-アンフェタミン換算投与量) の用量で，メチルフェニデート塩酸塩を 3.0，5.0 及び 10.0 mg base/kg (メチルフェニデート換算投与量) の用量で，それぞれ単回経口投与し，投与後 15 分に般化試験を実施した．その結果 (図 2.6.6.8-2), IR-*d*-アンフェタミンは，0.1 mg/kg の用量で IR-*d*-アンフェタミンに対して般化せず，0.25，0.5 及び 0.75 mg/kg の用量で部分般化し，1.5 mg/kg の用量で完全般化した．また，メチルフ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．

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) の用量で，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) の用量で，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，それぞれ単回腹腔内投与し，投与後 15 分に般化試験を実施した．その結果 (図 2.6.6.8-3)，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．また，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．さらに，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．

モダフィニルを 50，100，150 及び 200 mg/kg の用量 (溶解性が極めて低いため，懸濁液) で単回腹腔内投与し，投与後 30 及び 60 分に般化試験を実施した．その結果 (図 2.6.6.8-4)，モダフィニルは，全用量で IR-*d*-アンフェタミンに対して部分般化した．

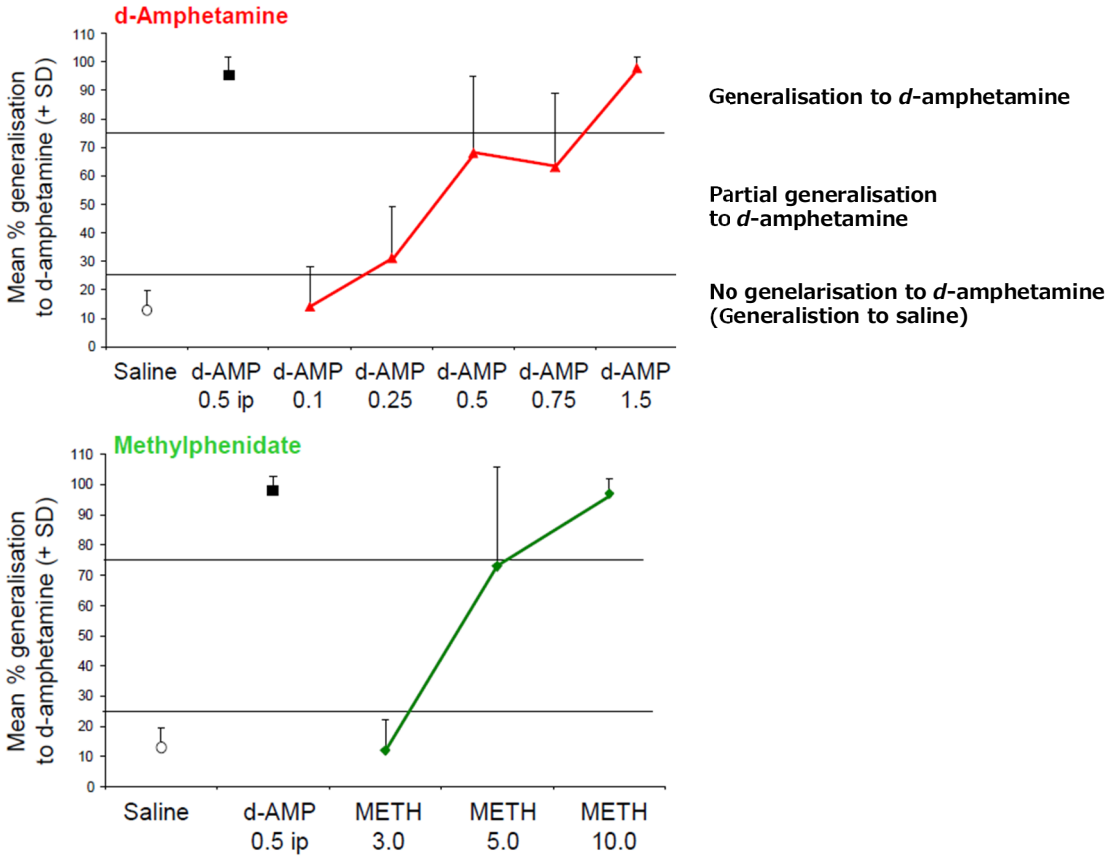
これらの成績から，本薬は，単回経口又は腹腔内投与により，ラットにおいてアンフェタミン様弁別刺激効果を示すことが明らかとなった．単回経口投与後 15 分の般化試験において，本薬は全用量で IR-*d*-アンフェタミンに対して般化しなかったのに対し，IR-*d*-アンフェタミン及びメチルフェニデート塩酸塩は部分般化又は完全般化した．本薬は，プロドラッグであるため，アンフェタミン様弁別刺激効果発現までに時間を要することが示された．なお，IR-*d*-アンフェタミン及びメチルフェニデート塩酸塩は，いずれも単回経口投与後 15 分程度でアンフェタミン様弁別刺激効果を示すことがよく知られている [8]．また，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が，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．なお，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．さらに，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．

図 2.6.6.8-1 IR-*d*-アンフェタミン弁別獲得ラットにおける本薬の自覚効果 (単回経口投与後 15, 60 及び 120 分)



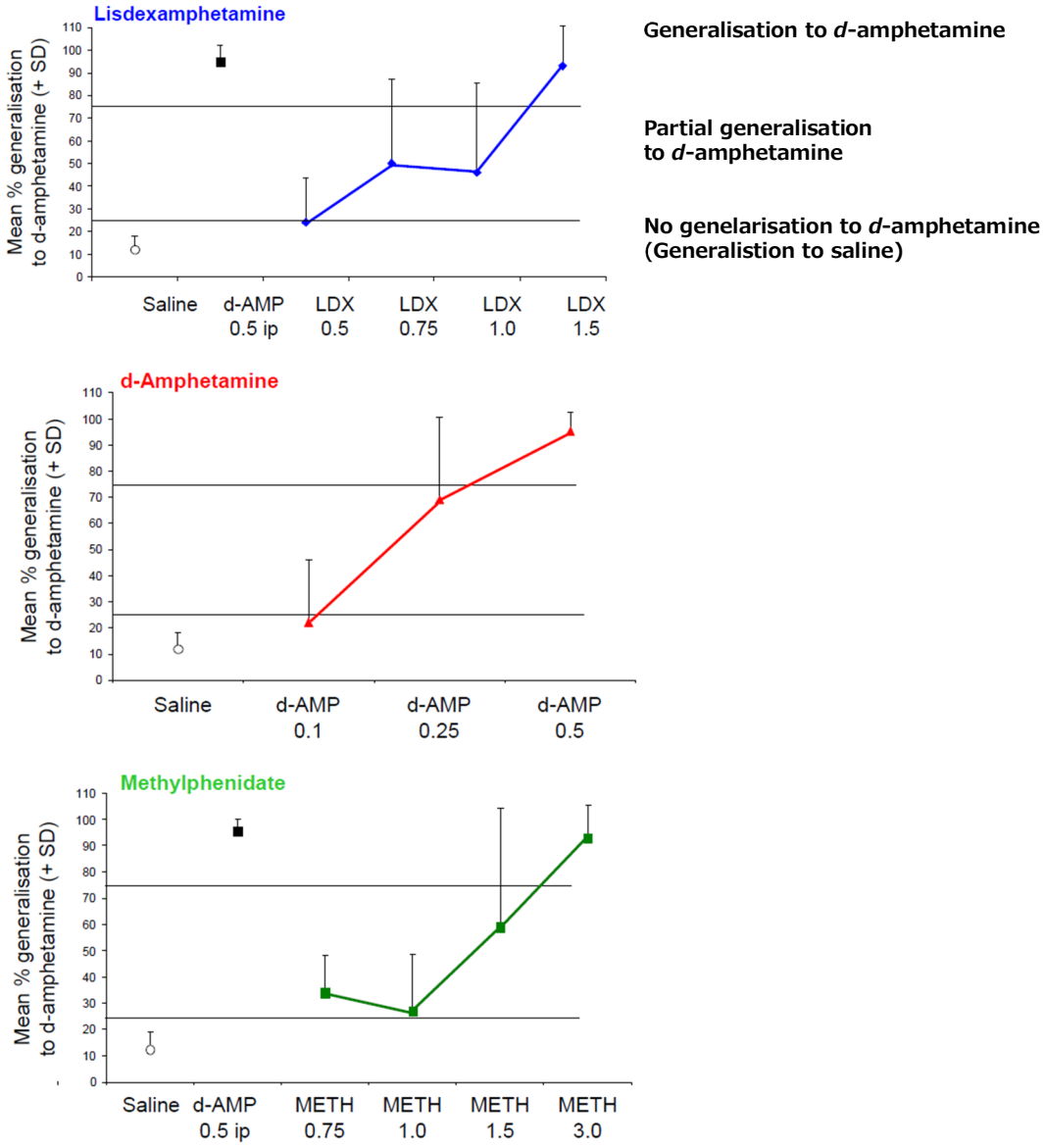
図中の Saline, d-AMP, ip 及び LDX は，それぞれ生理食塩液，IR-*d*-アンフェタミン，腹腔内投与及び本薬を示す.
平均値 + 標準偏差 (本薬：n=6～9，生理食塩液及び IR-*d*-アンフェタミン腹腔内投与：n=17～26 例).
投与量：*d*-アンフェタミン換算投与量.
データは，参考資料 4.2.3.7-05 から引用.

図 2.6.6.8-2 IR-*d*-アンフェタミン弁別獲得ラットにおける IR-*d*-アンフェタミン及びメチルフェニデート塩酸塩の自覚効果 (単回経口投与後 15 分)



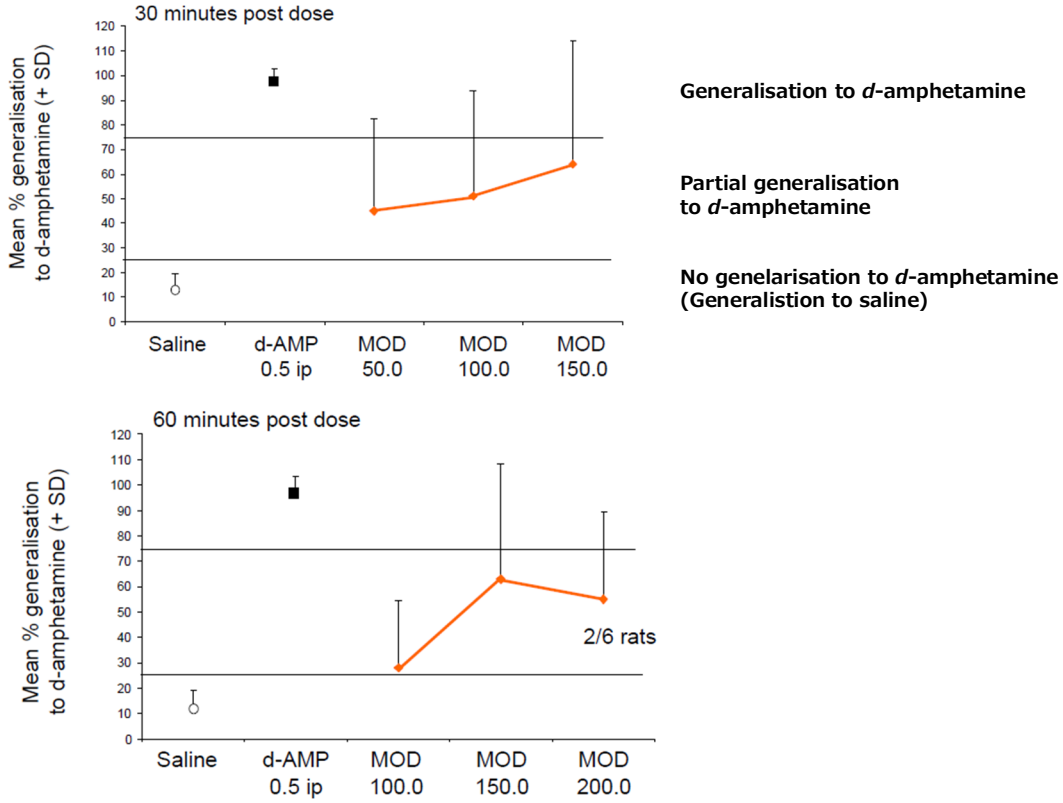
図中の METH は，メチルフェニデート塩酸塩を示す.
平均値 + 標準偏差 (IR-*d*-アンフェタミン及びメチルフェニデート塩酸塩：n=6～8,
生理食塩液及び IR-*d*-アンフェタミン腹腔内投与：n=17～24).
投与量：*d*-アンフェタミン換算投与量又はメチルフェニデート換算投与量.
データは，参考資料 4.2.3.7-05 から引用.

図 2.6.6.8-3　IR-*d*-アンフェタミン弁別獲得ラットにおける本薬，IR-*d*-アンフェタミン及びメチルフェニデート塩酸塩の自覚効果 (単回腹腔内投与 15 分後)



平均値 + 標準偏差 (本薬，IR-*d*-アンフェタミン及びメチルフェニデート塩酸塩：n=6～10，生理食塩液及び IR-*d*-アンフェタミン腹腔内投与：n=17～23).
投与量：*d*-アンフェタミン換算投与量又はメチルフェニデート換算投与量.
データは，参考資料 4.2.3.7-05 から引用.

図 2.6.6.8-4　IR-*d*-アンフェタミン弁別獲得ラットにおけるモダフィニルの自覚効果 (単回腹腔内投与後 30 及び 60 分)



図中の MOD は，モダフィニルを示す.
平均値 + 標準偏差 (モダフィニル：n=6～9，生理食塩液及び IR-*d*-アンフェタミン腹腔内投与：n=18～20).
データは，参考資料 4.2.3.7-05 から引用.

2.6.6.8.3 サル弁別試験 (その 1)

参考資料 4.2.3.7-05
概要表 2.6.7.17.2

(1) 試験方法及び成績

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) 3 例を用いて，2 レバー選択法による薬物弁別試験を実施し，本薬のアンフェタミン様弁別刺激効果を評価した.

般化試験に先立ち，弁別訓練を実施した．弁別訓練において，2 例のサルには誤レバー選択時に罰として電気刺激を与え，残り 1 例のサルには正レバー選択時に報酬として錠剤型固形飼料 1 個を与えた．*d*-アンフェタミン硫酸塩 (*d*-アンフェタミン換算投与量：1.0 mg/kg) と生理食塩液は，以下のような投与スケジュールで 1 週間に 5 日間，計 10 日間投与した[S，D，D，S，S，D，S，S，D，D (S：生理食塩液投与，D：*d*-アンフェタミン硫酸塩投与)]．訓練セッションは 1 日 1 回とし，連続する 8 回の訓練セッションのうち 7 回以上において，最初の錠剤型固形飼料を得るまでの正レバー押し率が 80%以上，30 個の錠剤型固形飼料を得るまでの正レバー押し率が 90%以上で，かつ，8 回目のセッションにおいても上記基準を満たした場合に，サルが *d*-アンフェタミンと生理食塩液の弁別を獲得したと判断し，般化試験に移行した.

d-アンフェタミン弁別獲得サルに，本薬を 0.1，0.3，1.0，3.0，5.6 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，投与後 60 分に般化試験を実施した．その結果，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 (5.6 mg/kg の用量で完全般化したため, 10 mg/kg の評価は実施しなかった). 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 (評価時点は記載なし)．その結果，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．

2.6.6.8.4 サル弁別試験 (その 2)

参考資料 4.2.3.7-06
概要表 2.6.7.17.2

(1) 試験方法及び成績

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 (10%エタノール/40%プロピレングリコール/50%生理食塩液) 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) 各 1 例及び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) 2 例を用いて, 2 レバー選択法による薬物弁別試験を実施し，それぞれ本薬の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評価した．

般化試験に先立ち，弁別訓練を実施した．フルマゼニル様弁別刺激効果の評価に供するサルには，ジアゼパム (投与量：5.6 mg/kg) 単回経口投与後 3 時間に，媒体 (10%エタノール/40%プロピレングリコール/50%生理食塩液) 又はフルマゼニル (投与量:0.1 mg/kg) を単回皮下投与し，定率 5 (5 回の正レバー押しに対して錠剤型固形飼料 1 個が与えられる) の条件下で訓練し，フルマゼニルと媒体の弁別を獲得させた．また，ミダゾラム様弁別刺激効果の評価の供するサルには，媒体 (生理食塩液) 又はミダゾラム (投与量：0.32 mg/kg) を皮下投与し，定率 10 (10 回の正レバー押しにより，罰としての電気刺激が与えられなくなる) の条件下で訓練し，ミダゾラムと生理食塩液の弁別を獲得させた．

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，投与後 120 分まで 15 分毎に般化試験を実施した．その結果，フルマゼニルに対して般化しなかった．また，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，投与後 120 分まで 15 分毎に般化試験を実施した．その結果，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さないと結論した．

2.6.6.8.5 ラット自己投与試験

参考資料 4.2.3.7-07
概要表 2.6.7.17.3

(1) 用量設定根拠

本試験内で実施した雄性 Sprague-Dawley ラットにおける本薬及びメチルフェニデート塩酸塩の単回静脈内持続注入によるレバー押し実験 [媒体：生理食塩液，投与速度：1 mL/kg/注入，本薬の投与量：0.03，0.1，0.3 及び 1.0 mg/kg/注入 (*d*-アンフェタミン換算値：それぞれ約 0.03，0.09，0.3 及び 0.9 mg/kg/注入)，メチルフェニデート塩酸塩の投与量：0.1，0.3 及び 1.0 mg base/kg/注入 (メチルフェニデート換算投与量)，各群 4 例] において，餌強化に対して，媒体投与時におけるレバー押し速度は 0.65 ± 0.04 回/秒であった．また，本薬の 0.03 及び 1.0 mg/kg/注入時におけるレバー押し速度は，それぞれ 0.65 ± 0.4 及び 0.65 ± 0.2 回/秒であり，媒体投与時に比較して低下しなかった．一方，本薬 0.1 及び 0.3 mg/kg/注入時におけるレバー押し速度は，それぞれ 0.52 ± 0.05 及び 0.47 ± 0.08 回/秒であり，媒体投与時に比較してそれぞれ 20%及び 27.7%低下した．さらに，メチルフェニデート塩酸塩 0.1，0.3 及び 1.0 mg base/kg/注入時におけるレバー押し速度は，それぞれ 0.70 ± 0.07，0.68 ± 0.08 及び 0.70 ± 0.06 回/秒であり，媒体投与時に比較して低下しなかった．以上の結果から，本薬の投与量として，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 0.03，0.09 及び 0.3 mg/kg/注入) を，メチルフェニデート塩酸塩の投与量として，0.03，0.1 及び 0.3 mg base/kg/注入を，それぞれ設定した．

(2) 試験方法及び成績

定率 2 (2 回のレバー押しに対してコカイン塩酸塩が 1 回投与される) の条件下で訓練された雄性 Sprague-Dawley ラット (各群 8～10 例) を用いて 1 時間静脈内自己投与試験を実施し，本薬の強化効果を検討した．自己投与は，頸静脈又は大腿静脈に留置したカテーテルを介して，本薬又は比較対照薬であるメチルフェニデート塩酸塩を静脈内持続注入 (1 mL/kg/注入) することにより，実施した．

強化効果を有するコカイン塩酸塩 (投与量：0.32 mg/kg/注入) 及び生理食塩液の自己投与回数は，本薬又はメチルフェニデート塩酸塩の評価前後に 2 回確認した．コカイン塩酸塩の自己投与回数は，本薬評価前及び後で，それぞれ 19.2 ± 0.2 回及び 19.2 ± 0.2 回であり，メチルフェニデート塩酸塩評価前及び後で，それぞれ 19.2 ± 0.2 回及び 19.3 ± 0.2 回であった．一方，生理食塩液の自己投与回数は，本薬評価前及び後で，それぞれ 2.9 ± 0.3 回及び 1.9 ± 0.2 回であり，メチルフェニデート塩酸塩評価前及び後で，それぞれ 2.9 ± 0.3 回及び 2.6 ± 0.3 回であった．

本薬の強化効果を評価したところ，0.1，0.3 及び 1.0 mg/kg/注入における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.

メチルフェニデート塩酸塩の強化効果を評価したところ，0.03，0.1 及び 0.3 mg base/kg/注入における平均自己投与回数は，それぞれ 2.5 ± 0.5 回，16.9 ± 2.3 回及び 12.5 ± 1.9 回であった. したがって，0.03 mg base/kg/注入では強化効果は認められなかったが，0.1 mg base/kg/注入ではコカインと同程度の強化効果が，0.3 mg base/kg/注入ではコカイン塩酸塩より弱い強化効果が，それぞれ認められた.

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さないと結論した.

2.6.6.8.6 サル自己投与試験

参考資料 4.2.3.7-08
概要表 2.6.7.17.3

(1) 試験方法及び成績

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 3 例を用いて，1 時間静脈内自己投与試験を 1 日 2 回実施し，本薬の強化効果を検討した. なお，自己投与は，上腕静脈，頸静脈又は大腿静脈に留置したカテーテルを介して，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)] を静脈内持続注入 (1 mL/kg/注入) することにより，実施した. また，薬液は 10 回のレバー押しに対して 1 回注入されるように設定した.

コカイン塩酸塩 (投与量：0.01 mg/kg/注入) の自己投与回数は 34.9～47.75 回であり，生理食塩液の自己投与回数は 8.73～12.25 回であった. 一方, 本薬 0.03 mg/kg 以上の注入では, 3 例共, 生理食塩液投与時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結論した.

2.6.6.8.7 身体依存性評価

参考資料 4.2.3.7-09
概要表 2.6.7.17.4

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，以下の条件を満たす GLP 基準下で実施された反復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.

- 投与期間が 1 ヵ月以上の試験
- 最大耐量の投与群に，休薬期間が設定されている試験
- オピオイドによって誘発される身体依存性を示唆する一般症状の観察項目が設定された試験
- 身体依存性及び精神依存性の兆候を検出するために，十分な回数の観察頻度 (特に休薬期間) が設定された試験

上記の条件を満たしていたラット及びイヌを用いた 3 つの試験 (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変化に基づいて評価した．なお，体重減少や摂餌抑制は，身体依存性を示唆する症状であることから，追加指標として用い，ラット 6 ヵ月間反復投与毒性試験は，上記の条件を完全には満たさなかったが，休薬期間における体重及び摂餌量のみを評価した．また，評価指標とした本薬の投与期間及び休薬期間に発現した身体的又は行動的変化の一覧を表 2.6.6.8-1 に示す.

表 2.6.6.8-1　本薬の投与期間及び休薬期間に発現した身体的又は行動的変化の一覧

試験	身体的又は行動的変化	投与期間に発現	休薬期間に発現
ラット 28 日間反復経口投与試験 [4.2.3.2-01]	Increased activity	****	—
	Ruffled fur	****	—
	Rough coat	—	*
	Jumping	**	—
	Self-mutilation	**	—
	Black-stained eyes	*	—
	Reduced weight	****	***
	Increased weight gain	—	****
	Reduced food consumption	****	—
	Increased food consumption	*(females)	***
イヌ 28 日間反復経口投与試験 [4.2.3.2-03]	Restlessness	****	—
	Increased activity	****	—
	Excessive licking	****	—
	Cage pacing	****	—
	Panting	****	—
	Head shaking	****	—
	Repetitive behavior	**	—
	Circling	**	—
	Abnormal gait / stance	**	—
	Excessive salivation	**	—
	Squinting	*	—
	Emesis	*	*
	Prostration	*	—
	Pre-dosing decreased activity	**	*
	Reduced weight	****	***
	Increased weight gain	—	****
	Reduced food consumption	**	—
	Increased food consumption	—	***
幼若イヌ 26 週間反復経口投与試験 [4.2.3.5-04]	Stereotyped pacing	****	—
	Increased activity	****	*
	Non-responsiveness	****	—
	Not-socialising	****	—
	Head weaving	****	—
	Repetitive pawing	****	—
	Panting	****	*
	Increased vocalisation	**	—
	Head bobbing	**	—
	Walking backwards	**	—
	Circling	**	—
	Stumbling	**	—
	Inappropriate responding	**	—
	Continuous yelping	**	—
	Apprehension	*	*
	Salivation	*	*
	Intermittent yelping	*	—
	Compulsive/continuous drinking	*	—
	Compulsive licking	*	—

試験	身体的又は行動的変化	投与期間に発現	休薬期間に発現
	Chewing	*	—
	Facing backwards	*	—
	Pacing	*	—
	Head shaking	*	—
	Emesis	*	—
	Uncoordinated movements	*	*
	Weakness	*	—
	Abnormal breathing	*	—
	Pre-dosing decreased activity	***	**
	Pre-dosing tremors	***	*
	Reduced weight	****	—
	Increased weight gain	—	****
ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験 [4.2.3.2-02]	Reduced weight	N/A	—
	Increased weight gain	N/A	***
	Reduced food consumption	N/A	—
	Increased food consumption	N/A	—

—：該当所見なし．N/A：評価せず．
****：数日間にわたり，全ての個体で観察された．
***：数日間にわたり，約半分の個体で観察された
**：短期間において．全ての個体で観察された
*：短期間において，半分以下の個体で観察された

(1) 投与期間における評価

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の投与期間において，前述したように，最大耐量として設定された本薬 80 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：約 23.7 mg/kg/日) 投与群で，活動性亢進及び立毛がほぼ毎日観察され，跳び上がり，自傷行動及び眼周囲の黒色物が散見された．また，*d*-アンフェタミン硫酸塩 16 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：約 11.8 mg/kg/日) 投与群でも同様の変化が認められた．本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群での平均体重は，投与期間中の多くの測定日で対照群と比較して低値を示した．また，本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の雄での摂餌量は，対照群と比較して低値を示した．一方，雌での摂餌量は，本薬投与群の第 1 週目では減少したが，本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の試験後期ではわずかに増加した．

本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のイヌ 28 日間反復経口投与試験において，前述したように，本薬 15→12 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：約 4.4→3.6 mg/kg/日) 投与群は，投与開始時に最大耐量として設定された本薬 15 mg/kg/日を投与されたが，一般状態の悪化が認められたため，雌は投与 2 日目から，雄は投与 3 日目から，12 mg/kg/日に減量して投与を継続した．その結果，投与期間の多くの観察日に，不穏，活動性亢進，舌なめずり，緩慢な歩行，浅速呼吸及び頭を振る動作が認められた．また，旋回，歩行異常，異常姿勢，流涎，半眼，嘔吐及び腹臥位が散見され，投与前の活動性低下が時折観察された．さらに，*d*-アンフェタミン硫酸塩 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) 投与群でも同様変化が観察された．本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群での平均体重は，投与期間を通して対照群と比較して有意に低値を示した．また，本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群での摂餌量は，投与 11 日目まで対照群と比較して低値を示したが，投与 12 日目以降は対照群と比較して差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の投与期間において，前述したように，最大耐量として設定された本薬 12 mg/kg/日 (*d*-アンフェタミン換算値：約 3.6 mg/kg/日) 投与群で，常

同歩行，活動性亢進，反応性消失，無関心，頭の上下運動，足掻き行動及び浅速呼吸が多くの投与日で観察された．また，異常発声，後ろ向き歩行，旋回，よろめき，反応異常，継続的又は断続的な異常発声，不安行動，流涎，飲水行動の増加，舌なめずり，咀嚼行動，ケージの後方に向かう行動，緩慢な歩行，頭を振る動作，協調運動の低下，脱力，異常な呼吸及び嘔吐もまれに観察された．特に投与期間の後半に，本薬投与群の多くの動物で投与前に活動性低下及び軽度～重度の振戦が観察された．これらの所見は，連日投与後に活動性が亢進して，結果的に安静期に入るまでの時間が遅延したこと又は安静期が延長したことにより発現したと判断した．本薬投与群の投与期間中の平均体重は，対照群と比較して低値を示した．

本薬をラット及びイヌに 28 日間又は幼若イヌに 26 週間反復経口投与することで，様々な身体的及び行動的な一般状態の変化が観察された．本薬投与に起因した所見は，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与に起因した所見と類似していた．身体的又は行動における一般状態の変化は，一定用量の投与時に増幅や低減しなかったことから，ラット及びイヌにおいて本薬投与に起因した変化への感作性や耐性はないと考えられる．

(2) 休薬期間における評価

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の休薬期間において，前述したように，本薬投与による身体的及び行動的な症状変化は休薬期間の初日に消失したが，休薬期間に半数で被毛粗剛が認められた．また，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の 1 例で被毛粗剛が認められたが，退薬症候は認められなかった．さらに，本薬投与群の体重は休薬期間の第 1 週に対照群と比較して増加し，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の雄の体重も 2 週間の休薬期間後に対照群と比較して増加した．本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の雄では，休薬期間中に軽度の過食が認められた．投与期間中における本薬投与群の体重は，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与群に比較して低値を示したにもかかわらず，休薬期間の第 1 週目における本薬投与群の雄の体重は，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の雄と比較して増加した．2 週間の休薬期間全体における累積体重変化を解析したところ，本薬投与群の体重は，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与群と比較して増加した．

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の休薬期間において，前述したように，本薬投与による身体的及び行動的な症状変化の大部分は，休薬期間の初日に消失した．休薬期間開始初日に 2 例で活動性の低下が認められ，本所見は本薬の持ち越し効果と判断した．その他，軽度の所見が少数例で散発的に認められた．*d*-アンフェタミン硫酸塩投与による身体的及び行動的な症状変化の大部分は，休薬期間の初日で消失した．休薬期間における本薬投与群の雌の累積摂餌量は，対照群と比較して増加した．休薬期間の第 1 週における本薬投与群の体重は，対照群と比較して増加を示した．*d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の全例で，休薬後に体重増加が認められた．休薬期間における *d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の雌の累積摂餌量は，対照群と比較して増加した．

本薬の幼若イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験の休薬期間において，前述したように，本薬投与による身体的及び行動的な症状変化の大部分は，休薬期間の初日に消失した．休薬期間の初日に，雄で活動性亢進，浅速呼吸及び不安行動が認められた．また，休薬期間の 6 日目までに，

数例で活動性低下や軽度の振戦が認められた．これらの所見は，身体依存性症状の発現ではなく，本薬投与に起因した上記症状からの回復過程を反映していると判断した．その他，休薬期間に時折認められた軽度な一般状態所見は，対照群においても認められており，依存性を示唆する所見と判断するには発現時期が遅すぎると考えられる．28 日間の休薬期間の大部分において，本薬投与群の体重は対照群と比較して大きく増加した．

本薬及び *d*-アンフェタミン硫酸塩のラット 6 ヵ月間反復投与毒性試験の休薬期間において，前述したように，本薬 [投与量 : 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)] 及び *d*-アンフェタミン硫酸塩 [投与量 : 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)] 投与群の雄の体重が，対照群と比較して増加した．休薬期間の後半 2 週間に認められた本薬投与群の雌の体重増加は，対照群と比較して有意ではなかった．一方，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与群の体重は，休薬期間 4 週間を通じて増加傾向を示した．また，本薬投与群では休薬期間における摂餌量減少は認められず，*d*-アンフェタミン硫酸塩投与群では休薬期間の第 2 週目において摂餌量のわずかな上昇が認められた．

(3) 総括

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変化が発現したが，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結論した．

2.6.6.8.8 光毒性試験

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 [9]．また，^{14}C 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 [10]．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．

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 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 [6] 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 [6] に加えて，摂餌量の減少と付随する体重減少 [6,11] 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 ヵ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 [12] 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 [2.6.6.3 項参照] 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[redacted]相談回答，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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 [11]．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 [13] 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セロトニン増加に起因し，機能と器質的変化を誘発することが報告されている [14]．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 [12] 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/日投与群におけるリスデキサンフェタミンの雌雄平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ (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} の最大値である 175 ng/mL 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の最大値である 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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ (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} の最大値である 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 ($AUC_{0\text{-}\tau}$) の最大値である 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 [14]．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/日以上の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．

2.6.6.9.2 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/日以上の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 2.6.6.9-1 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，本薬の経口吸収にペプチドトランスポーター 1 が関与すること及び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 [それぞれ 2.6.4.3.1.1 項及び 2.6.4.5.4.5 項参照]．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 [2.6.4.9.1 項参照]．*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 [6,14] 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 2.6.6.9-1　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)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (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 $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 $AUC_{0\text{-}\tau}$ 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：$AUC_{0\text{-}12hr}$.
＊：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．

2.6.6.9.3 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．

2.6.6.9.4 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[redacted]相談回答，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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/日以上の投与群で自傷行動，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/日以上の投与群で体温低下，一部喰殺，蒼白，不完全な被毛生育，削痩及び衰弱が認められ，6 mg/kg/日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/日以上の投与群の 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/日以上の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/日以上の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 [15]．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 [15] 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 [15] 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 [16] 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.

2.6.6.9.5 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[redacted]相談回答，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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 [5]，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 ヵ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．

2.6.6.9.6 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 (a-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 [それぞれ 2.6.4.5.4.5 及び 2.6.4.5.4.2 項参照]．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さないと結論した．

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さないと結論した．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結論した．

前述したように，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変化が発現したが，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作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．

2.6.6.9.7 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．

2.6.6.9.8 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．

2.6.6.10 図表

図表は，本文中の適切な場所に記載した．

2.6.6.11 参考文献

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 B6C3F$_1$ Mice (Feed Studies). Reported June 1991.
5. 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.
6. Fitzgerald KT, Bronstein AC. Adderalls® (Amphetamine-Dextroamphetamine) Toxicity. Topics in Compa An Med 2013; 28: 2-7.
7. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Assessment of Abuse Potential of Drugs, Draft Guidance. 2010.
8. 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*-amfetamine, methylphenidate and modafinil. Neuropharmacology 2013; 73: 348-58.
9. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B (Editors). Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Third Edition, pages 612-3.
10. Dell'Osso L, Guarneri M, Giovannini L, Placidi GF. Autoradiographic distribution study of ^{14}C-amphetamine in pregnant mice and newborns. J Nucl Med and Allied Sci 1984; 28: 157-62.
11. Westfall TC, Westfall DP. Amphetamine. Chapter12.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.
12. Adderall® Package Insert
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/011522s043lbl.pdf
13. 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.

14. Carvalho M, Carmo H, Costa VM, et al. Toxicity of amphetamines: an update. Arch Toxicol 2012; 86: 1167-231.
15. 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.
16. Bartu A. Transfer of methylamphetamine and amphetamine into breast milk following recreational use of methylamphetamine. Br J Clin Pharmacol 2008; 67: 455-9.

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)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7 毒性試験概要表

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.6.7 毒性試験概要表 6
2.6.7.1 毒性試験： 一覧表 6
2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表 11
2.6.7.3 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験成績の一覧 12
2.6.7.4 毒性試験： 被験物質 (ロット毎) 一覧 16
2.6.7.5 単回投与毒性試験 17
2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 21
2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験 23
2.6.7.7.1 Rat 28-day repeated oral dose toxicity study of LDX dimesylate and *d*-amphetamine sulfate 23
2.6.7.7.2 Rat 6-month repeated oral dose toxicity study of LDX dimesylate and *d*-amphetamine sulfate 27
2.6.7.7.3 Dog 28-day repeated oral dose toxicity study of LDX dimesylate and *d*-amphetamine sulfate 33
2.6.7.7.4 Dog 39-week repeated oral dose toxicity study of LDX dimesylate 37
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 41
2.6.7.8.1 Bacterial reverse mutation assay of LDX dimesylate 41
2.6.7.8.2 Mammalian cell mutation assay of LDX dimesylate 43
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 45
2.6.7.9.1 Mouse micronucleus test of LDX dimesylate 45
2.6.7.10 がん原性試験 47
2.6.7.10.1 Mouse Carcinogenicity study of *dl*-amphetamine sulfate 47
2.6.7.10.2 Rat Carcinogenicity study of *dl*-amphetamine sulfate 49
2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 51
2.6.7.11.1 Reproductive and developmental toxicity of LDX dimesylate: non-pivotal studies 51
2.6.7.11.2 Reproductive and developmental toxicity of mixed amphetamine salts: non-pivotal studies 52
2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 53
2.6.7.12.1 Study of effects of mixed amphetamine salts on fertility and early embryonic development to implantation in rats 53
2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 57
2.6.7.13.1 Study of effects of LDX dimesylate on embryo-fetal development in rats 57
2.6.7.13.2 Study of effects of LDX dimesylate on embryo-fetal development in rabbits 60
2.6.7.14 生殖発生毒性試験： 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 63
2.6.7.14.1 Study of effects of mixed amphetamine salts on pre- and postnatal development, including maternal function in rats 63

2.6.7.15 新生児を用いた試験 69
2.6.7.15.1 Juvenile rat 8-week repeated oral dose toxicity study of LDX dimesylate 69
2.6.7.15.2 Juvenile dog 26-week repeated oral dose toxicity study of LDX dimesylate 74
2.6.7.15.3 Juvenile rat repeated oral dose toxicity study of mixed amphetamine salts 79
2.6.7.16 局所刺激性試験 83
2.6.7.17 その他の毒性試験 84
2.6.7.17.1 Evaluation test for psychological dependence of LDX dimesylate in mice 84
2.6.7.17.2 Drug discrimination test 85
2.6.7.17.3 Self-administration test 86
2.6.7.17.4 Evaluation for physical dependence 87

2.6.7 略号及び用語定義一覧表

Abbreviation	Content
Approx.	approximately
Alb	albumin
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the plasma concentration-time curve
$AUC_{0\text{-}7.5\,(8,\,12,\,24)hr}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 7.5 (8, 12, 24) hours post-dose
BID	twice daily
BLQ	below the lower limit of quantification
B.W.	body weight
Ca	calcium
C_{max}	maximum plasma concentration
Crea	creatinine
Eos	eosinophil
F	female
GD	gestation day
Glu	glucose
GLP	Good Laboratory Practice
HCT	hematocrit
HGB	hemoglobin concentration
HR	heart rate
IP	inorganic phosphorus
IR-	immediate release type
K	potassium
LD	lactation day
LDX	Lisdexamfetamine
Lymph	lymphocyte
M	male
MC	methylcellulose solution
MNPCE	micronucleated polychromatic erythrocyte
Mono	monocyte
MPV	mean platelet volume

Abbreviation	Content
Neut	neutrophil
NF/ND	number of fetuses examined/number of dams examined
NOAEL	no observed adverse-effect level
NOEL	no observed effect level
N/A	not applicable
N.C.	not calculated because almost all samples were BLQ
N.D.	not detected
N.E.	not examined
PLT	platelet count
PCE	polychromatic erythrocyte
PND	postnatal day
QTc	corrected QT interval
RBC	red blood cell count
Retic	reticulocyte
S9 mix	metabolic activation system
S.D.	standard deviation
TG	triglyceride
T_{max}	time to maximum plasma concentration
T.Pro	total protein
UN	urea nitrogen
WBC	white blood cell count
(R)	recovery period

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表

Test Article: Lisdexamfetamine (LDX) dimesylate

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Daily Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Single-Dose Toxicity								
[LDX dimesylate]	Mouse/ICR	Gavage	Single	M: 100, 150, 175, 200, 800, 1000, 1500, 2000 F: 200, 400, 600, 800, 1000, 1500, 2000	Yes	[redacted], MD	M01362M-SPD489	4.2.3.1-01
[LDX dimesylate]	Rat/ Sprague-Dawley	Gavage	Single	0.1, 1, 10, 60, 100, 1000	No	[redacted], DE	R01370M-SPD489	4.2.3.1-04
[LDX dimesylate]	Dog/ Beagle	Gavage	Dose-escalating	3, 10, 18, 24	Yes	[redacted], PA	D01367M-SPD489	4.2.3.1-02
[LDX dimesylate, *d*-Amphetamine sulfate (comparator)]	Dog/Beagle	Intravenous	Single	LDX dimesylate: Approx. 0.89 (7 mg/dog)[b] *d*-Amphetamine sulfate: Approx. 0.39 (3 mg/dog)[b]	Yes	[redacted], NJ	D01282M-SPD489	4.2.3.1-03

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Daily Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity								
Non-Pivotal [LDX dimesylate]	Rat/ Sprague-Dawley	Gavage	7 days	0, 30, 100, 300	Yes	[redacted], PA	R01368M-SPD489	4.2.3.2-05
Non-Pivotal [LDX dimesylate]	Dog/Beagle	Gavage	7 days	0, 3, 6, 12	Yes	[redacted], PA	D01365M-SPD489	4.2.3.2-06
Non-Pivotal [LDX dimesylate]	Dog/Beagle	Gavage	Up to 23 days[c]	0, 1, 3, 10→5[d]	Yes	[redacted], NJ	D6378M-SPD489	4.2.3.2-07
Non-Pivotal [LDX dimesylate]	Dog/Beagle	Gavage	28 days	0, 3, 6, 8	No	[redacted] QC	D6767M-SHP489	4.2.3.2-08
[LDX dimesylate, *d*-Amphetamine sulfate (comparator)]	Rat/ Sprague-Dawley	Gavage	28 days	LDX dimesylate: 0, 20, 40, 80 *d*-Amphetamine sulfate: 16	Yes	[redacted], PA	R01369M-SPD489	4.2.3.2-01
[LDX dimesylate, *d*-Amphetamine sulfate (comparator)]	Rat/ Sprague-Dawley	Gavage	6 months	LDX dimesylate[e]: 0, 20, 40 *d*-Amphetamine sulfate: 8, 16	Yes	[redacted], NJ	R01130M-SPD489	4.2.3.2-02
[LDX dimesylate, *d*-Amphetamine sulfate (comparator)]	Dog/Beagle	Gavage	28 days	LDX dimesylate: 0, 3, 10→6[f], 15→12[g] *d*-Amphetamine sulfate: 4→2.4[h]	Yes	[redacted], PA	D01366M-SPD489	4.2.3.2-03
[LDX dimesylate]	Dog/Beagle	Gavage	39 weeks	0, 1, 3, 8	Yes	[redacted] QC	D6922M-SPD489	4.2.3.2-04
Genotoxicity								
Bacterial Reverse Mutation [LDX dimesylate]	*S. typhimurium*, *E. coli*	*In vitro*	48 – 72 hours	±S9 mix: 2.5 – 5000 µg/plate	Yes	[redacted], MD	V01364M-SPD489	4.2.3.3-01
Mammalian Cell Mutation [LDX dimesylate]	Mouse Lymphoma	*In vitro*	4, 24 hours	−S9: 500 – 1500 µg/mL (4 hours), 500 – 1250 µg/mL (24 hours) +S9: 500 – 4600 µg/mL (4 hours)	Yes	[redacted], MD	V01363M-SPD489	4.2.3.3-02
Micronucleus [LDX dimesylate]	Mouse/ICR	Gavage	Single	M: 0, 18.7, 37.5, 75 F: 0, 50, 100, 200	Yes	[redacted], MD	M01362M-SPD489	4.2.3.1-01
Carcinogenicity								
[*dl*-Amphetamine sulfate]	Mouse/B6C3F$_1$	Diet	103 weeks	M: 0, 3.8, 31.6[i] F: 0, 3.0, 18.5[i]	No description	[redacted] MI	NTP TR-387	4.3-04
[*dl*-Amphetamine sulfate]	Rat/F344/N	Diet	103 weeks	M: 0, 0.9, 5.0[i] F: 0, 1.1, 5.2[i]	No description	[redacted], MI	NTP TR-387	4.3-04

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Daily Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Reproduction Toxicology								
Non-Pivotal (Embryo-fetal Development) [LDX dimesylate]	Rabbit/New Zealand White	Gavage	Up to 14 days	0, 20, 40, 80, 120	No	[redacted] NJ	L01128-SPD489	4.2.3.5-05
Non-Pivotal (Juvenile) [LDX dimesylate]	Rat/ Sprague-Dawley	Gavage	23 days (From PND7)	0, 4, 15, 40	No	[redacted], Canada	R01460M-SPD489	4.2.3.5-09
Non-Pivotal (Juvenile) [LDX dimesylate]	Dog/Beagle	Gavage	2 weeks (From 10 weeks old)	0, 3, 10	Yes	[redacted], Canada	D01363M-SPD489	4.2.3.5-04
Non-Pivotal (Fertility) [Mixed amphetamine salts[j]]	Rat/ Sprague-Dawley	Gavage	Up to 3 weeks	5, 10, 20	No	[redacted], UK	R00002-SLI381-IIIC	4.2.3.5-06
Non-Pivotal (Juvenile) [Mixed amphetamine salts]	Rat/ Sprague-Dawley	Gavage	14 days (From PND7) 34 days (From PND7)	6→12, 15→30, 20→40, 40→80[k] 20→40, 40→80, 60→120[k]	No	[redacted], UK	R00091-SLI381-IIIA	4.2.3.5-10
Fertility [Mixed amphetamine salts]	Rat/ Sprague-Dawley	Gavage	M: Approx. 8 weeks F: For 15 days prior to mating and continuing until GD7	0, 2, 6, 20[l]	Yes	[redacted], UK	R00036-SLI381-IIIB	4.2.3.5-07
Embryo-fetal Development [LDX dimesylate]	Rat/ Sprague-Dawley	Gavage	GD6 – GD17	0, 10, 20, 40	Yes	[redacted] NJ	R01127-SPD489	4.2.3.5-01
Embryo-fetal Development. [LDX dimesylate]	Rabbit/New Zealand White	Gavage	GD7 – GD20	0, 30, 60, 120	Yes	[redacted] NJ	L01129-SPD489	4.2.3.5-02
Pre- and post-natal [Mixed amphetamine salts]	Rat/ Sprague-Dawley	Gavage	GD6 – LD20	0, 2, 6, 10[l]	Yes	[redacted], VA	R00093-SLI381-IIIC	4.2.3.5-08
Juvenile [LDX dimesylate]	Rat/ Sprague-Dawley	Gavage	8 weeks (From PND7)	0, 4, 10, 40	Yes	[redacted], Canada	R01363M-SPD489	4.2.3.5-03
Juvenile [LDX dimesylate]	Dog/Beagle	Gavage	26 weeks (From 10 weeks old)	0, 2, 5, 12	Yes	[redacted], Canada	D01363M-SPD489	4.2.3.5-04

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Daily Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Juvenile [Mixed amphetamine salts]	Rat/ Sprague-Dawley	Gavage	PND7 – PND59, PND61, PND65	0, 2→4, 6→12, 20→40[m]	Yes	[redacted], UK	R00092-SLI381-IIIA	4.2.3.5-11
Other Toxicity Studies								
Evaluation test for psychological dependence [LDX dimesylate]	Mouse/NMRI	Gavage	Single	1, 2, 4, 8, 16, 32	No	[redacted] France	M01888M1-SP0489	4.2.3.7-01
				8, 16, 32	No	[redacted] France	M02047M-SPD489	4.2.3.7-02
				8, 16, 32	No	[redacted] France	M2209M-SPD489	4.2.3.7-03
Drug discrimination test [LDX dimesylate]	Rat[n]/Piebald Virol Glaxo	Gavage	Single	Approx. 1.7, 2.5, 3.4, 5.1	No	[redacted], UK	R3254M-SPD489	4.2.3.7-04
		Intraperitoneal	Single	Approx. 1.7, 2.5, 3.4, 5.1				
Drug discrimination test No. 1 [LDX dimesylate]	Monkey[o]/Rhesus	Intragastric	Single	0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 5.6, 10	No	[redacted], USA	P01417M-SPD489	4.2.3.7-05
		Subcutaneous	Single	0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0				
Drug discrimination test No. 2 [LDX dimesylate]	Monkey[p]/Rhesus	Subcutaneous	Single	Fulmazenil discrimination: 0.1, 0.32, 1.0 Midazoram discrimination: 1.0, 3.2, 5.6	No	[redacted], USA	P01418M-SPD489	4.2.3.7-06
Self-administration test [LDX dimesylate]	Rat/ Sprague-Dawley	Intravenous	4 – 14 days/dose	0.1, 0.3, 1.0	No	[redacted], USA	R3623M-SPD489	4.2.3.7-07

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Daily Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Self-administration test [LDX dimesylate]	Monkey/Rhesus	Intravenous	2 – 6 days/dose (Escalating)	0.01, 0.03, 0.1	No	[redacted], USA	P01419M-SPD489	4.2.3.7-08
Evaluation for physical dependence [LDX dimesylate]	[Rat/ Sprague-Dawley, Dog/Beagle, Dog/Beagle, Rat/ Sprague-Dawley][q]	[Gavage, Gavage, Gavage, Gavage][q]	[28 days, 28 days, 26 weeks (From 10 weeks old), 6 months][q]	[0, 20, 40, 80, 0, 3, 10→6[f], 15→12[g], 0, 2, 5, 12, 0, 20, 40][q]	Yes	[redacted], UK	C3494M-SPD489	4.2.3.7-09

Abbreviations: GLP, Good Laboratory Practice; M, male; F, female; Approx., approximately; S9 mix, metabolic activation system; PND, postnatal day; GD, gestation day; LD, lactation day

a: Unless otherwise specified. For pivotal Repeat-Dose Toxicity, the highest NOAEL (No Observed Adverse-Effect Level) is underlined.

b: Doses expressed as mg/kg based upon the average weights (7.9 and 7.7 kg) of dogs in the LDX dimesylate and *d*-amphetamine sulfate groups, respectively.

c: In the control, 1-, 3-, and 10→5-mg/kg/day groups, the dosing was discontinued on Day 23, Day 23, Day 19, and Day 8, respectively, due to unexpected clinical sings and poor condition of animals.

d: Animals received 10 and 5 mg/kg/day on Day 1 and Day 7, respectively, and LDX dimesylate was withdrawn during Day 2 – Day 6.

e: NOAEL was not established.

f: Males received 10 mg/kg/day on Day 1 and Day 2, females received 10 mg/kg/day on Day 1, and animals received 6 mg/kg/day after that.

g: Males received 15 mg/kg/day on Day 1 and Day 2, females received 15 mg/kg/day on Day 1, and animals received 12 mg/kg/day after that.

h: Males received 4 mg/kg/day on Day 1 and Day 2, females received 4 mg/kg/day on Day 1, and animals received 2.4 mg/kg/day after that.

i: Mean daily estimate calculated from food intake (fixed dietary concentrations were 0, 20, and 100 ppm); overestimated for male mice because of food scatter.

j: Active ingredient of Adderall® XR, equal amount of *dl*-amphetamine sulfate, *dl*-amphetamine aspartate, *d*-amphetamine sulfate, and *d*-amphetamine saccharate as amphetamine (*d*:*l* = 3:1). Doses are expressed as amphetamine (*d*:*l* = 3:1).

k: Animals received 6, 15, 20, 40, or 60 mg/kg/day during PND7 – PND13 and 12, 30, 40, 80, or 120 mg/kg/day [each half amount was administered twice daily (BID), and the 2nd dosing was performed 8 hours after the 1st dosing] on and after PND14.

l: Each half amount was administered BID (the 2nd dosing was performed 8 hours after the 1st dosing).

m: Animals received 2, 6, or 20 mg/kg/day during PND7 – PND13 and 4, 12, or 40 mg/kg/day (each half amount was administered BID, and the 2nd dosing was performed 8 hours after the 1st dosing) on and after PND14.

n: Immediate release type (IR-) *d*-amphetamine discrimination acquired rats.

o: *d*-amphetamine discrimination acquired monkeys.

p: Fulmazenil or midazoram discrimination acquired monkeys.

q: Evaluated with the physical and behavioral changes in rat 28-day repeated oral dose toxicity study, dog 28-day repeated oral dose toxicity study, and juvenile dog 26-week repeated oral dose toxicity study and with the body weight and food consumption during recovery phase of rat 6-month repeated oral dose toxicity study.

2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: LDX dimesylate

Type of Study	Test System	Method of Administration	Daily Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
Rat 28-day repeated oral dose toxicity study	Rats	Gavage	20, 40, 80	Yes	R01369M-SPD489	4.2.3.2-01
Rat 6-month repeated oral dose toxicity study	Rats	Gavage	20, 40	Yes	R01130M-SPD489	4.2.3.2-02
Dog 28-day repeated oral dose toxicity study	Dogs	Gavage	3, 10→6[a], 15→12[b]	Yes	D01366M-SPD489	4.2.3.2-03
Dog 39-week repeated oral dose toxicity study	Dogs	Gavage	1, 3, 8	Yes	D6922M-SPD489	4.2.3.2-04
Rat embryo-fetal development study	Rats	Gavage	10, 20, 40	Yes	R01127-SPD489	4.2.3.5-01
Rabbit embryo-fetal development study	Rabbits	Gavage	30, 60 120	Yes	L01129-SPD489	4.2.3.5-02
Juvenile rat 8-week repeated oral dose toxicity study	Rats	Gavage	4, 10, 40	Yes	R01363M-SPD489	4.2.3.5-03
Juvenile dog 26-week repeated oral dose toxicity study	Dogs	Gavage	2, 5, 12	Yes	D01363M-SPD489	4.2.3.5-04

a: Males received 10 mg/kg/day on Day 1 and Day 2, females received 10 mg/kg/day on Day 1, and animals received 6 mg/kg/day after that.
b: Males received 15 mg/kg/day on Day 1 and Day 2, females received 15 mg/kg/day on Day 1, and animals received 12 mg/kg/day after that.

2.6.7.3 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験成績の一覧

Test Article: LDX dimesylate

Steady State AUC (ng·hr/mL)

Daily dose (mg/kg)	Rat		Dog		Rabbit	Humans
	Male	Female	Male	Female	Female	
LDX						
1			111[e]	111[e]		
2			317[f]	322[f]		
3			413[e], 339[g]	347[e], 140[g]		
4	8.07[a]	16.4[a]				
5			853[f]	1134[f]		
6			426[g]	438[g]		
8			1070[e]	1090[e]		
10	67.9[a]	81.5[a], 94.2[b]				
12			2467[f], 1220[g]	2806[f], 925[g]		
20	168.9[c], 384[d]	235[b], 199.6[c], 575[d]				
30					590[h]	
40	330[a], 403.1[c], 789[d]	501[a], 731[b], 400.5[c], 1330[d]				
60					1170[h]	
80	1044.6[c]	1362.5[c]				
120					2470[h]	
70 mg/man						228.2[i]

Daily dose (mg/kg)	Rat		Dog		Rabbit	Humans
	Male	Female	Male	Female	Female	
d-Amphetamine						
1			363 [e]	296 [e]		
2			422 [f]	411 [f]		
3			1130 [e], 626 [g]	919 [e], 702 [g]		
4	206 [a]	339 [a]				
5			1132 [f]	1006 [f]		
6			1362 [g]	1188 [g]		
8			2870 [e]	2430 [e]		
10	688 [a]	856 [a], 1540 [b]				
12			2634 [f], 2175 [g]	3368 [f], 2158 [g]		
20	882.7 [c], 1790 [d]	3380 [b], 1232.3 [c], 3370 [d]				
30					770 [h]	
40	3226 [a], 2023.3 [c], 4000 [d]	5343 [a], 7890 [b], 2818.2 [c],, 6520 [d]				
60					1430 [h]	
80	6327.5 [c]	9174.5 [c]				
120					3300 [h]	
70 mg/man						3711 [j]

Abbreviation: AUC, area under the plasma concentration-time curve.

a: Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours post-dose ($AUC_{0\text{-}12hr}$) on PND63 in the juvenile rat 8-week repeated-dose toxicity study [4.2.3.5-03].

b: $AUC_{0\text{-}24hr}$ on GD17 in the rat embryo-fetal development study [4.2.3.5-01].

c: $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Day 28 in the rat 28-day repeated-dose toxicity study [4.2.3.2-01].

d: $AUC_{0\text{-}24hr}$ at 6 months in the rat 6-month repeated-dose toxicity study [4.2.3.2-02].

e: $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Day 273 in the dog 39-week repeated-dose toxicity study [4.2.3.2-04].

f: $AUC_{0\text{-}12hr}$ on the last day in the juvenile dog 26-week repeated-dose toxicity study [4.2.3.5-04].

g: $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Day 28 in the dog 28-day repeated-dose toxicity study [4.2.3.2-03].

h: $AUC_{0\text{-}24hr}$ on GD20 in the rabbit embryo-fetal development study [4.2.3.5-02].

i: The maximum value of area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity following single administration of the maximum dose (70 mg/man) in foreigner child ADHD patients aged 6 to 12 years [See Section 2.7.6.3.1.2].

j: The maximum value of estimated area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time point of the dosing interval following administration of the maximum dose (70 mg/man) in Japanese pediatric ADHD patients aged 6 to 17 years [See Section 2.7.2.3.3.1].

Steady State C_{max} (ng/mL)

Daily dose (mg/kg)	Rat		Dog		Rabbit	Human
	Male	Female	Male	Female	Female	
LDX						
1			74.7[e]	79.8[e]		
2			241[f]	271[f]		
3			319[e], 178[g]	189[e], 94.1[g]		
4	12.7[a]	27.8[a]				
5			667[f]	820[f]		
6			329[g]	316[g]		
8			489[e]	734[e]		
10	43.5[a]	78.5[a], 73.0[b]				
12			1623[f], 658[g]	1998[f], 604[g]		
20	76.3[c], 226[d]	140[b], 90.7[c], 425[d]				
30					387[h]	
40	144[a], 166.3[c], 397[d]	245[a], 292[b], 201.3[c], 561[d]				
60					715[h]	
80	243.6[c]	389.8[c]				
120					1570[h]	
70 mg/man						175[i]

Daily dose (mg/kg)	Rat		Dog		Rabbit	Human
	Male	Female	Male	Female	Female	
d-Amphetamine						
1			52.9 [e]	44.7 [e]		
2			68.6 [f]	68.6 [f]		
3			129 [e], 93.4 [g]	135 [e], 113 [g]		
4	37.8 [a]	62.3 [a]				
5			175 [f]	166 [f]		
6			198 [g]	174 [g]		
8			311 [e]	356 [e]		
10	124 [a]	165 [a], 278 [b]				
12			441 [f], 368 [g]	533 [f], 314 [g]		
20	170.3 [c], 310 [d]	510 [b], 235.0 [c], 550 [d]				
30					194 [h]	
40	610 [a], 332.4 [c], 475 [d]	911 [a], 901 [b], 479.0 [c], 982 [d]				
60					312 [h]	
80	669.0 [c]	1282.8 [c]				
120					484 [h]	
70 mg/man						250 [j]

Abbreviation: C_{max}, maximum plasma concentration.
a: C_{max} on PND63 in the juvenile rat 8-week repeated-dose toxicity study (4.2.3.5-03).
b: C_{max} on GD17 in the rat embryo-fetal development study (4.2.3.5-01).
c: C_{max} on Day 28 in the rat 28-day repeated-dose toxicity study (4.2.3.2-01).
d: C_{max} at 6 months in the rat 6-month repeated-dose toxicity study (4.2.3.2-02).
e: C_{max} on Day 273 in the dog 39-week repeated-dose toxicity study (4.2.3.2-04).
f: C_{max} on the last day in the juvenile dog 26-week repeated-dose toxicity study (4.2.3.5-04).
g: C_{max} on Day 28 in the dog 28-day repeated-dose toxicity study (4.2.3.2-03).
h: C_{max} on GD20 in the rabbit embryo-fetal development study (4.2.3.5-02).
i: The maximum value of C_{max} following single administration of the maximum dose (70 mg/man) in foreigner child ADHD patients aged 6 to 12 years [See Section 2.7.6.3.1.2].
j: The maximum value of estimated C_{max} following administration of the maximum dose (70 mg/man) in Japanese pediatric ADHD patients aged 6 to 17 years [See Section 2.7.2.3.3.1].

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（ロット毎）一覧

Test Article LDX dimesylate

Batch Number	Specification			Study Number [Location in CTD]	Type of Study
	Assay (%w/w or %area)	Single Unidentified and Identified (largest, %w/w or %area)	Total Unidentified (%area)		
	98.0 – 102.0	[a]	0.2		
1001D	100.1	0.50	N.D.	M01362M-SPD489 [4.2.3.1-01] R01369M-SPD489 [4.2.3.2-01] D01366M-SPD489 [4.2.3.2-03] V01364M-SPD489 [4.2.3.3-01] V01363M-SPD489 [4.2.3.3-02]	Mouse single oral dose toxicity study and micronucleus test Rat 28-day repeated oral dose toxicity study Dog 28-day repeated oral dose toxicity study Bacterial reverse mutation assay Mammalian cell mutation assay
BJP-I-152(1)	>99	No data	No data	D01367M-SPD489 [4.2.3.1-02]	Dog dose-escalating oral dose toxicity study
1004	100.0	<0.07	<0.1	D01282M-SPD489 [4.2.3.1-03] R01130M-SPD489 [4.2.3.2-02] R01127-SPD489 [4.2.3.5-01] L01129-SPD489 [4.2.3.5-02]	Dog single intravenous dose toxicity study Rat 6-month repeated oral dose toxicity study Rat embryo-fetal development study Rabbit embryo-fetal development study
1010	99.8	<0.07	<0.07	R01130M-SPD489 [4.2.3.2-02]	Rat 6-month repeated oral dose toxicity study
04140025	98.7	<0.07	N.D.	D6922M-SPD489 [4.2.3.2-04]	Dog 39-week repeated oral dose toxicity study
1004E	98.5	0.08	0.32	R01363M-SPD489 [4.2.3.5-03] D01363M-SPD489 [4.2.3.5-04]	Juvenile rat 8-week repeated oral dose toxicity study Juvenile dog 26-week repeated oral dose toxicity study
1003E	98.4	0.08	0.28	D01363M-SPD489 [4.2.3.5-04]	Juvenile dog 26-week repeated oral dose toxicity study

Abbreviation: N.D., not detected.

a: 0.15%w/w: Lys-Lys-*d*-amphetamine and Lys(Lys)-*d*-amphetamine, 0.10%w/w: Boc-Lys-*d*-amphetamine, Lys(Boc)-*d*-amphetamine, Boc-Lys(Boc)-*d*-amphetamine, and diastereoisomer, 0.10%area: Single unidentified.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Test Article: LDX dimesylate

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses [a] (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number [Location in CTD]
Mouse/ ICR	Gavage (Water/Solution)	200, 800, 1000, 1500, 2000 [Approx. 59.2, 236.8, 296.0, 444.0, 592.0] [Supplemental study] M: 0, 100, 150, 175 [Approx. 29.6, 44.4, 51.8] F: 0, 400, 600 [Approx. 118.4, 177.6]	5M, 5F [Supplemental study] 10M, 10F	M 100 F 400	M 150 F 600	≥800: All males, and 4/5, 2/5, 3/5 and 5/5 females at 800, 1000, 1500 and 2000 mg/kg, respectively, died within 2 days post-dose. 200: Two of five males died within 2 days post-dose. [Supplemental study] One of ten males died at 150 and 175 mg/kg, respectively, and 4/10 females died at 600 mg/kg. ≥150: Hyperactivity, lethargy, hunched position, piloerection aggressiveness and excessive salivation.	M01362M-SPD489 [4.2.3.1-01]

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses [a] (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number [Location in CTD]
Rat/ Sprague-Dawley	Gavage (0.5% MC/ Solution)	0.1, 1, 10, 60, 100, 1000 [Approx. 0.03, 0.3, 3.0, 17.8, 29.6, 296]	3M, 3F	100	1000	1000: One female died on Day 2; necropsy revealed chromodacryorrhea, chromorhinorrhea, stomach distension with gas, enlarged adrenal glands and edematous distension of the small intestine. Four rats had various degrees of the severity of skin lesions on Day 3 and one male was euthanatized on Day 3 because of poor condition due to the severity of wounds of dorso-cervical skin by self-mutilation. Little or no urine/fecal output until Day 4. 100: Decreased fecal output. ≥60: Increase in motor activity within 2 hours post-dose and which lasted into Day 2, Chromodacryorrhea, chromorhinorrhea. All animals at 60 mg/kg and more appeared normal on Day 4 – Day 7. ≤ 10 No observable change.	R01370M-SPD489 [4.2.3.1-04]

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses [a] (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number [Location in CTD]
Dog/ Beagle	Gavage (Water/Solution)	3, 10, 18, 24 [Approx. 0.9, 3.0, 5.3, 7.1], Dose-escalating	2M, 2F	24	>24	24: Emesis within 3 hours post-dose in all males and females. Lost weight; sporadic reduction in food intake, greatest at 24 mg/kg. ≥18: Abnormal gait and stance. White foam in two females and red substance in one female on the cage paper ≥10: Increased activity, excessive salivation, restlessness, repetitive behavior, vessels over sclera dilated, circling, foam on cage paper, head bobbing, licking, dark red mucous membrane 3: Emesis 1 hour post-dose in one male	D01367M-SPD489 [4.2.3.1-02]

<table>
<tr><th>Species/ Strain</th><th>Method of Administration (Vehicle/ Formulation)</th><th>Doses [a] (mg/kg)</th><th>Gender and No. per Group</th><th>Observed Maximum Non-lethal Dose (mg/kg)</th><th>Approximate Lethal Dose (mg/kg)</th><th>Noteworthy Findings</th><th>Study Number [Location in CTD]</th></tr>
<tr><td>Dog/ Beagle</td><td>Intravenous (Saline/ Solution)</td><td>Approx. 0.89 [b] [Approx. 0.3] (7 mg/dog) d-Amphetamine sulfate (comparator): Approx. 0.39 [b] [Approx. 0.3] (3 mg/dog)</td><td>3M, 3F</td><td>0.89</td><td>>0.89</td><td>Transient panting 2 hours post-dose in the LDX dimesylate and d-amphetamine sulfate groups.

Toxicokinetics of LDX [c]
<table>
<tr><th rowspan="2">Group</th><th colspan="2">C_{max} (ng/mL)</th><th colspan="2">AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>LDX dimesylate</td><td>645</td><td>694</td><td>368</td><td>433</td></tr>
</table>
Toxicokinetics of d-amphetamine [c]
<table>
<tr><th rowspan="2">Group</th><th colspan="2">C_{max} (ng/mL)</th><th colspan="2">AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>LDX dimesylate</td><td>27.8</td><td>38.1</td><td>107</td><td>173</td></tr>
<tr><td>d-Amphetamine sulfate</td><td>72.8</td><td>79.8</td><td>241</td><td>192</td></tr>
</table></td><td>D01282M-SPD489 [4.2.3.1-04]</td></tr>
</table>

Abbreviation: MC, methylcellulose solution.
a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.
b: Doses expressed as mg/kg based upon the average weights (7.9 and 7.7 kg) of dogs in the LDX dimesylate and *d*-amphetamine sulfate groups, respectively.
c: Group means (n=3) are shown. T_{max} (time to maximum plasma concentration) values of LDX in the males and females of LDX dimesylate group were 0.444 and 0.500 hours, respectively. T_{max} values of *d*-amphetamine in the males and females of LDX dimesylate group were 1.17 and 1.00 hours, respectively, and those of *d*-amphetamine sulfate group were 0.444 and 0.528 hours, respectively.

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験

Test Article: LDX dimesylate

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses [a] (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	NOEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number [Location in CTD]
Rat/ Sprague-Dawley	Gavage (Water/Solution)	7 days	0, 30, 100, 300 [Approx. 8.9, 29.6, 88.8]	5M, 5F	<30	≥100: Increased mortality associated with self-mutilation. Increased activity, licking, jumping, and/or black staining of eye. Reduced body weight or body weight gain. Reduced food intake. Decreased Retic, blood chemistry changes include increased ALT, Glu, UN, and/or ALT (at 300), AST (at 300), Alb (at 300); and decreased TG. Decreased spleen and liver weights. Decreased (M) or increased (F) of heart weight 30: Increased activity and black staining of eye. Reduced food intake. Blood chemistry changes include increased UN. Increased heart weight (F).	R01368M-SPD489 [4.2.3.2-05]
Dog/ Beagle	Gavage (Water/Solution)	7 days	0, 3, 6, 12 [Approx. 0.9, 1.8, 3.6]	1M, 1F	<3	≥6: Increased salivation, repetitive behavior, restlessness, circling, vessels over the sclera dilated, moderate panting, severe ocular discharge, soft stool. Decreased Retic. (M at 12). ≥3: Increased activity, body weight loss, decreased food consumption (M at 3 and 6, F at 3).	D01365M-SPD489 [4.2.3.2-06]
Dog/ Beagle	Gavage (Water/ Solution)	up to 23 days [b] (designed a 39-week study)	0, 1, 3, 10→5 [c] [Approx. 0.3, 0.9, 3.0→1.5]	6M, 6F (0, 10→5) 4M, 4F (1, 3)	N/A	10→5: Increased activity, continuous walking/pacing, jumping, never lying down, increased vocalization, decreased activity, scleral injection, decreased/no food consumption, dehydration, warm to touch. 3: Dehydration, thin body condition. Similar stereotypy clinical signs as in 10→5; repetitive movement, pacing, pawing, or increased activity, panting	D6378M-SPD489 [4.2.3.2-07]

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses [a] (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	NOEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number [Location in CTD]
Dog/ Beagle	Gavage (Water/ Solution)	28 days	0, 3, 6, 8 [Approx. 0.9, 1.8, 2.4]	2M, 2F	N/A	8: body weight loss (1M) ≥3: Locomotory stereotypy, increased activity, increased vocalization, panting, daily fluctuations in body weights and food consumption.	D6767M-SHP489 [4.2.3.2-08]

Abbreviations: NOEL, no observed effect level; Retic, reticulocyte; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase ; ALP, alkaline phosphatase; Glu, glucose; UN, urea nitrogen; Alb, albumin, TG, triglyceride.

a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.

b: In the control, 1-, 3-, and 10→5-mg/kg/day groups, the dosing was discontinued on Day 23, Day 23, Day 19, and Day 8, respectively, due to unexpected clinical sings and poor condition of animals.

c: Animals received 10 and 5 mg/kg/day on Day 1 and Day 7, respectively, and LDX dimesylate was withdrawn during Day 2 – Day 6.

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験

2.6.7.7.1 Rat 28-day repeated oral dose toxicity study of LDX dimesylate and *d*-amphetamine sulfate

Test Article: LDX dimesylate

Report Title: 28-Day Oral Toxicity Study in Rats with NRP104			
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:** 4 weeks	**Duration of Post-dose:** 2 weeks	**Study No.** R01369M-SPD489
Initial Age: Approx. 7 weeks	**Method of Administration:** Gavage		**Location in CTD:** 4.2.3.2-01
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** Deionized water/Solution		**GLP Compliance:** Yes
Special Features: None			
NOAEL: 20 mg/kg/day			

Treatment			**Control**		**LDX dimesylate**						**d-Amphetamine sulfate**	
Daily Dose [a] (mg/kg)			**0**		**20 [Approx. 5.9]**		**40 [Approx. 11.8]**		**80 [Approx. 23.7]**		**16 [Approx. 11.8]**	
Toxicokinetics [b]												
No. Evaluated			M: 0	F: 0	M: 9	F: 9	M: 9	F: 9	M: 9	F: 9 [c]	M: 9	F: 9
LDX	**C_{max} (ng/mL)**	**Day 1**	N.E.	N.E.	60.7	47.5	140.8	117.5	130.0	269.5	N.C.	N.C.
		Day 28	N.E.	N.E.	76.3	90.7	166.3	201.3	243.6	389.8	N.C.	N.C.
	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	**Day 1**	N.E.	N.E.	106.7	99.6	255.4	254.4	674.1	1296.0	N.C.	N.C.
		Day 28	N.E.	N.E.	168.9	199.6	403.1	400.5	1044.6	1362.5	N.C.	N.C.
	T_{max} (hr)	**Day 1**	N.E.	N.E.	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	N.C.	N.C.
		Day 28	N.E.	N.E.	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	N.C.	N.C.
***d*-Amphetamine**	**C_{max} (ng/mL)**	**Day 1**	N.E.	N.E.	126.3	218.0	164.3	338.5	460.4	1083.2	315.0	455.1
		Day 28	N.E.	N.E.	170.3	235.0	332.4	479.0	669.0	1282.8	424.1	438.7
	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	**Day 1**	N.E.	N.E.	722.9	1090.6	1299.8	1991.8	3377.7	6609.9	1341.9	2002.3
		Day 28	N.E.	N.E.	882.7	1232.3	2023.3	2818.2	6327.5	9174.5	1748.5	2619.0
	T_{max} (hr)	**Day 1**	N.E.	N.E.	2.0	2.0	1.0	2.0	4.0	6.0	2.0	1.0
		Day 28	N.E.	N.E.	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	4.0	1.0	2.0

Treatment			Control		LDX dimesylate						*d*-Amphetamine sulfate	
Daily Dose [a] (mg/kg)			0		20 [Approx. 5.9]		40 [Approx. 11.8]		80 [Approx. 23.7]		16 [Approx. 11.8]	
Noteworthy Findings												
No. Evaluated			M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
No. Died or Sacrifice Moribund			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observation [d]	Increased Activity		0	0	10	10	10	10	15	15	15	15
	Ruffled Hair Coat		0	0	10	10	10	10	15	15	15	15
	Jumping		0	0	0	2	1	5	6	10	1	0
	Self-Mutilation		0	0	0	0	0	0	4	8	0	0
	Black Staining of Eye		0	0	0	1	1	0	0	3	1	3
	Rough Hair Coat		0	0	0	0	2	0	8	7	2	0
	Thin Body Condition		0	0	0	0	0	0	4	5	0	1
Body Weight (%) [e]		Day 28	357	227	−3	0	−11 **	−2	−20 **	−8 **	−4	−4
Food Consumption (%) [f]		Day 1-8	185	140	+1	+2	−17 **	−3	−22 **	−11 **	−8	+1
		Day 8-15	189	142	0	+6	−10 **	+8	−9 **	+4	−2	+4
		Day 15-22	189	142	+2	+12 **	−4	+8	−11 *	+5	+2	+9 *
		Day 22-28	159	122	+1	+23 **	+1	+14 *	−3	+9	−1	+7
Ophthalmoscopy			−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

Treatment			Control		LDX dimesylate						*d*-Amphetamine sulfate	
Daily Dose [a] (mg/kg)			0		20 [Approx. 5.9]		40 [Approx. 11.8]		80 [Approx. 23.7]		16 [Approx. 11.8]	
Noteworthy Findings												
No. Evaluated			M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Hematology			–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Blood Chemistry [b]		Glu (mg/dL)	–	104	–	114	–	122 *	–	123 *	–	118
		UN (mg/dL)	16	19	17	17	18	17	19 **,[h]	22 *	17	17
		ALT (IU/L)	38	31	44	36	51 **	45 *	51 **,[h]	45 *	45	39
Organ Weight [g]	Brain	Absolute	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Relative (B.W.)	0.554%	0.820%	+4	+3	+15 **	+7	+27 **	+21 **	+8	+12 *
	Heart	Absolute	1.39 g	–	−4	–	−12 **	–	−19 **	–	−12 **	–
		Relative (B.W.)	–	0.405%	–	+6	–	+3	–	+18 **	–	+7
		Relative (Brain)	73.99%	–	−3	–	−12 *	–	−17 **	–	−9	–
	Kidney	Absolute	2.55 g	1.61 g	0	+2	−8 *	+4	−14 **	−8 *	−5	−4
		Relative (B.W.)	0.749%	0.767%	+5	+1	+6	+6	+11 **	+6 *	+5	+2
		Relative (Brain)	135.41%	93.49%	+1	−2	−7	0	−12 **	−12 **	−2	−8
	Liver	Absolute	10.64 g	6.10 g	−1	+12 *	−15 **	+17 **	−21 **	−1	−12 *	+7
		Relative (B.W.)	–	2.897%	–	+11 *	–	+20 **	–	+14 **	–	+14 **
		Relative (Brain)	564.94%	353.52%	0	+8	−15 *	+12 *	−19 **	−6	−9	+3
	Ovary	Absolute	N/A	–	N/A	–	N/A	–	N/A	–	N/A	–
		Relative (B.W.)	N/A	0.070%	N/A	+4	N/A	−1	N/A	+20 *	N/A	+16
		Relative (Brain)	N/A	–	N/A	–	N/A	–	N/A	–	N/A	–
	Spleen	Absolute	0.80 g	0.60 g	−3	0	−16 **	+3	−23 **	−22 **	−10	−2
		Relative (B.W.)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Relative (Brain)	42.52%	34.74%	−2	−4	−15 *	0	−21 **	−25 **	−7	−4
	Testes	Absolute	3.736 g	N/A	−1	N/A	−3	N/A	−9 *	N/A	−3	N/A
		Relative (B.W.)	1.096%	N/A	+4	N/A	+12 **	N/A	+18 **	N/A	+9	N/A
		Relative (Brain)	–	N/A	–	N/A	–	N/A	–	N/A	–	N/A
Gross Pathology			–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology			–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Treatment		Control		LDX dimesylate						*d*-Amphetamine sulfate	
Daily Dose [a] (mg/kg)		**0**		**20 [Approx. 5.9]**		**40 [Approx. 11.8]**		**80 [Approx. 23.7]**		**16 [Approx. 11.8]**	
Post-Dose Evaluation											
Noteworthy Findings											
No. Evaluated		M: 5	F: 5	N/A	N/A	N/A	N/A	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
No. Died or Sacrifice Moribund		0	0					0	0	0	0
Clinical Observation [d]	**Rough Hair Coat**	0	0					3	0	1	0
	Thin Body Condition	0	0					1	1	0	0
Body Weight (%) [e]	**Day 35**	364	−					−11 *	−	+5	−
	Day 42	373	−					−5	−	+9 *	−
Food Consumption (%) [f]	**Day 28-35**	177	−					+16 *	−	+13	−
	Day 35-42	182	−					+6	−	+13 **	−
Hematology		−	−					−	−	−	−
Blood Chemistry		−	−					−	−	−	−
Organ Weight		−	−					−	−	−	−
Gross Pathology		−	−					−	−	−	−
Histopathology		−	−					−	−	−	−

Abbreviations: N.E., not examined; N.C., not calculated because almost all samples were below the lower limit of quantification (BLQ); B.W., body weight.
Day 1 = The initiation day of dosing, − = No noteworthy findings.
* P < 0.05, ** P < 0.01 vs. control (Dunnett's test).
a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.
b: Group means (n=3) are shown (BLQ = < 1 ng/mL for LDX and *d*-amphetamine).
c: One animal was moribund sacrificed on Day 7. On Day 28, group means (n=2) are shown.
d: Number of animals with findings
e: For controls, group means (g) are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percentage differences).
f: For controls, group means (g/animal/week) are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percentage differences).
g: For controls, group means (absolute weights, relative weights to body weights, and relative weights to brain weights) are shown. For treated groups, percent differences from absolute or relative control are shown. Statistical significance based on actual absolute or relative data (not on the percentage differences from absolute or relative control).
h: Group means (n=9) are shown.

2.6.7.7.2 Rat 6-month repeated oral dose toxicity study of LDX dimesylate and *d*-amphetamine sulfate

Test Article: LDX dimesylate

Report Title: SPD489: 6-Month Oral Toxicity Study in Rats			
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:** 26 weeks	**Duration of Post-dose:** 4 weeks	**Study No.** R01130M-SPD489
Initial Age: 6 weeks	**Method of Administration:** Gavage		**Location in CTD:** 4.2.3.2-02
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** Deionized water/Solution		**GLP Compliance:** Yes
Special Features: None			
NOAEL: Not identified; no differences between *d*-amphetamine and LDX dimesylate treatment.			

Treatment			**Control**		**LDX dimesylate**				***d*-Amphetamine sulfate**			
Daily Dose [a] (mg/kg)			**0**		**20 [Approx. 5.9]**		**40 [Approx. 11.8]**		**8 [Approx. 5.9]**		**16 [Approx. 11.8]**	
Toxicokinetics [b]												
No. Evaluated			M: 3	F: 3	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
LDX	**C_{max} (ng/mL)**	**Day 1**	N.C.	N.C.	89.8	120	114	201	[c]	N.C.	N.C.	N.C.
		Month 3	N.C.	N.C.	182	397	351	386	N.C.	[d]	N.C.	N.C.
		Month 6	N.C.	N.C.	226	425	397	561	[e]	N.C.	N.C.	N.C.
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	**Day 1**	N.C.	N.C.	101	131	254	372	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
		Month 3	N.C.	N.C.	356	676	1060	946	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
		Month 6	N.C.	N.C.	384	575	789	1330	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
	T_{max} (hr)	**Day 1**	N.C.	N.C.	0.50	0.25	0.50	0.50	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
		Month 3	N.C.	N.C.	1.0	0.50	1.0	0.50	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
		Month 6	N.C.	N.C.	0.50	0.50	0.50	1.0	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
***d*-Amphetamine**	**C_{max} (ng/mL)**	**Day 1**	N.C.	N.C.	194	236	279	557	245	439	351	693
		Month 3	N.C.	N.C.	364	625	635	1040	468	899	940	989
		Month 6	N.C.	N.C.	310	550	475	982	475	548	899	1000
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	**Day 1**	N.C.	N.C.	1070	1660	2260	3740	872	1460	2420	3170
		Month 3	N.C.	N.C.	1980	3480	4640	6880	2280	4470	4960	6380
		Month 6	N.C.	N.C.	1790	3370	4000	6520	2400	3490	4780	6540
	T_{max} (hr)	**Day 1**	N.C.	N.C.	2.0	2.0	1.0	2.0	1.0	0.50	0.25	0.50
		Month 3	N.C.	N.C.	2.0	2.0	4.0	4.0	1.0	2.0	0.25	2.0
		Month 6	N.C.	N.C.	2.0	2.0	4.0	2.0	1.0	1.0	2.0	2.0

Treatment		Control		LDX dimesylate				*d*-Amphetamine sulfate			
Daily Dose [a] (mg/kg)		0		20 [Approx. 5.9]		40 [Approx. 11.8]		8 [Approx. 5.9]		16 [Approx. 11.8]	
Noteworthy Findings											
No. Evaluated		M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
No. Died or Sacrifice Moribund [f]	Main Study Animals	1	0	2	0	1	3	0	1	2	2 [g]
	Toxicokinetic Satellite Animals	0	0	1	0	1	2	0	0	1	1
Clinical Observation [f]	Increased activity	−	−	++	++	++	++	++	++	++	++
	Excessive salivation	0	0	16	8	9	9	20	9	20	11
	Foaming at mouth	0	1	10	4	12	6	11	12	14	10
	Red stains	0	0	11	2	12	3	13	6	4	2
	Incisors broken/missing/ maloccluded	0	0	2	0	0	0	3	0	1	0
	Red exudate	0	0	6	2	6	1	0	4	5	1
	Bleeding from nose	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%) [h]	Day 182	719.2	361.1	−17 **	−10 **	−25 **	−19 **	−17 **	−9 *	−22 **	−12 **
Food Consumption (%) [i]	Day 1 – Day 7	29.7	21.2	−10 **	−12 **	−21 **	−16 **	−8 *	−9 **	−18 **	−11 **
	Day 85 – Day 91	30.4	19.2	−5	+16 **	−16 **	−2	−7	+16 **	−14 **	+9
	Day 176 – Day 182	−	20.4	−	+14	−	+4	−	+7	−	+18 *
Ophthalmoscopy		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Hematology, Month 3 [b]	No. Evaluated	M: 15	F: 15	M: 14	F: 15	M: 15	F: 14	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
	MPV (fL)	6.9	7.1	7.0	7.6 **	7.1	7.8 **	7.7 **	8.0 **	7.6 **	8.1 **
	PLT (10^3/µL)	959	−	989	−	1059	−	1045	−	1120 *	−
	HGB (g/dL)	−	14.8	−	15.3 *	−	15.3 *	−	15.2 *	−	15.7 **
	Neut (10^3/µL)	1.9	0.8	1.9	0.8	2.1 **	1.5 **	1.6	0.8	1.5	0.9
	Mono (10^3/µL)	0.39	−	0.38	−	0.38	−	0.26 **	−	0.25 **	−
	Eos (10^3/µL)	0.28	−	0.22	−	0.22	−	0.16 **	−	0.14 **	−
Hematology, Month 6 [b]	No. Evaluated	M: 15	F: 15	M: 13	F: 15	M: 14	F: 11	M: 15	F: 14	M: 13	F: 14
	MPV (fL)	7.0	7.7	7.1	8.0	7.2	7.8	7.4 *	8.2 **	7.3 *	8.4 **
	HGB (g/dL)	15.2	14.9	15.7	15.3	15.5	15.5 *	15.5	15.5 *	15.9 *	15.3 *
	WBC (10^3/µL)	−	5.5	−	6.7	−	8.2 **	−	7.1 **	−	9.4 **
	Retic (10^9/L)	250	−	226	−	213	−	228	−	203 **	−
	MCV (fL)	−	54	−	56	−	55	−	56 *	−	57 **
	Neut (10^3/µL)	−	1.0	−	1.1	−	1.4	−	1.2	−	1.6 **
	Lymph (10^3/µL)	−	4.2	−	5.1	−	6.2 *	−	5.5 *	−	7.1 **
	Mono (10^3/µL)	−	0.19	−	0.30 **	−	0.31 **	−	0.29 **	−	0.37 **
Noteworthy Findings											

Treatment		Control		LDX dimesylate				*d*-Amphetamine sulfate			
Daily Dose [a] (mg/kg)		0		20 [Approx. 5.9]		40 [Approx. 11.8]		8 [Approx. 5.9]		16 [Approx. 11.8]	
Blood Chemistry, Month 3 [b]	No. Evaluated	M: 15	F: 15	M: 14	F: 15	M: 15	F: 14	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
	Glu (mg/dL)	115	127	122	121	124 **	114 *	129	114 *	121	97 **
	T.Cho (mg/dL)	90	130	76	115	62	104 *	81	100 *	64 **	116 *
	TG (mg/dL)	103	51	48 **	40 **	40 **	36 **	48 **	34 **	40 **	38 **
	Alb (g/dL)	3.3	4.3	3.3	4.0 *	3.2 *	3.9 **	3.1 **	3.9 **	3.2 **	3.9 **
	IP (mg/dL)	6.5	5.7	7.0 **	6.0	7.2 **	7.0 **	6.6	6.5 **	6.9 *	6.6 **
Blood Chemistry, Month 6 [b]	No. Evaluated	M: 15	F: 15	M: 13	F: 15	M: 14	F: 12	M: 15	F: 14	M: 13	F: 14
	Glu (mg/dL)	150	–	136 *	–	118 **	–	126 **	–	114 **	–
	T.Cho (mg/dL)	109	129	80 **	105 *	72 **	91 *	93	102 *	74 **	111 *
	TG (mg/dL)	167	148	100 **	79 **	74 **	60 **	89 **	102 **	87 **	88 **
	Alb (g/dL)	–	4.3	–	3.8 **	–	3.6 **	–	3.8 **	–	3.8 **
	Glob (g/dL)	–	3.6	–	3.3 **	–	3.3 **	–	3.3 **	–	3.4 **
	IP (mg/dL)	5.1	4.1	6.1 **	5.5 **	6.9 **	6.3 **	6.8 **	5.6 **	6.9 **	6.0 **
Urinalysis, Month 3	No. Evaluated	M: 15	F: 15	M: 14	F: 14	M: 15	F: 14	M: 12	F: 15	M: 14	F: 14
		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis, Month 6	No. Evaluated	M: 15	F: 15	M: 13	F: 14	M: 14	F: 11	M: 14	F: 13	M: 13	F: 14
		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Treatment			Control		LDX dimesylate				*d*-Amphetamine sulfate			
Daily Dose [a] (mg/kg)			0		20 [Approx. 5.9]		40 [Approx. 11.8]		8 [Approx. 5.9]		16 [Approx. 11.8]	
Noteworthy Findings												
No. Evaluated			M: 15	F: 15	M: 13	F: 15	M: 14	F: 12	M: 15	F: 14	M: 13	F: 14
Organ Weight [j]	Brain	Absolute	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		Relative (B.W.)	0.3423%	0.6125%	+20 **	+18 **	+34 **	+33 **	+21 **	+18 **	+29 **	+24 **
	Adrenal Glands	Absolute	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		Relative (B.W.)	0.0086%	0.0202%	+35 **	+20 *	+50 **	+43 **	+26 *	+26 **	+41 **	+30 **
		Relative (Brain)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	Thymus	Absolute	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		Relative (B.W.)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		Relative (Brain)	−	10.2195%	−	−18	−	−26 *	−	−13	−	−17
	Prostate with Seminal Vesicles	Absolute	−	N/A	−	N/A	−	N/A	−	N/A	−	N/A
		Relative (B.W.)	0.5460%	N/A	+15	N/A	+44 **	N/A	+17	N/A	+26 **	N/A
		Relative (Brain)	−	N/A	−	N/A	−	N/A	−	N/A	−	N/A
	Spleen	Absolute	1.0597	−	−15 **	−	−18 **	−	−18 *	−	−22 **	−
		Relative (B.W.)	−	0.1668%	−	+11	−	+13	−	+19 *	−	+18 *
		Relative (Brain)	46.7226%	27.2837%	−15 **	−5	−19 **	−15 **	−18 **	+1	−23 **	−4
	Testes	Absolute	−	N/A	−	N/A	−	N/A	−	N/A	−	N/A
		Relative (B.W.)	0.5812%	N/A	+24 **	N/A	+38 **	N/A	+16 *	N/A	+34 **	N/A
		Relative (Brain)	−	N/A	−	N/A	−	N/A	−	N/A	−	N/A

Treatment			Control		LDX dimesylate				*d*-Amphetamine sulfate			
Daily Dose [a] (mg/kg)			0		20 [Approx. 5.9]		40 [Approx. 11.8]		8 [Approx. 5.9]		16 [Approx. 11.8]	
Noteworthy Findings												
No. Evaluated			M: 15	F: 15	M: 13	F: 15	M: 14	F: 12	M: 15	F: 14	M: 13	F: 14
Organ Weight [j]	Heart	Absolute	1.9248 g	1.2173 g	−6	−3	−8	−12 *	−5	−1	−16 *	−9
		Relative (B.W.)	0.2860%	0.3669%	+13	+9	+23 **	+10	+14 *	+12 **	+8	+8
		Relative (Brain)	84.7275%	60.3385%	−7	−8	−8	−17 **	−5	−6	−17 *	−13 **
	Kidneys	Absolute	–	2.3090 g	–	−10 *	–	−14 **	–	−3	–	−10 *
		Relative (B.W.)	0.5700%	–	+11 *	–	+20 **	–	+12 *	–	+17 **	–
		Relative (Brain)	167.2263%	114.5019%	−7	−14 **	−10 *	−20 **	−7	−8	−10 *	−15 **
	Liver	Absolute	17.7762 g	–	−12 *	–	−24 **	–	−11 *	–	−15 **	–
		Relative (B.W.)	2.6591%	–	+5	–	+2	–	+6	–	+9 *	–
		Relative (Brain)	783.0443%	471.3340%	−12 *	−12 **	−24 **	−23 **	−12 *	−7	−16 **	−12 *
	Pituitary Gland	Absolute	–	0.0293 g	–	−22	–	−23 *	–	−19	–	−23
		Relative (B.W.)	0.0028%	–	+21 **	–	+25 **	–	+18 **	–	+25 **	–
		Relative (Brain)	–	1.4571%	–	−26 *	–	−29 *	–	−23	–	−27 *
	Thyroid/ Parathyroid Gland	Absolute	0.0359 g	–	−13	–	−18 **	–	−10	–	−16 *	–
		Relative (B.W.)	–	0.0081%	–	+1	–	+12	–	+9	–	+23 *
		Relative (Brain)	1.5829%	1.3365%	−14 *	−15 *	−18 **	−17 *	−11	−9	−18 **	±0
Gross Pathology			–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology [k]			–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Treatment	Control		LDX dimesylate				*d*-Amphetamine sulfate			
Daily Dose [a] (mg/kg)	0		20 [Approx. 5.9]		40 [Approx. 11.8]		8 [Approx. 5.9]		16 [Approx. 11.8]	
Post-Dose Evaluation										
Noteworthy Findings										
No. Evaluated	M: 4	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
No. Died or Sacrifice Moribund [f]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observation	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Body Weight (%) [h] | Day 28 of Recovery	828.5	–	−20 *	–	−22 *	–	−18 *	–	−21 *	–
Food Consumption	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Blood Chemistry	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weight	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Abbreviations: MPV, mean platelet volume; HGB, hemoglobin concentration, PLT, platelet count; Neut, neutrophil; Mono, monocyte; Eos, eosinophil; Lymph, lymphocyte; WBC, white blood cell count; IP, inorganic phosphorus.

Day 1 = The initiation day of dosing, − = No noteworthy findings.

++ = Increased activity was observed throughout the dosing period, which was noted mostly in the post-dose and afternoon observations.

* P < 0.05, ** P < 0.01 vs. control (ANOVA, Dunnett's t-test, Williams t-test, Cochran and Cox's modified t-test, Kruskal-Wallis test, Shirley's test, or Steel's test).

a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.

b: Group means (n=3) are shown (BLQ = < 5.00 ng/mL for LDX and *d*-amphetamine).

c: One sample contained LDX at 7.41 ng/mL.

d: One sample contained LDX at 5.09 ng/mL.

e: Four samples contained LDX at up to 42.50 ng/mL.

f: Number of animals with findings (except increased activity).

g: One rat found dead on Day 10 was replaced.

h: For controls, group means (g) are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percentage differences).

i: For controls, group means (g/animal/day) are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percentage differences).

j: For controls, group means (absolute weights, relative weights to body weights, and relative weights to brain weights) are shown. For treated groups, percent differences from absolute or relative control are shown. Statistical significance based on actual absolute or relative data (not on the percentage differences from absolute or relative control).

k: Including immunohistochemistry. There were no difference between the control and treatment-groups in the number of Ki-67 positive hepatocyte.

2.6.7.7.3 Dog 28-day repeated oral dose toxicity study of LDX dimesylate and *d*-amphetamine sulfate

Test Article: LDX dimesylate

Report Title: 28-Day Oral Toxicity Study in Dogs with NRP104			
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 4 weeks	**Duration of Post-dose:** 2 weeks	**Study No.** D01366M-SPD489
Initial Age: Approximately 5 months	**Method of Administration:** Gavage		**Location in CTD:** 4.2.3.2-03
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** Deionized water/Solution		**GLP Compliance:** Yes
Special Features: None			
NOAEL: 3 mg/kg/day			

Treatment			**Control**		**LDX dimesylate**						***d*-Amphetamine sulfate**	
Daily Dose [a] (mg/kg)			**0**		**3 [Approx. 0.9]**		**10→6 [b] [Approx. 3.0→1.8]**		**15→12 [c] [Approx. 4.4→3.6]**		**4→2.4 [d] [Approx. 2.9 →1.8]**	
Toxicokinetics [e]												
No. Evaluated			M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
LDX	**C_{max} (ng/mL)**	**Day 1**	N/A	N/A	222	154	715	738	976	765	N.C.	N.C.
		Day 28	N/A	N/A	178	94.1	329	316	658	604	N.C.	N.C.
	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	**Day 1**	N/A	N/A	370	273	1024	1023	1472	1150	N.C.	N.C.
		Day 28	N/A	N/A	339	140	426	438	1220	925	N.C.	N.C.
	T_{max} (hr)	**Day 1**	N/A	N/A	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	N.C.	N.C.
		Day 28	N/A	N/A	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	N.C.	N.C.
***d*-Amphetamine**	**C_{max} (ng/mL)**	**Day 1**	N/A	N/A	96.4	72.4	292	294	471	461	433	343
		Day 28	N/A	N/A	93.4	113	198	174	368	314	232	199
	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	**Day 1**	N/A	N/A	762	527	2362	2543	4512	4124	3053	2640
		Day 28	N/A	N/A	626	702	1362	1188	2175	2158	1162	1276
	T_{max} (hr)	**Day 1**	N/A	N/A	2.0	2.0	2.0	2.7	2.8	2.6	1.6	2.6
		Day 28	N/A	N/A	2.0	1.7	2.0	2.0	2.0	2.4	1.2	1.6

Treatment		Control		LDX dimesylate						*d*-Amphetamine sulfate	
Daily Dose [a] (mg/kg)		0		3 [Approx. 0.9]		10→6 [b] [Approx. 3.0→1.8]		15→12 [c] [Approx. 4.4→3.6]		4→2.4 [d] [Approx. 2.9 →1.8]	
Noteworthy Findings											
Daily Dose (mg/kg)		0		3		10→6		15→12		4→2.4	
No. Evaluated		M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
No. Died or Sacrifice Moribund		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observation [f]	Circling	0	0	0	2	0	0	3	4	5	5
	Emesis	0	0	0	0	0	0	1	3	3	1
	Increased Activity	0	0	3	3	3	3	5	5	5	5
	Decreased Activity [g]	0	0	0	0	3	3	5	5	1	1
	Pacing in Cage	0	0	3	3	3	3	5	5	5	5
	Panting	0	0	3	3	3	3	5	5	5	5
	Restlessness	0	0	3	3	3	3	5	5	5	5
	Excessive Licking	0	0	2	3	3	3	5	5	5	5
	Head Shaking	0	0	2	2	3	3	5	5	5	5
	Abnormal Gait/Stance	0	0	0	0	2	3	5	4	5	4
	Excessive Salivation	0	0	0	0	2	0	5	3	5	3
	Squinting Eyes	0	0	0	0	2	2	1	3	3	3
	Green Ocular Discharge	0	0	0	0	2	0	2	2	0	1
	Scab on Eyes	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	Abrasion on Eye	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Abrasion on Snout	0	0	0	0	0	1	1	2	1	0
	Scab on Snout	0	0	0	0	0	1	1	2	1	1
	Swelling on Snout	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	Tear on Snout	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	Dry Mouth	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
	Scab in Ear	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Scab on Head	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	Thin Body Condition	0	0	0	0	0	0	0	3	1	3
Body Weight (%) [h]	Day 28	8.5	6.6	−13	−12	−19 *	−17	−16 *	−20 *	−21 **	−24 **

Treatment		**Control**		**LDX dimesylate**						***d*-Amphetamine sulfate**	
Daily Dose [a] (mg/kg)		**0**		**3 [Approx. 0.9]**		**10→6 [b] [Approx. 3.0→1.8]**		**15→12 [c] [Approx. 4.4→3.6]**		**4→2.4 [d] [Approx. 2.9 →1.8]**	
Noteworthy Findings											
No. Evaluated		M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Food Consumption (%) [i]	**Day 2**	337	224	−3	−33	−46 *	−25	−65 **	−44	−58 **	−22
	Day 3	298	284	−1	−7	−68 **	−31 *	−53 *	−47 **	−69 **	−44 **
	Day 4	364	365	−16	−8	−61 **	−6	−46 *	−35 **	−52 **	−32 *
	Day 5	393	336	−14	−35 **	−35 **	−41 **	−24 **	−57 **	−36 **	−55 **
	Day 6	354	254	−5	15	−45 **	−14	−42 **	−24	−43 **	−9
	Day 7	325	294	−14	−16	−45 *	−21	−45 **	−33	−50 **	−18
	Day 8	344	325	−10	−15	−39 *	−25 *	−25	−33 **	−37 *	−34 **
	Day 9	347	322	−10	−28 *	−20	−22	−23	−34 **	−24	−28 *
	Day 11	362	377	−19	−3	−31 *	−25 *	−26	−23 *	−30 *	−27 **
Ophthalmoscopy		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiography		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Blood Chemistry		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
No. Evaluated		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Organ Weights		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Treatment		Control		LDX dimesylate						*d*-Amphetamine sulfate	
Daily Dose [a] (mg/kg)		0		3 [Approx. 0.9]		10→6 [b] [Approx. 3.0→1.8]		15→12 [c] [Approx. 4.4→3.6]		4→2.4 [d] [Approx. 2.9 →1.8]	
Post-Dose Evaluation											
Noteworthy Findings											
No. Evaluated		M: 2	F: 2	N/A	N/A	N/A	N/A	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Clinical Observation [f]	Emesis	0	0					0	1	0	0
	Decreased Activity	0	0					1	1	0	0
	Thin Body Condition	0	0					0	1	0	2
Body Weight (%) [g]	Day 35	9.2	7.1					−14	−14	−25	−20
	Day 42	9.6	7.1					−15	−8	−24	−14
Food Consumption		−	−					−	−	−	−
Hematology		−	−					−	−	−	−
Blood Chemistry		−	−					−	−	−	−
Organ Weights		−	−					−	−	−	−
Histopathology		−	−					−	−	−	−

Day 1 = The initiation day of dosing, − = No noteworthy findings.
* P < 0.05, ** P < 0.01 vs. control (Dunnett's test).
a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.
b: Males received 10 mg/kg/day on Day 1 and Day 2, females received 10 mg/kg/day on Day 1, and animals received 6 mg/kg/day after that.
c: Males received 15 mg/kg/day on Day 1 and Day 2, females received 15 mg/kg/day on Day 1, and animals received 12 mg/kg/day after that.
d: Males received 4 mg/kg/day on Day 1 and Day 2, females received 4 mg/kg/day on Day 1, and animals received 2.4 mg/kg/day after that.
e: Group means (n=3 or 5) are shown (BLQ = < 1 ng/mL for LDX and *d*-amphetamine).
f: Number of animals with findings
g: Finding observed on 9-day later except one male of the *d*-amphetamine sulfate group.
h: For controls, group means (kg) are shown. For treated groups, percent differences from control are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percentage differences).
i: For controls, group means (g/day) are shown. For treated groups, percent differences from control are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percentage differences).

2.6.7.7.4 Dog 39-week repeated oral dose toxicity study of LDX dimesylate

Test Article: LDX dimesylate

Report Title: A 39-Week Study of SHP489 by Oral Gavage in the Beagle Dog with A 28-Day Recovery Period			
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 39 weeks	**Duration of Postdose:** 28 days	**Study No.** D6922M-SPD489
Initial Age: 5 months	**Method of Administration:** Gavage		**Location in CTD:** 4.2.3.2-04
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** Ultra-pure water/Suspension		**GLP Compliance:** Yes
Special Features: None			
NOAEL: 1 mg/kg/day			

Treatment			**Control**		**LDX dimesylate**					
Daily Dose [a] (mg/kg)			**0**		**1 [Approx. 0.3]**		**3 [Approx. 0.9]**		**8 [Approx. 2.4]**	
Toxicokinetics [b]										
No. Evaluated			M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
LDX	**C_{max} (ng/mL), mean±S.D.**	**Day 1**	N.C.	N.C.	54.0±5.53	59.9±20.2	192±37.5	217±27.1	461±191	593±182
		Day 91	N.C.	N.C.	57.4±21.4	62.0±22.5	202±101	142±33.9	435±67.8	542±238
		Day 273	N.C.	N.C.	74.7±25.9	79.8±52.2	319±75.7	189±46.3	489±79.1	734±146
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL), mean±S.D.	**Day 1**	N.C.	N.C.	98.3±10.3	97.7±7.52	368±34.5	331±35.1	1000±196	854±127
		Day 91	N.C.	N.C.	99.8±ID	109±ID	368±51.6	294±34.9	960±41.2	980±158
		Day 273	N.C.	N.C.	111±ID	111±ID	413±62.5	347±52.2	1070±211	1090±125
	T_{max} (hr), median [range]	**Day 1**	N.C.	N.C.	0.500 [0.5]	0.500 [0.5]	0.500 [0.5]	0.500 [0.5]	1.00 [0.5 – 1]	0.500 [0.5 – 1]
		Day 91	N.C.	N.C.	0.500 [0.5 – 1]	0.750 [0.5 – 1]	0.500 [0.5 – 1]	0.750 [0.5 – 1]	0.500 [0.5 – 1]	1.00 [0.5 – 1]
		Day 273	N.C.	N.C.	0.500 [0.5 – 1]	0.750 [0.5 – 1]	0.500 [0.5 – 1]	0.750 [0.5 – 1]	1.00 [0.5 – 1]	0.750 [0.5 – 1]
***d*-Amphetamine**	**C_{max} (ng/mL), mean±S.D.**	**Day 1**	N.C.	N.C.	32.9±4.81	37.0±5.85	105±17.4	116±14.8	258±43.3	340±44.9
		Day 91	N.C.	N.C.	42.5±9.24	43.2±13.5	108±27.2	102±22.6	264±36.1	293±65.2
		Day 273	N.C.	N.C.	52.9±10.0	44.7±17.6	129±17.8	135±12.8	311±72.8	356±51.3
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL), mean±S.D.	**Day 1**	N.C.	N.C.	193±23.8	211±39.6	605±98.4	660±119	2160±343	2540±463
		Day 91	N.C.	N.C.	263±32.0	260±64.2	880±197	729±129	2190±462	2270±295
		Day 273	N.C.	N.C.	363±100	296±31.0	1130±267	919±103	2870±834	2430±353
	T_{max} (hr), median [range]	**Day 1**	N.C.	N.C.	2.00 [2]	2.00 [2]	2.00 [2]	2.00 [2]	2.00 [1 – 4]	2.00 [2]
		Day 91	N.C.	N.C.	2.00 [2]	2.00[2]	2.00 [2]	4.00 [2 – 4]	4.00 [2 – 4]	2.00 [2 – 4]
		Day 273	N.C.	N.C.	2.00 [2]	2.00 [2 – 6]	2.00 [2]	2.00 [2]	4.00 [2 – 4]	3.00 [2 – 4]

Treatment			Control		LDX dimesylate					
Daily Dose [a] (mg/kg)			0		1 [Approx. 0.3]		3 [Approx. 0.9]		8 [Approx. 2.4]	
Noteworthy Findings										
No. Evaluated			M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
No. Died or Sacrifice Moribund			0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observation [c]	Locomotory Stereotypy		1 (9)	3 (43)	4 (757)	4 (607)	4 (749)	4 (941)	6 (1436)	6 (1545)
	Repetitive Behavior		0	2 (4)	4 (65)	4 (78)	4 (275)	4 (92)	6 (959)	6 (537)
	Increased Activity		3 (15)	4 (26)	4 (632)	4 (482)	4 (555)	4 (838)	6 (1479)	6 (1534)
	Decreased Activity		6 (12)	5 (14)	3 (37)	3 (19)	4 (151)	4 (87)	6 (610)	6 (639)
	Panting		0	1 (1)	4 (233)	4 (249)	4 (290)	4 (574)	6 (951)	6 (1093)
	Thin Body Condition		0	0	1 (14)	0	0	2 (35)	4 (80)	5 (120)
	Prominent Backbone		0	0	0	0	0	1 (8)	4 (50)	4 (114)
Body Weight (%) [d]		Day 273	12.25	10.87	−5	−1	−11	−14	−15	−23 *
Food Consumption			–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmoscopy			–	–	–	–	–	–	–	–

Treatment			Control		LDX dimesylate					
Daily Dose [a] (mg/kg)			0		1 [Approx. 0.3]		3 [Approx. 0.9]		8 [Approx. 2.4]	
Noteworthy Findings (Continued)										
No. Evaluated			M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
Urinalysis	Urine volume (mL)	Week 39	121.50	–	32.50**	–	50.00*	–	55.50*	–
Electrocardiography [b]	HR (bpm)	Week 13	122.5	116.7	103.8	122.5	118.8	88.8	95.0	105.0
		Week 39	109.2	110.8	97.5	98.8	90.0	78.8	86.7	86.7
	PR (msec)	Week 13	75.3	–	79.8	–	82.8	–	91.7 *	–
		Week 39	81.2	–	97.3 *	–	87.3	–	102.8 **	–
	QT (msec)	Week 13	187.3	–	198.5	–	188.3	–	211.5 *	–
		Week 39	197.2	195.5	200.3	205.5	211.5	209.8	226.2 **	222.7 **
	QTc (msec)	Week 39	236.2	232.8	232.0	239.0	238.3	228.3	250.7 *,[e]	247.0 *,[e]
Hematology	RBC (10^6/μL)	Week 13	6.607	7.545	6.633	7.115	6.090	6.570	5.805 *	6.715
		Week 39	7.462	7.360	7.348	6.823	7.203	6.673	6.592	6.075 ***
	HGB (g/dL)	Week 13	15.00	17.88	14.80	16.03	13.85	14.78 *	13.27 *	14.97 **
		Week 39	16.63	17.00	16.28	15.45	16.28	14.75 *	14.63 *	13.38 ***
	HCT (%)	Week 13	44.60	52.72	43.90	47.33	41.58	43.78 *	39.45 *	45.15 *
		Week 39	49.55	51.32	48.43	46.13	48.80	44.35 *	43.55 *	40.45 ***
	Retic (10^9/L)	Week 13	32.27	40.08	34.50	39.05	26.45	35.83	19.65	41.78
		Week 39	46.33	34.73	39.70	27.63	35.20	18.00 **	19.93 [†]	28.17
Blood Chemistry	T.Pro (g/dL)	Week 13	5.47	5.80	5.48	5.63	5.35	5.00 ***	5.18	5.28 **
		Week 39	5.65	5.77	5.63	5.40	5.65	5.23 *	5.27 *	5.23 *
	Alb (g/dL)	Week 13	3.53	3.77	3.40	3.53	3.33	3.05 ***	3.15 **	3.18 ***
		Week 39	3.52	3.63	3.38	3.43	3.35	3.20 **	3.12 ***	3.12 ***
Organ Weight			–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology			–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology			–	–	–	–	–	–	–	–

Treatment	Control		LDX dimesylate					
Daily Dose [a] (mg/kg)	0		1 [Approx. 0.3]		3 [Approx. 0.9]		8 [Approx. 2.4]	
Post-dose Evaluation								
Noteworthy Findings								
No. Evaluated	M: 2	F: 2	N/A	N/A	N/A	N/A	M: 2	F: 2
Clinical Observation	–	–					–	–
Body Weight	–	–					–	–
Food Consumption	–	–					–	–
Ophthalmoscopy	–	–					–	–
Urinalysis	–	–					–	–
Electrocardiography	–	–					–	–
Hematology	–	–					–	–
Blood Chemistry	–	–					–	–
Organ Weight	–	–					–	–
Gross Pathology	–	–					–	–
Histopathology	–	–					–	–

Abbreviations: RBC, red blood cell count, HCT, hematocrit; HR, heart rate; QTc, corrected QT interval; T.Pro, total protein
Day 1 = The initiation day of dosing, − = No noteworthy findings. S.D.; standard deviation, ID; insufficient data
* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ vs. control (Dunnett's test). † $P \leq 0.05$ vs. control (Dunn's test).
a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.
b: Group means (n=3 or 5) are shown (BLQ = < 2 ng/mL for LDX and *d*-amphetamine).
c: Number of animals with findings, and number of observations in parentheses.
d: For controls, group means (kg) are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percentage differences).
e: The magnitude of the difference: 5.96% greater than the interval matched value of control group; 6.41% greater than the pre-study value of 8 mg/kg/day group.

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 Bacterial reverse mutation assay of LDX dimesylate

Test Article: LDX dimesylate

Report Title: Bacterial Reverse Mutation Assay		
Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:** 2	**Study No.** V01364M-SPD489
Strains: *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	**No. of Replicate Cultures:** 2 or 3	**Location in CTD:** 4.2.3.3-01
Metabolizing System: Arochlor induced rat liver 9000 *g* supernatant, 10% in S9 mix	**No. of Cells Analyzed/Cultured:** −	**GLP Compliance:** Yes
Vehicles: **For Test Article:** Sterile distilled water **For Positive Controls :** Dimethyl sulfoxide or water (for sodium azide)		**Date of Treatment:** [redacted], 20[redacted]
Treatment: Plate incorporation method for 48 – 72 hours (37°C)		
Cytotoxic Effects: None		
Genotoxic Effects: None		

Metabolic Activation	**Test Article or Positive Control**	**Dose Level (µg/plate)**	**Revertant Colony Counts**				
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
1st Assay Without Activation (Mean of 2 plates)	**Vehicle**	100 µL/plate	230	21	24	21	7
	LDX dimesylate	2.5	231	22	13	20	6
		7.5	225	23	17	15	6
		25	228	23	18	17	4
		75	225	25	15	12	7
		200	224	25	17	14	6
		600	232	30	15	21	6
		1800	213	21	19	19	8
		5000	207	22	13	20	4
	Sodium azide [a]	1.0	691	395	N/A	N/A	N/A
	Methyl methanesulfonate [a]	1000	N/A	N/A	92	N/A	N/A
	2-Nitrofluorene [a]	1.0	N/A	N/A	N/A	158	N/A
	9-Aminoacridine [a]	75	N/A	N/A	N/A	N/A	622

Metabolic Activation	Test Article or Positive Control	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
1st Assay With Activation (Mean of 2 plates)	Vehicle	100 µL/plate	218	16	19	28	6
	LDX dimesylate	2.5	238	13	16	21	4
		7.5	238	13	13	19	5
		25	235	16	20	23	5
		75	231	14	17	21	6
		200	238	18	24	18	5
		600	237	16	17	30	8
		1800	237	14	19	29	7
		5000	233	17	22	24	7
	2-Aminoanthracene [a]	1.0	793	196	N/A	440	169
		10	N/A	N/A	522	N/A	N/A
2nd Assay Without Activation (Mean of 3 plates)	Vehicle	100 µL/plate	196	27	24	25	8
	LDX dimesylate	75	199	30	24	20	7
		200	226	23	26	23	4
		600	214	20	21	26	8
		1800	194	25	23	23	8
		5000	217	26	23	23	8
	Sodium azide [a]	1.0	638	329	N/A	N/A	N/A
	Methyl methanesulfonate [a]	1000	N/A	N/A	121	N/A	N/A
	2-Nitrofluorene [a]	1.0	N/A	N/A	N/A	128	N/A
	9-Aminoacridine [a]	75	N/A	N/A	N/A	N/A	467
2nd Assay With Activation (Mean of 3 plates)	Vehicle	100 µL/plate	130	14	21	38	5
	LDX dimesylate	75	125	15	19	28	5
		200	109	15	20	38	5
		600	134	14	16	38	8
		1800	134	14	23	36	8
		5000	127	14	23	34	8
	2-Aminoanthracene [a]	1.0	977	93	N/A	568	94
		10	N/A	N/A	506	N/A	N/A

a: Positive control.

2.6.7.8.2 Mammalian cell mutation assay of LDX dimesylate

Test Article: LDX dimesylate

Report Title: *In Vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK$^{+/-}$ Mouse Lymphoma Assay)		
Test for Induction of: Mammalian cell forward mutation	**No. of Independent Assays:** 2	**Study No.** V01363M-SPD489
Strains: L5178Y/TK$^{+/-}$ mouse lymphoma cells	**No. of Replicate Cultures:** 2	**Location in CTD:** 4.2.3.3-02
Metabolizing System: Arochlor induced rat liver 9000 *g* supernatant, 10% in S9 mix	**No. Analyzed/Cultured:** 3	**GLP Compliance:** Yes
Vehicles: **For Test Article:** Sterile distilled water **For Positive Controls :** Not specified in the report		**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted], and [redacted] 20[redacted]
Treatment: 4 hours treatment with and without S9 mix; 24 hours treatment without S9 mix.		
Cytotoxic Effects: Growth ≤ 20% of control		
Genotoxic Effects: None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity [a] (% of Control Mean)	Mutant Frequency (per 10^6 Surviving Cells)	Mutant Frequency (Difference from Control)
1st Assay Without Activation (4 hours)	**Vehicle**	0	100	68, 75	N/A
	LDX dimesylate	500	105, 92	37, 20	−34, −52
		750	66, 83	74, 50	3, −22
		1000	61, 48	65, 75	−6, 4
		1500	13, 15	36, 26	−36, −45
	Methyl methanesulfonate [b]	15, 20	29, 10	353, 597	281, 526
1st Assay With Activation (4 hours)	**Vehicle**	0	100	60, 32	N/A
	LDX dimesylate	500	140, 88	40, 15	−7, −31
		750	145, 99	20, 30	−26, −16
		1000	122, 51	70, 89	24, 43
		1500	80, 79	59, 83	12, 37
		2000	47, 45	71, 36	24, −10
	7,12-Dimethyl-benz(a)anthracene [b]	2.5, 4.0	83, 47	70, 218	23, 171
Repeat 1st Assay With Activation (4 hours)	**Vehicle**	0	100	55, 26	N/A
	LDX dimesylate	2000	104, 84	83, 40	42, −1
		2500	107, 105	52, 19	12, −22
		3000	65, 74	83, 46	43, 5
		4000	63, 50	96, 32	55, −9
		4600 [c]	49, 39	88, 101	47, 60
	7,12-Dimethyl-benz(a)anthracene [b]	2.5, 4.0	43, 28	241, 561	200, 520

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity [a] (% of Control Mean)	Mutant Frequency (per 10^6 Surviving Cells)	Mutant Frequency (Difference from Control)
1st Assay Without Activation (24 hours)	**Vehicle**	0	100	44, 25	N/A
	LDX dimesylate	500	81, 84	27, 30	−7, −5
		600	93, 53	34, 31	0, −3
		750	50, 44	43, 44	9, 9
		1000	38, 13	60, 52	26, 18
		1250	23, 15	56, 74	22, 40
	Methyl methanesulfonate [b]	5, 7.5	46, 22	211, 262	177, 228
2nd Assay With Activation (4 hours)	**Vehicle**	0	100	93, 69	N/A
	LDX dimesylate	1000	79, 94	68, 71	−13, −10
		1500	84, 71	62, 52	−20, −29
		2000	39, 62	89, 72	8, −9
		2250	38, 61	65, 53	−16, −28
		2500	10, 15	75, 96	−7, 15
	7,12-Dimethyl-benz(a)anthracene [b]	2.5, 4.0	54, 24	201, 354	120, 273

a: Based on total growth.
b: Positive control.
c: 4600 µg/mL is 10 mmol/L, the limit concentration for this study.

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 Mouse micronucleus test of LDX dimesylate

Test Article LDX dimesylate

Report Title: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test		
Test for Induction of: Bone marrow micronuclei	**Treatment Schedule:** Single dose	**Study No.** V01362M-SPD-489
Species/Strain: Mouse/ICR	**Sampling Time:** 24 or 48 hours after dosing	**Location in CTD:** 4.2.3.1-01
Age at dosing: 6 – 8 weeks	**Method of Administration:** Gavage	**GLP Compliance:** Yes
Cell Evaluated: Polychromatic erythrocytes (PCEs)	**Vehicle/Formulation:** Deionized water/Solution	**Date of Dosing:** [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted], and [redacted] 20[redacted]
No. of Cells Evaluated/Animal: 2000	**Special Features:** Supplemental studies investigating higher doses.	
Toxic/Cytotoxic Effects: Mortality and reduced % PCEs (see Table)	**Genotoxic Effects:** None	
Evidence of Exposure: Dose ranging in 5M+5F at 200, 800, 1000, 1500 and 2000 mg/kg caused deaths within 2 days 2 (M), 9, 7, 8 and 10 mice, respectively.		

Test Article	Dose (mg/kg)	Gender and No. per Group	Sacrificed	Mortality	% PCEs [a]	MNPCEs [b]
Initial Definitive Experiment [c]						
Vehicle	0	5M, 5F	24 hours post-dose	0	51 ± 7, 48 ± 5	4, 5
LDX dimesylate	18.7	5M	24 hours post-dose	0	45 ± 4	5
	37.5	5M	24 hours post-dose	0	49 ± 4	6
	50	5F	24 hours post-dose	0	49 ± 7	3
	75	5M	24 hours post-dose	0	43 ± 5	4
	100	5F	24 hours post-dose	0	43 ± 3	5
	200	5F	24 hours post-dose	0	44 ± 3	3
Cyclophosphamide [d]	50	5M, 5F	24 hours post-dose	0	35 ± 4, 33 ± 2	184*, 218*
Vehicle	0	5M, 5F	48 hours post-dose	0	48 ± 6, 47 ± 7	4, 1
LDX dimesylate	75	5M [e]	48 hours post-dose	0	47 ± 5	6
	200	5F [e]	48 hours post-dose	0	47 ± 4	6
1st Supplemental Experiment [f]						
Vehicle	0	5F	24 hours post-dose	0	50 ± 8	3
LiDX dimesylate	400	5F	24 hours post-dose	0	44 ± 12	3
	600	10F	N/A	4	N/A	
Cyclophosphamide [d]	50	5F	24 hours post-dose	0	47 ± 5	96*
Vehicle	0	5F	48 hours post-dose	0	58 ± 5	8
LDX dimesylate	400	5F	48 hours post-dose	0	55 ± 7	4

Test Article	Dose (mg/kg)	Gender and No. per Group	Sacrificed	Mortality	% PCEs [a]	MNPCEs [b]
2nd Supplemental Experiment [g]						
Vehicle	0	5M	24 hours post-dose	0	49 ± 9	2
LDX dimesylate	100	5M	24 hours post-dose	0	52 ± 5	1
	150	10M	N/A	1	N/A	
	175	10M	N/A	1	N/A	
Cyclophosphamided [d]	50	5M	24 hours post-dose	0	47 ± 8	126 *
Vehicle	0	5M	48 hours post-dose	0	48 ± 6	1
LDX dimesylate	100	5M	48 hours post-dose	0	42 ± 12	1

Abbreviation: MNPCE, micronucleated polychromatic erythrocyte.
* P < 0.05 vs. vehicle control (Kastenbaum-Bowman Tables).
a: % of PCEs in 1000 erythrocytes per animal, mean ± standard deviation.
b: Number of MNPCEs/10000 polychromatic erythrocytes.
c: % PCEs of LDX dimesylate groups: Up to 16% decrease compared as concurrent vehicle control.
d: Positive control.
e: An additional 5 animals dosed (total 15) to act as replacements.
f: % PCEs of 400 mg/kg group: Up to 14% decrease compared as concurrent vehicle control.
g: % PCEs of 100 mg/kg group: Up to 12% decrease compared as concurrent vehicle control.

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 Mouse Carcinogenicity study of *dl*-amphetamine sulfate

Test Article: *dl*-Amphetamine sulfate

Report Title: NTP technical report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of *dl*-Amphetamine Sulfate in F344/N Rats and B6C3F$_1$ Mice (Feed Studies)		
Species/Strain: Mouse/B6C3F$_1$	**Duration of Dosing:** 103 weeks	**Study No.** NTP TR-387
Initial Age: 8-9 weeks	**Method of Administration:** Diet	**Location in CTD:** 4.3-04
Date of First Dose: [redacted], 19[redacted]	**Vehicle/Formulation:** In diet	**GLP Compliance:** No description
Special Features: Male mice housed individually because of fighting observed in the 13 week study		
NOAEL: 100 ppm		
Carcinogenicity potential: No evidence		

Dietary Concentration (ppm)		**0 (Control)**		**20**		**100**	
Number Evaluated		**M: 50**	**F: 50**	**M: 50**	**F: 50**	**M: 50**	**F: 50**
Estimated dose [a] (mg/kg/day)		0	0	3.8	3.0	31.6 [b]	18.5
Toxicokinetics: No data							
Noteworthy Findings							
Number Examined	**At start**	50	50	50	50	50	50
	Died/Sacrificed Moribund	2	15	2	14	1	6
	Terminal Sacrifice	48	35	48	36	49	44
Survival (%)		96	70	96	72	98	88
Body Weight [c]		43.4 g	41.5 g	−15	−19	−28	−34
Food Consumption [d]		7 g/day	5 g/day	+29	+20	+100	+40
Clinical Observations		−	−	Hyperactive	Hyperactive	Hyperactive	Hyperactive
Number of Animals with Neoplastic Lesions:							
Liver	**Number Evaluated**	50	50	50	50	50	47
	Adenoma or Carcinoma (combined)	14	5	12	1	2	1
Harderian gland	**Number Evaluated**	50	50	50	50	50	47
	Adenoma	4	5	2	2	0	0 *
Lung	**Number Evaluated**	50	50	50	50	50	47
	Adenoma or Carcinoma (combined)	8	8	3	6	4	1 *
Pituitary	**Number Evaluated**	48	49	49	49	50	46
	Adenoma, Anterior	0	12	0	6	0	1

Dietary Concentration (ppm)		**0 (Control)**		**20**		**100**	
Number Evaluated		**M: 50**	**F: 50**	**M: 50**	**F: 50**	**M: 50**	**F: 50**
Estimated dose [a] (mg/kg/day)		0	0	3.8	3.0	31.6 [b]	18.5
Number of Animals with Non-neoplastic Lesions:							
Ovary	**Number Evaluated**	N/A	49	N/A	48	N/A	46
	Atrophy	N/A	14	N/A	12	N/A	25

− = No noteworthy finding.
* P <0.05 vs. control (Fisher's exact probability test).
a: Doses are expressed as *dl*-amphetamine sulfate.
b: Overestimation of feed consumption due to hyperactivity and spillage of feed.
c: For controls, group means for 104 weeks (g) are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
d: For controls, group means for 1 to 102 weeks (g/mice/week) are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.10.2 Rat Carcinogenicity study of *dl*-amphetamine sulfate

Test Article: *dl*-Amphetamine sulfate

Report Title: NTP technical report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of *dl*-Amphetamine Sulfate in F344/N Rats and B6C3F$_1$ Mice (Feed Studies)		
Species/Strain: Rat/F344/N	**Duration of Dosing:** 103 weeks	**Study No.** NTP TR-387
Initial Age: 7-8 weeks	**Method of Administration:** Diet	**Location in CTD:** 4.3-04
Date of First Dose: [redacted], 19[redacted]	**Vehicle/Formulation:** In diet	**GLP Compliance:** No description
Special Features: Decreased body weight gain and hyperactivity in a 13-week study		
NOAEL: 100 ppm		
Carcinogenicity potential: No evidence		

Dietary Concentration (ppm)		**0 (Control)**		**20**		**100**	
Number Evaluated		**M: 50**	**F: 50**	**M: 50**	**F: 50**	**M: 50**	**F: 50**
Estimated dose [a] (mg/kg/day)		0	0	0.9	1.1	5.0	5.2
Toxicokinetics: No data							
Noteworthy Findings							
Number Examined	**At start**	50	50	50	50	50	50
	Died/Sacrificed Moribund	20	17	19	8	17	13
	Terminal Sacrifice	30	33	31	42	33	37
Survival (%)		60	66	62	84	66	74
Body Weight [b]		461 g	349 g	−8	−12	−14	−30
Food Consumption [c]		15.7 g/day	11.3 g/day	±0	−3	−3	−16
Clinical Observations: No data							
Number of Animals with Neoplastic Lesions:							
Adrenal gland	**Number Evaluated**	49	49	44	47	50	49
	Pheochromocytoma	23	0	15	0	6**	0
Mammary Gland	**Number Evaluated**	50	50	50	50	50	50
	Fibroadenoma	3	21	0	11*	0	2**
Pituitary	**Number Evaluated**	49	50	48	48	49	50
	Adenoma, Anterior	15	31	15	26	9	19*
Uterus	**Number Evaluated**	N/A	50	N/A	50	N/A	50
	Endometrium Stromal Polyp	N/A	10	N/A	6	N/A	3*

Dietary Concentration (ppm)		**0 (Control)**		**20**		**100**	
Number Evaluated		**M: 50**	**F: 50**	**M: 50**	**F: 50**	**M: 50**	**F: 50**
Estimated dose [a] (mg/kg/day)		0	0	0.9	1.1	5.0	5.2
Number of Animals with Non-neoplastic Lesions:							
Eye	**Number Evaluated**	50	50	50	50	48	50
	Cataract	6	12	10	7	6	36
	Retinal Atrophy	14	25	9	17	3	42
Bone Marrow	**Number Evaluated**	50	50	50	50	50	49
	Myelofibrosis	0	1	0	2	0	11

* P < 0.05, ** P <0.01 vs. control (Fisher's exact probability test).

a: Doses are expressed as *dl*-amphetamine sulfate.

b: For controls, group means for 104 weeks (g) are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

c: For controls, group means for 1 to 102 weeks (g/rat/week) are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown

2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験

2.6.7.11.1 Reproductive and developmental toxicity of LDX dimesylate: non-pivotal studies

Test Article: LDX dimesylate

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Dosing Period	Dose [a] (mg/kg/day)	Gender and No. per Group.	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number [Location in CTD]
Rabbit/ New Zealand White	Gavage (Demineralized Water)/Solution	Up to 14 days	0, 20, 40, 80, 120 [Approx. 5.9, 11.8, 23.7, 35.5]	4F Non-pregnant	N/A	120: Increased activity.	L01128-SPD489 [4.2.3.5-05]
Juvenile Rat/ Sprague-Dawley	Gavage (Deionized water/ Solution)	23 days (From PND7)	0, 4, 15, 40 [Approx. 1.2, 4.4, 11.8]	12M 12F	4	40: Reduced food consumption in females ≥15: Increased activity was manifested in increased cage exploration, excessive grooming, stereotypic sniffing, biting of the cage floor, rapid head turning from side to side (head search), increased rearing, sniffing and/or spatial disorientation. Lower body weight gains in females Lower body weights in both sexes Reduced food consumption in males ≥4: Lower body weight gains in males	R01460M-SPD489 [4.2.3.5-09]
Juvenile Dog/ Beagle	Gavage (Deionized water/ Solution)	14 days (From 10 weeks old)	0, 3, 10 [Approx. 0.9, 3.0]	2M, 2F	N/A	10: Increased activity, pacing, circling, head shaking, vocalization, repetitive pawing on cage floor, non-responsive to human and not socializing with other pup in cage, excessive licking. Lower body weight gains (male and female) 3: Circling, pacing, non-responsive to human, not socializing with other pup in cage. Lower body weight gains (male and female)	D01363M-SPD489 [4.2.3.5-04]

a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.

2.6.7.11.2 Reproductive and developmental toxicity of mixed amphetamine salts: non-pivotal studies

Test Article: Mixed amphetamine salts

<table>
<tr><th>Species/ Strain</th><th>Method of Administration (Vehicle/ Formulation)</th><th>Dosing Period</th><th>Dose [a] (mg/kg/day)</th><th>Gender and No. per Group.</th><th>NOAEL (mg/kg/day)</th><th>Noteworthy Findings</th><th>Study Number [Location in CTD]</th></tr>
<tr><td>Rat/ Sprague-Dawley</td><td>Gavage (Reverse osmosis water/Solution)</td><td>Up to 3 weeks</td><td>5, 10, 20</td><td>3M
3F
(Non-pregnant)</td><td>N/A</td><td>≥5: Constant head movement, over activity, licking of cage, salivation, fast respiration and irritable behavior including gripping of the bottom bars of the cage with front paws, vocalization, neck stretching, and prominent eyes
Dose-dependent low body weight and food consumption

Toxicokinetics of amphetamine (dl ratio is unknown) on Day 15
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg)</th><th colspan="2">C_{max} (ng/mL)</th><th colspan="2">$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>10</td><td>800.0</td><td>1458.2</td><td>2139</td><td>4909</td></tr>
</table>
In males, plasma amphetamine had almost disappeared 8 hours post-dose.</td><td>R00002-SLI381-IIIC [4.2.3.5-06]</td></tr>
<tr><td>Juvenile Rat/ Sprague-Dawley</td><td>Gavage (Reverse osmosis water/Solution)</td><td>14 days (From PND7)

34 days (From PND7)</td><td>6→12, 15→30, 20→40, 40→80 [b]

20→40, 40→80, 60→120 [b]</td><td>8 to 20M
8 to 20F</td><td>N/A</td><td>≥40→80: Marked reduction in body weight gain
≥20→40: Clinical signs of overactivity, underactivity, piloerection, repetitive movement of head/forelimbs
≥15→30: Reduction in body weight gain

Toxicokinetics of amphetamine (dl ratio is unknown) on PND21
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg)</th><th colspan="2">C_{max} (ng/mL)</th><th colspan="2">$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng·hr/mL)</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>6→12</td><td>350</td><td>390</td><td>1095</td><td>1069</td></tr>
<tr><td>15→30</td><td>1833</td><td>928</td><td>6834</td><td>3895</td></tr>
<tr><td>20→40</td><td>1942</td><td>1535</td><td>7382</td><td>6382</td></tr>
<tr><td>40→80</td><td>3020</td><td>4263</td><td>16489</td><td>17780</td></tr>
</table></td><td>R00091-SLI381-IIIA [4.2.3.5-10]</td></tr>
</table>

a: Doses are expressed as amphetamine (*d*:*l* = 3:1).

b: Animals received 6, 15, 20, 40, or 60 mg/kg/day during PND7 – PND13 and 12, 30, 40, 80, or 120 mg/kg/day (each half amount was administered BID, and the 2nd dosing was performed 8 hours after the 1st dosing) on and after PND14.

2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.7.12.1 Study of effects of mixed amphetamine salts on fertility and early embryonic development to implantation in rats

Report Title: Adderall: Oral (gavage) administration: Fertility and Early Embryonic Development Study in the CD Rat		**Test Article:** Mixed amphetamine salts
Design similar to ICH 4.1.1. ?: Yes	**Duration of Dosing:** M: Approx. 8 weeks (For 29 days prior to mating and continuing until the day before necropsy), F: For 15 days prior to mating and continuing until GD7	**Study No.:** R00036-SLI381-IIIB
Species/Strain : Rat/Sprague-Dawley	**Day of Mating :** GD0	**Location in CTD :** 4.2.3.5-07
Initial Age: M:10 weeks, F: 11 weeks	**Day of Caesarean Section:** GD14	**GLP Compliance :** Yes
	Method of Administration: Gavage	
Date of First Dose : [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** Reverse osmosis water/Solution	
Special Features: Each half amount was administered BID (the 2nd dosing was performed 8 hours after the 1st dosing)..		
NOAEL: **F0 Males:** 6 mg/kg/day for general toxicity and 20 mg /kg/day for reproductive function **F0 Females:** 6 mg/kg/day for general toxicity and 20 mg /kg/day for reproductive function **F1 Litters:** 20 mg/kg/day		

Daily Dose [a] (mg/kg)			**0 (Control)**	**2**	**6**	**20**
F0 Males						
Toxicokinetics [b]						
No. Evaluated			2	2	2	2
Amphetamine (*dl* ratio is unknown)	**C_{max} (ng/mL) after 1st dosing**	**Week 3**	N.C.	39.1	234	880
	C_{max} (ng/mL) after 2nd dosing	**Week 3**	N.C.	46.5	203	976
	$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng·hr/mL)	**Week 3**	N.C.	100	648	2822
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	**Week 3**	N.C.	216	1187	5689
No. Evaluated			22	22	22	22
Died or Sacrificed Moribund			0	1 [c]	0	2 [d]
Clinical Observation [e]	**Over Activity**		0	0	22	22
	Sniffing of the Cage		0	0	22	22
	Licking of the Cage Bars		0	0	0	22
	Salivation		0	4	9	21
	Piloerection		0	0	0	22
	Irritable Behavior		0	0	7	21
	Fighting		0	0	7	19

Daily Dose [a] (mg/kg)		0 (Control)	2	6	20
Body Weight (%) [f]	**Day 3 (Before Pairing)**	345 g	+0.9	−2.0	−7.8 **
	Day 7 (Before Pairing)	371 g	+0.3	−3.2	−10.5 **
	Day 10 (Before Pairing)	387 g	+1.3	−3.4	−12.1 **
	Day 14 (Before Pairing)	408 g	+1.2	−3.4	−13.7 **
	Day 17 (Before Pairing)	422 g	+1.7	−3.8	−14.2 **
	Day 21 (Before Pairing)	437 g	+2.1	−3.7	−14.6 **
	Day 24 (Before Pairing)	448 g	+1.1	−5.1	−15.8 **
	Day 28 (Before Pairing)	460 g	+1.7	−5.0	−15.9 **
	Day 31	466 g	+1.3	−5.8 *	−16.5 **
	Day 35	481 g	+1.0	−6.2 *	−17.9 **
	Day 38	492 g	+1.0	−6.5 *	−18.3 **
	Day 42	507 g	+1.4	−6.3 *	−17.8 **
	Day 45	517 g	+1.0	−7.0 *	−18.6 **
	Day 49	527 g	+1.3	−6.8 *	−18.2 **
	Day 52	533 g	+0.6	−6.9 *	−18.2 **
	Day 56	544 g	+0.9	−7.4 *	−18.9 **
	Day 59	547 g	+1.3	−7.3 *	−19.4 **
Body Weight Gain (g)	**Day 0 – Day 3 (Before Pairing)**	19	16	9 **	−7 **
	Day 0 – Day 7 (Before Pairing)	45	41	30 **	7 **
	Day 0 – Day 10 (Before Pairing)	61	60	45 **	14 **
	Day 0 – Day 14 (Before Pairing)	81	82	65 **	26 **
	Day 0 – Day 17 (Before Pairing)	95	97	77 *	36 **
	Day 0 – Day -21 (Before Pairing)	111	114	92 *	47 **
	Day 0 – Day 24 (Before Pairing)	121	121	96 **	51 **
	Day 0 – Day 28 (Before Pairing)	134	136	108 **	60 **
	Day 0 – Day 31	140	140	110 **	62 **
	Day 0 – Day 35	155	154	122 **	68 **
	Day 0 – Day 38	165	165	131 **	75 **
	Day 0 – Day 42	180	182	145 **	90 **
	Day 0 – Day 45	190	190	152 **	95 **
	Day 0 – Day 49	201	202	162 **	104 **
	Day 0 – Day 52	206	204	166 **	110 **
	Day 0 – Day 56	218	217	175 **	115 **
	Day 0 – Day 59	220	222	178 **	115 **
Food Consumption (%) [f]	**Week 1 (Before Pairing)**	225 g/week	−1.8	−9.8 **	−25.8 **
	Week 2 (Before Pairing)	225 g/week	0	−3.1	−18.7 **
	Week 3 (Before Pairing)	223 g/week	+2.7	−2.2	−11.7 **
	Week 4 (Before Pairing)	214 g/week	+1.9	−1.9	−7.9 *

Daily Dose [a] (mg/kg)			0 (Control)	2	6	20
Gross Pathology			–	–	–	–
Organ Weight (%) [f]	Epididymides		1.288 g	+3.9	−0.6	−6.4 †
	Prostate		0.712 g	−1.4	−18.0 *	−21.3 **
	Seminal Vesicles		2.242 g	+4.9	−1.2	−11.6 †
Pre-coital Interval (% with 1-4 Days)			86	86	95	95
Pre-coital Interval (% with 5-8 Days)			14	14	5	0
Pre-coital Interval (% with 9-12 Days)			0	0	0	0
Pre-coital Interval (% with 13-16 Days)			0	0	0	5
No. of Males Copulated (%, Copulation)			22/22 (100)	21/21 (100)	22/22 (100)	21/21 (100)
No. of Fertile Males (%, Fertility)			22/22 (100)	21/21 (100)	22/22 (100)	21/21 (100)
F0 Females						
Toxicokinetics [b]						
No. Evaluated			2	2	2	2
Amphetamine (*dl* ratio is unknown)	C_{max} (ng/mL) after 1st dosing	Week 1	[g]	81.6	212	1081
	C_{max} (ng/mL) after 2nd dosing	Week 1	[g]	81.3	236	1197
	$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng·hr/mL)	Week 1	N.C.	236	888	3727
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	Week 1	N.C.	555	1599	8506
No. Evaluated			22	22	22	22
Died or Sacrificed Moribund			0	0	0	1 [h]
Clinical Observation [e]	Overactivity		0	1	9	22
	Sniffing of the Cage		0	22	22	22
	Licking of the Cage Bars		0	0	0	12
	Salivation		0	3	7	12
	Piloerection		0	0	0	8
	Irritable Behaviour		0	0	0	13
Body Weight (%) [f]	Day 3 (Before Pairing)		233 g	−0.9	−2.6	−6.9 **
	Day 7 (Before Pairing)		244 g	−1.2	−2.9	−8.6 **
	Day 10 (Before Pairing)		249 g	−1.6	−2.8	−8.4 **
	Day 14 (Before Pairing)		260 g	−2.3	−2.7	−8.8 **
	GD0		273 g	−4.0 *	−4.8 *	−11.7 **
	GD1		279 g	−3.9 *	−4.7 *	−11.1 **
	GD2		285 g	−3.9 *	−4.9 *	−10.9 **
	GD3		291 g	−4.5 *	−5.5 **	−11.0 **
	GD4		295 g	−4.1 *	−5.8 **	−10.8 **
	GD5		299 g	−4.0 *	−5.7 **	−11.0 **
	GD6		304 g	−4.3 *	−5.6 **	−11.5 **
	GD7		309 g	−4.9 **	−5.8 **	−11.7 **
	GD8		312 g	−4.2 *	−5.8 **	−11.5 **
	GD11		333 g	−3.0	−3.9 *	−9.6 **
	GD14		353 g	−2.0	−3.1	−7.1 **

Daily Dose [a] (mg/kg)		0 (Control)	2	6	20
Body Weight Gain (g)	Day 0 – Day 3 (Before Pairing)	6	4	−2 **	−10 **
	Day 0 – Day 7 (Before Pairing)	17	13	8 **	−4 **
	Day 0 – Day 10 (Before Pairing)	22	17	13 **	1 **
	Day 0 – Day 14 (Before Pairing)	33	26	24 **	9 **
Food Consumption (%) [f]	Week 1 (Before Pairing)	164 g/week	−3.7	−5.5	−22.6 **
	GD2	35 g/day	−5.7	−11.4	−14.3 **
	GD4	32 g/day	−3.1	−15.6 **	−9.4 **
Gross Pathology		–	–	–	–
Estrous Cycles	Regular 4 or 5 Day Cycles (%)	86	91	95	90
	Irregular Cycle (%)	14	9	5	10
Pre-coital Interval (% with 1 – 4 Days)		86	86	95	95
Pre-coital Interval (% with 5 – 8 Days)		14	14	5	0
Pre-coital Interval (% with 9 – 12 Days)		0	0	0	0
Pre-coital Interval (% with 13 – 6 Days)		0	0	0	5
No. of Females Sperm-Positive (%, Copulation)		22 (100)	22 (100)	22 (100)	21 (100)
No. of Pregnant Females (%, Fertility)		22 (100)	22 (100)	22 (100)	21 (100)
Mean No. Corpora Lutea		16.7	15.9	16.5	16.8
Mean No. Implantations		15.6	15.5	16.1	16.2
Mean % Pre-implantation Loss		6.7	3.1	3.0	4.9
F1 Embryos:					
No. Litters Evaluated		22	22	22	21
Mean No. Live Embryos		14.5	14.5	15.5	15.1
Mean No. Dead Embryos		0	0	0	0
Mean % Post-implantation Loss		7.1	6.7	3.7	6.6

Day 1 = The initiation day of dosing, − = No noteworthy findings.
* P < 0.05, ** P < 0.01 vs. control (Dunnett's test), † P < 0.05 vs. control (Fisher's test).
a: Doses are expressed as amphetamine (*d*:*l* = 3:1).
b: Group means (n=2) are shown (BLQ = < 1.0 ng/mL).
c: Killed on Day 17 due to an accidental damage.,
d: Killed on Day 24 and Day 57 due to an accidental damage or dosing error.
e: Numerals represent number of animals with the finding.
f: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percentage differences).
g: Four of 22 samples contained amphetamine at 1.1 to 3.0 ng/mL, all other control samples were BLQ (<1.0 ng/mL).
h: Killed on Day 2 as a consequence of self-mutilation.

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 Study of effects of LDX dimesylate on embryo-fetal development in rats

Report Title： SPD489: Oral Embryo-Fetal Toxicity Study in Rats		**Test Article:** LDX dimesylate
Design similar to ICH 4.1.3.?: Yes	**Duration of Dosing:** GD6 – GD17	**Study No.:** R01127-SPD489
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Day of Mating:** GD0	
Initial Age: 13 – 15 weeks	**Day of Caesarean Section:** GD20	**Location in CTD:** 4.2.3.5-01
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Gavage	
	Vehicle/Formulation: Demineralized water/Solution	**GLP Compliance:** Yes
Special Features: None		
NOAEL: **F0 Dams:** 20 mg/kg/day for general toxicity and 40 mg /kg/day for reproductive function **F1 Litter:** 40 mg/kg/day		

Daily Dose[a] (mg/kg)			**0 (Control)**	**10 [Approx. 3.0]**	**20 [Approx. 5.9]**	**40 [Approx. 11.8]**
Dams:						
Toxicokinetics[b]						
No. Evaluated			4	4	4	4
LDX	**C_{max} (ng/mL)**	**GD6**	N.C.	56.4	91.8	210
		GD17	N.C.	73.0	140	292
	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	**GD6**	N.C.	72.3	172	696
		GD17	N.C.	94.2	235	731
	T_{max} (hr)	**GD6**	N.C.	1.0	1.0	1.0
		GD17	N.C.	1.0	1.0	1.0
***d*-Amphetamine**	**C_{max} (ng/mL)**	**GD6**	N.C.	198	392	1120
		GD17	N.C.	278	510	901
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	**GD6**	N.C.	1390	2490	6090
		GD17	N.C.	1540	3380	7890
	T_{max} (hr)	**GD6**	N.C.	1.0	2.0	4.0
		GD17	N.C.	2.0	2.0	4.0

Daily Dose[a] (mg/kg)		0 (Control)	10 [Approx. 3.0]	20 [Approx. 5.9]	40 [Approx. 11.8]
No. Pregnant		21	22	20	20
No. Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	2[c]
No. Aborted or with Total Resorption Loss		0	0	0	0
Clinical Observation[d]	**Increased Activity**	0	22	20	20
	Piloerection	0	5	20	20
	Protruding eyes	0	5	20	20
	Self-mutilation	0	0	0	2
Body Weight (%)[e]	**GD7**	292.8 g	−1.7	−3.9 **	−4.7 **
	GD8	299.0 g	−2.9 *	−4.6 **	−6.7 **
	GD9	304.4 g	−3.4 **	−5.9 **	−7.1 **
	GD10	311.2 g	−4.5 **	−6.4 **	−8.2 **
	GD11	318.3 g	−4.9 **	−7.3 **	−8.5 **
	GD12	322.6 g	−5.5 **	−6.8 **	−8.6 **
	GD13	329.0 g	−6.3 **	−7.9 **	−9.1 **
	GD14	335.7 g	−7.3 **	−7.8 **	−9.5 **
	GD15	345.6 g	−7.6 **	−9.0 **	−10.5 **
	GD16	356.4 g	−7.9 **	−7.9 **	−10.5 **
	GD17	369.3 g	−7.8 **	−8.2 **	−10.2 **
	GD18	381.0 g	−8.0 **	−8.5 **	−9.6 **
	GD20	420.0 g	−7.4 **	−7.9 **	−9.0 **
Body Weight Gain (g)	**GD6 – GD18**	87.2	57.8 **	62.8 **	52.6 **
	GD6 – GD20	126.1	96.2 **	100.7 **	90.2 **
Food Consumption (%)[e]	**GD7**	22.7 g/day	−30.4 **	−41.9 **	−37.9 **
	GD8	25.6 g/day	−24.6 **	−32.4 **	−47.3 **
	GD9	25.4 g/day	−20.5 *	−15.4 *	−28.3 **
	GD10	26.9 g/day	−17.1 **	−23.4 **	−26.0 **
	GD11	27.6 g/day	−6.9	−15.9 *	−28.3 **
	GD12	29.8 g/day	−13.4 *	−16.1 **	−28.2 **
	GD13	31.8 g/day	−10.1 *	−20.4 **	−22.0 **
	GD14	30.2 g/day	−17.2 *	−13.9 *	−8.6 *
	GD15	30.7 g/day	−11.7 *	−12.7 **	−14.0 **
	GD16	31.3 g/day	−17.6 **	−15.7 **	−15.7 **
	GD17	32.1 g/day	−6.9	−19.6 **	−15.0 **
	GD18	32.0 g/day	−24.7 **	−18.8 **	−18.8 **
Gross Pathology		–	–	–	–
Mean No. Corpora Lutea		15.4	14.9	15.2	15.7
Mean No. Implantations		14.9	14.0	14.3	15.2
Mean % Pre-implantation Loss		3.5	5.6	5.3	4.0

Daily Dose[a] (mg/kg)	0 (Control)	10 [Approx. 3.0]	20 [Approx. 5.9]	40 [Approx. 11.8]
F1 Litters:				
No. Litters Evaluated	21	22	20	18
Total No. Fetuses	285	299	267	259
Mean No. Live Fetuses	14.1	13.6	13.3	14.4
Mean No. Resorptions[f]	0.8	0.5	1.0	0.6
Mean No. Dead Fetuses	0.0	0.0	0.1	0.0
Mean % Post-implantation Loss	5.4	3.2	7.7	4.3
Mean Fetal Body Weight (g)	4.0	4.0	4.1	4.0
Mean Placental Weight (g)	0.5	0.5	0.6	0.6
Fetal Sex Ratio (Male/Male + Female)	49.0	54.9	51.6	50.3
Placental Malformations	–	–	–	–
Fetal Alterations:				
External Malformations	–	–	–	–
Visceral Malformations	–	–	–	–
Visceral Variations	–	–	–	–
Skeletal Malformations	–	–	–	–
Skeletal Variations	–	–	–	–
Degree of Ossification[g]	–	–	–	–

– = No noteworthy findings.
* P < 0.05, ** P < 0.01 vs. control (Dunnett's test).
a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.
b: Group means (n=4) are shown (BLQ = < 5.00 ng/mL).
c: Killed on GD9 and GD10 due to paw lesions consistent with self-mutilation.
d: Numerals represent number of animals with the finding.
e: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percentage differences).
f: Total of early resorption and late resorption.
g: Number of sternebrae, sacro-caudal centrum.

2.6.7.13.2 Study of effects of LDX dimesylate on embryo-fetal development in rabbits

Report Title： SPD489: Oral Embryo-Fetal Toxicity Study in Rabbits		**Test Article:** LDX dimesylate
Design similar to ICH 4.1.3.?: Yes	**Duration of Dosing:** GD7 – GD20	**Study No.:** L01129-SPD489
Species/Strain: Rabbit/New Zealand White	**Day of Mating:** GD0	
Initial Age: 5 – 6 months	**Day of Caesarean Section:** GD29	**Location in CTD:** 4.2.3.5-02
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Gavage	
	Vehicle/Formulation: Demineralized water/Solution	**GLP Compliance:** Yes
Special Features: None		
NOAEL: **F0 Dam:** 120 mg/kg/day **F1 Litter:** 120 mg/kg/day		

Daily Dose[a] (mg/kg)			**0 (Control-1)**	**0 (Control-2)**	**30 [Approx. 8.9]**	**60 [Approx. 17.8]**	**120 [Approx. 35.5]**
Dams:							
Toxicokinetics[b]							
No. Evaluated			4	4	4	4	4
LDX	**C_{max} (ng/mL)**	**GD7**	N.C.	N.C.	360	768	995
		GD20	N.C.	N.C.	387	715	1570
	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	**GD7**	N.C.	N.C.	435	1030	1850
		GD20	N.C.	N.C.	590	1170	2470
	T_{max} (hr)	**GD7**	N.C.	N.C.	1.0	1.0	1.0
		GD20	N.C.	N.C.	1.0	1.0	1.0
***d*-Amphetamine**	**C_{max} (ng/mL)**	**GD7**	N.C.	N.C.	149	208	373
		GD20	[c]	N.C.	194	312	484
	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	**GD7**	N.C.	N.C.	624	1320	2490
		GD20	N.C.	N.C.	770	1430	3300
	T_{max} (hr)	**GD7**	N.C.	N.C.	1.0	1.0	1.0
		GD20	N.C.	N.C.	2.0	2.0	2.0

Daily Dose[a] (mg/kg)		**0 (Control-1)**	**0 (Control-2)**	**30 [Approx. 8.9]**	**60 [Approx. 17.8]**	**120 [Approx. 35.5]**
No. Pregnant		18	17	22	19	20
No. Died or Sacrificed Moribund		1[d]	0	1[e]	0	1[f]
No. Aborted or with Total Resorption Loss		1	0	0	0	0
Clinical Observation[g]	**Dilated Pupils**	0	0	3	18	20
	Rapid Breathing	0	0	3	5	15
	Increased Activity	0	0	0	3	20
Body Weight		–	–	–	–	–
Body Weight Gain		–	–	–	–	–
Food Consumption (%)[h]	**GD9**	165.4 g/day	169.3 g/day	−7.4	−2.4	−10.9 *
	GD10	165.1 g/day	166.5 g/day	−5.6	−1.3	−13.4 *
	GD11	167.8 g/day	178.6 g/day	−5.4	−1.0	−8.5 *
	GD12	154.5 g/day	168.1 g/day	−4.4	+7.2	−8.1 *
	GD19	162.2 g/day	156.7 g/day	−8.0	−5.1	−15.0 *
	GD20	163.6 g/day	152.2 g/day	−8.3	−1.8	−17.6 *
Food Consumption (%)[h]	**GD28**	132.4 g/day	137.1 g/day	+9.2	+7.6	+9.5 *
Gross Pathology		–	–	–	–	–
Mean No. Corpora Lutea		11.2	11.0	10.1	10.7	10.8
Mean No. Implantations		10.3	9.3	8.9	9.8	10.3
Mean % of Pre-implantation Loss		8.0	14.6	11.7	7.9	4.4

Daily Dose[a] (mg/kg)	0 (Control-1)	0 (Control-2)	30 [Approx. 8.9]	60 [Approx. 17.8]	120 [Approx. 35.5]
F1 Litters:					
No. Litters Evaluated	17	17	21	19	20
Total No. Live Fetuses	172	147	172	172	184
Mean No. Live Fetuses	10.1	8.6	8.2	9.1	9.2
Mean No. Resorptions[i]	0.3	0.6	0.7	0.8	1.1
Mean No. Dead fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean % Post-implantation Loss	2.7	7.9	7.6	7.5	10.7
Mean Fetal Body Weight (g)	42.0	42.1	44.1	40.7	41.5
Mean Placental Weight (g)	5.6	5.3	6.0	5.5	5.7
Fetal Sex Ratio (Male/Male + Female)	47.3	49.8	50.4	55.2	46.7
Placental Malformations	–	–	–	–	–
Fetal Alterations:					
External Malformations	–	–	–	–	–
Visceral Malformations	–	–	–	–	–
Visceral Variations	–	–	–	–	–
Skeletal Malformations	–	–	–	–	–
Skeletal Variations	–	–	–	–	–
Degree of Ossification[j]	–	–	–	–	–

– = No noteworthy findings.
* P < 0.05, ** P < 0.01 vs. control (control-1 and control-2 were combined, Dunnett's test).
a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.
b: Group means (n=4) are shown (BLQ = < 2.00 ng/mL).
c: One of 6 samples contained *d*-amphetamine at 2.25 ng/mL.
d: Killed on GD27 due to abortion.
e: Killed on GD15 due to decreased feed consumption.
f: Killed on GD15 due to a dosing error.
g: Numerals represent number of animals with the finding.
h: For the controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from control-1 are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percentage differences).
i: Total of early resorption and late resorption.
j: Number of sternebrae, sacro-caudal centrum.

2.6.7.14 生殖発生毒性試験： 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

2.6.7.14.1 Study of effects of mixed amphetamine salts on pre- and postnatal development, including maternal function in rats

Report Title: Amphetamine (Adderall Mixture): Oral Gavage Study for Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in the Rat		**Test Article:** Mixed amphetamine salts
Design similar to ICH 4.1.2.?: Yes	**Duration of Dosing :** GD6 – LD20	**Study No.:** R00093-SLI381-IIIC
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Day of Mating :** GD0	
Initial Age : 10 – 12 weeks	**Method of Administration :** Gavage	**Location in CTD :** 4.2.3.5-08
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** Reverse osmosis water/Solution	
	Litters Culled/Not Culled : Culled to 4/sex/litter	**GLP Compliance :** Yes
Special Features: Each half amount was administered BID (the 2nd dosing was performed 8 hours after the 1st dosing).		
NOEL or NOAEL:		
F0 Dam: <2 mg/kg/day for maternal toxicity (NOEL), and 2 mg /kg/day for reproductive function (NOAEL)		
F1Litter: 2 mg/kg/day for maternal toxicity (NOEL), < 2 mg/kg/day for pup viability (NOAEL), 2 mg/kg/day for pup development (NOEL), 6 mg/kg/day for locomotor activity (NOAEL), 6 mg /kg/day for reproductive function (NOAEL), and 10 mg/kg/day for learning and memory (NOAEL).		

Daily Dose [a] (mg/kg)			**0 (Control)**	**2**	**6**	**10**
Dams:						
Toxicokinetics [b]						
No. Evaluated			3	3	3	3
Amphetamine (*dl* ratio is unknown)	**C_{max} (ng/mL)**	**GD6**	N/A	128	351	734
		LD20	N/A	160	290	574
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	**GD6**	N/A	724	2199	4208
		LD20	N/A	623	2147	4285
No. Pregnant			25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund			0	1 [c]	1 [d]	1 [e]
No. Total Litter Loss			0	3	3	3
Clinical Observation [f]						
Gestation period	**Hyperactivity**		0	25	25	25
	Excessive Sniffing		0	1	16	24
	Head Bobbing		0	0	1	11
	Cage Licking		0	0	0	4
	Red Discharge/Nose		0	0	0	5
Lactation period	**Hyperactivity**		0	9	18	22
	Red Crust/Nose		0	2	4	4
	Self-mutilation		0	0	1	1

Daily Dose [a] (mg/kg)		0 (Control)	2	6	10
Body Weight (%) [g]	**GD8**	253.4 g	−4.1 *	−5.9 **	−6.9 **
	GD10	264.5 g	−3.6	−5.9 **	−7.1 **
	GD14	291.1 g	−3.6	−5.5 **	−8.0 **
	GD17	321.2 g	−3.8 *	−6.9 **	−7.8 **
	GD20	365.2 g	−4.4 *	−8.6 **	−8.7 **
	LD0	278.2 g	−6.1 **	−8.3 **	−9.2 **
	LD4	293.0 g	−4.6 *	−9.4 **	−11.2 **
	LD7	299.6 g	−4.0 *	−7.2 **	−9.4 **
	LD10	314.9 g	−5.8 *	−10.3 **	−10.4 **
	LD14	316.6 g	−5.0	−6.7 *	−9.5 **
	LD17	327.2 g	−8.3 **	−8.3 **	−11.1 **
	LD21	275.5 g	−3.2	−4.5	−0.7
Body Weight Gain (g)	**GD6 – GD17**	77.0	66.3 **	52.9 **	50.4 **
	GD6 – GD20	121.1	106.5 **	87.6 **	87.6 **
Food Consumption (%) [g]	**GD6 – GD8**	24.3 g/day	−25.5 **	−40.3 **	−42.8 **
	GD8 – GD10	26.0 g/day	−11.2 **	−16.2 **	−16.5 **
Gross Pathology		–	–	–	–
Mean Duration of Gestation (Days)		21.6	21.9	21.8	21.7
No. Delivery (%, Gestation Index) [h]		25 (100)	24 (96)	25 (100)	24 (96)
Abnormal Parturition		–	–	–	–

Daily Dose [a] (mg/kg)		0 (Control)	2	6	10
F1 Litters (Pre-weaning):					
No. Litters Evaluated		25	25	25	25
Mean No. Pups/Litter		12.8	12.0	11.1	11.4
Mean No. Live Born Pups/Litter		12.8	11.6	11.0	10.9
Mean No. Stillborn Pups/Litter		0	0.10	0.04	0.08
Mean No. Uncertain Pups/Litter		0	0.3	0.1	0.4
Mean No. Implantations		13.6	13.0	12.7	13.5
Live Birth Index (%)		100	95 **	98 **	94 **
Mean % Postnatal Survival to PND 4		99	90 **	81 **	82 **
Mean % Postnatal Survival to Weaning		100	95 **	100	90 **
External Malformations		–	–	–	–
Mean Pup Body Weight (g)	**PND0 Male**	6.55	6.69	6.20	6.13
	PND0 Female	6.28	6.39	5.89	5.80 ††
	PND4 Male (Pre-cull)	10.53	10.48	9.15 ††	7.99 ††
	PND4 Female (Pre-cull)	10.28	10.21	8.78 ††	7.65 ††
	PND4 Male (Post-cull)	10.51	10.48	9.24 ††	7.96 ††
	PND4 Female (Post-cull)	10.25	10.28	8.74 ††	7.59 ††
	PND7 Male	16.78	16.96	14.81 ††	11.55 ††
	PND7 Female	16.32	16.46	14.07 ††	10.93 ††
	PND14 Male	33.26	31.86	28.17 ††	23.79 ††
	PND14 Female	32.64	31.29	27.06 ††	22.66 ††
	PND21 Male	52.96	51.26	44.14 ††	37.89 ††
	PND21 Female	50.98	48.73	42.35 ††	36.07 ††
Mean Pup Sex Ratios on PND 0 (Male/Male + Female)		51	48	47	49
Pup Clinical Observation [f]	**Missing Tails**	0	0	2	5
	Cold to Touch	2	7	9	16
	Pale	0	1	3	3
	Partially Cannibalized	0	2	1	1
	Thin	0	1	1	4
	Weak	0	1	2	0
	No Visible Milk in the Stomach	0	0	2	1
	Incomplete Hair Growth	1	2	5	2
No. Total Litter Losses (LD0 – LD4)		0	3 [1]	3 [1]	3 [1]
Physical Development	**Mean Age of Eye Opening (Days)**	15.1	14.9	15.6	15.8 †
	Mean Age of Hair Growth (Day)	12.6	12.5	13.7 †	15.5 ††
	Mean Age of Pinna Unfolding (Days)	3.5	3.3	3.7	4.4 ††
	Mean Age of Incisor Eruption (Days)	–	–	–	–
Early Behavior	**Mean Age of Auditory Reflex (Days)**	–	–	–	–
	Mean Age of Surface Righting Reflex (Days)	7.8	7.5	9.9 ††	11.1 ††
Pup Gross Pathology		–	–	–	–

Daily Dose [a] (mg/kg)		0 (Control)	2	6	10
F1 Males (Post-weaning):					
No. Males Evaluated		25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund		0	0	1 [J]	0
Clinical Observation		–	–	–	–
Body Weight (%) [g]	**Week 0**	92.4 g	−5.1	−23.5 **	−29.4 **
	Week 1	155.6 g	−4.6	−18.5 **	−27.9 **
	Week 2	222.0 g	−3.6	−15.1 **	−23.4 **
	Week 3	282.6 g	−3.3	−13.2 **	−20.3 **
	Week 4	340.3 g	−2.2	−12.2 **	−17.2 **
	Week 5	395.2 g	−2.3	−10.6 **	−15.9 **
	Week 6	433.8 g	−1.5	−9.2 **	−14.8 **
	Week 7	464.0 g	−1.4	−8.7 **	−14.0 **
	Week 8	486.2 g	−0.4	−7.8 **	−12.8 **
	Week 9	510.3 g	−1.1	−7.4 **	−12.1 **
	Week 10	530.6 g	−0.9	−6.8 **	−11.4 **
	Week 11	551.4 g	−0.8	−6.5 **	−10.9 **
	Week 12	574.4 g	−1.0	−6.2 *	−10.9 **
	Week 13	585.0 g	−1.2	−6.0 *	−11.2 **
	Week 14	600.0 g	−1.0	−5.4 *	−11.3 **
	Week 15	618.1 g	−1.6	−5.3	−12.3 **
	Week 16	623.1 g	−1.4	−5.0	−11.2 **
	Week 17	635.0 g	−2.0	−5.6 *	−11.5 **
	Week 18	645.6 g	−1.8	−5.0	−11.3 **
Body Weight Gain (g)	**Week 0 – Week 1**	63.2	60.8	56.2 **	47.1 **
	Week 0 – Week 7	371.7	369.8	353.2	334.1 **
	Week 0 – Week 18	553.3	546.6	542.7	507.6 **
Pupillary Reflex		–	–	–	–
Open Field Test - Total Count	**PND22**	403	506	571	781 [††]
Water M Maze Test		–	–	–	–
Preputial Separation (PNDs)		40.8	41.5	43.7 **	45.9 **
Gross Pathology		–	–	–	–
Mean No. of Days Prior to Mating		3.5	4.0	4.0	2.6
No. Males that Mated		24	25	23	23

Daily Dose [a] (mg/kg)		0 (Control)	2	6	10
F1 Females (Post-weaning):					
No. Females Evaluated		25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0
Clinical Observation		–	–	–	–
Body Weight (%) [g]	**Week 0**	86.0 g	−6.3	−24.7 **	−31.5 **
	Week 1	133.3 g	−3.0	−19.5 **	−26.3 **
	Week 2	171.8 g	+0.5	−15.3 **	−19.8 **
	Week 3	195.4 g	+1.9	−13.5 **	−15.7 **
	Week 4	215.3 g	+3.4	−9.8 **	−11.7 **
	Week 5	242.1 g	+2.2	−10.4 **	−12.0 **
	Week 6	254.9 g	+3.5	−9.9 **	−11.5 **
	Week 7	266.2 g	+3.0	−10.3 **	−11.6 **
	Week 8	280.5 g	+2.0	−9.9 **	−11.2 **
	GD0	281.0 g	+2.3	−9.1 **	−12.3 **
	GD7	311.0 g	+1.9	−8.5 **	−11.7 **
	GD14	347.5 g	+1.4	−6.8 *	−11.3 **
	GD20	429.5 g	+2.2	−5.8 *	−11.2 **
	LD0	328.3 g	+0.9	−6.3	−9.0 **
Body Weight Gain (g)	**Week 0 – Week 1**	47.3	48.8	42.4 *	39.4 **
Pupillary reflex		–	–	–	–
Open Field Test – Total Count	**PND 22**	409	332	519	679 ††
Water M Maze Test		–	–	–	–
Vaginal Opening (PNDs)		32.0	31.9	34.9 **	36.6 **
Gross Pathology		–	–	–	–
Mean Duration of Gestation (Days)		21.9	21.7	21.7	21.6
Mean No. of Days Prior to Mating		3.5	4.0	4.0	2.6
No. of Females Sperm-Positive		16	16	16	13
No. of Pregnant Females		25	24	22	24
Mean No. Implantations		15.8	16.7	15.0	13.9 **

Daily Dose [a] (mg/kg)	0 (Control)	2	6	10
F2 Litters:				
No. Litters Evaluated	25	24	22	24
Mean No. Live Pups	15.3	16.3	14.4	13.4 **
Mean No. Dead Pups	0.08	0.08	0	0
Clinical Observation	–	–	–	–

– = No noteworthy findings.
* P < 0.05, ** P < 0.01 vs. control (Dunnett's test), † P < 0.05, †† P < 0.01 vs. control (ANCOVA test).
a: Doses are expressed as amphetamine (*d*:*l* = 3:1).
b: Group means (n=3) are shown.
c: Killed in moribund condition on LD17 showing severe weight loss and clinical signs such as thin and hunched prior to death
d: Found dead on LD4 due to dosing error.
e: Killed in moribund condition on LD14 showing severe weight loss and clinical signs such as thin, hunched and cold to touch prior to death
f: Numerals represent number of animals with the finding.
g: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percentage differences).
h: (Number of dams with live newborns/number of pregnant dams) × 100.
i: Excludes loss due to death of dam; all losses LD0 – LD4.
j: Found dead on PND23.

2.6.7.15 新生児を用いた試験

2.6.7.15.1 Juvenile rat 8-week repeated oral dose toxicity study of LDX dimesylate

Test Article: LDX dimesylate

Report Title: NRP104: An 8-Week Subchronic Oral Neonatal Toxicity Study in the Sprague-Dawley Rat			
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:** 8 weeks (From PND7)	**Duration of Postdose:** 28 days	**Study No.** R01363M-SPD489
Initial Age: PND7	**Method of Administration:** Gavage		**Location in CTD:** 4.2.3.5-03
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** Deionized water/Solution		**GLP Compliance:** Yes
Special Features: Separate sub-groups allocated for toxicity (15/sex/group), recovery (14 – 15/sex/group), reproduction (14 – 15/sex/group) and toxicokinetic (15/sex/group) studies.			
NOAEL: 4 mg/kg/day			

Daily Dose [a] (mg/kg)			**0 (Control)**		**4 [Approx. 1.2]**		**10 [Approx. 3.0]**		**40 [Approx. 11.8]**	
Toxicokinetics [b]										
No. Evaluated			M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
LDX	**C_{max} (ng/mL)**	**PND7**	N/A	N/A	24.2	23.0	100	72.6	348	292
		PND63	[c]	N.C.	12.7	27.8	43.5	78.5	144	245
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	**PND7**	N/A	N/A	52.2	38.8	212	141	753	802
		PND63	N.C.	N.C.	8.07	16.4	67.9	81.5	330	501
	T_{max} (hr)	**PND7**	N/A	N/A	1.0	0.57	1.0	1.0	1.0	1.0
		PND63	N.C.	N.C.	0.50	0.50	0.50	0.50	1.0	0.50
***d*-Amphetamine**	**C_{max} (ng/mL)**	**PND7**	N/A	N/A	83.9	68.2	199	211	737	838
		PND63	[c]	N.C.	37.8	62.3	124	165	610	911
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	**PND7**	N/A	N/A	513	551	1337	1202	4464	5517
		PND63	N.C.	N.C.	206	339	688	856	3226	5343
	T_{max} (hr)	**PND7**	N/A	N/A	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
		PND63	N.C.	N.C.	1.0	1.0	1.0	1.0	3.0	3.0
Noteworthy Findings										
No. Evaluated			M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
No. Died or Sacrifice Moribund			1 [d]	0	0	1 [e]	0	1 [f]	1 [g]	1 [f]
Clinical Observation [h]	**Increased Activity**		0	0	59	60	60	59	59	59
	Stereotypic behavior		0	0	0	0	0	0	59	59
	Salivation		0	0	0	0	0	0	6	0
	Uncoordinated		0	0	0	0	0	0	1	0
	Erected fur		0	0	0	0	0	0	2	0
	Thin		0	0	0	0	0	0	1	0

Daily Dose [a] (mg/kg)			0 (Control)		4 [Approx. 1.2]		10 [Approx. 3.0]		40 [Approx. 11.8]	
Body Weight (%) [i]	**No. Examined**		15	15	15	15	15	15	15	15
	PND10		–	23.4 g	–	−2	–	−3	–	−9 **
	PND14		34.5 g	33.5 g	+1	+1	−3	−3	−11 ***	−11 ***
	PND17		42.3 g	41.0 g	−1	−1	−5	−5	−15 ***	−14 ***
	PND21		55.9 g	53.7 g	−2	−1	−6	−6	−18 ***	−19 ***
	PND24		71.4 g	67.9 g	−2	−3	−8 *	−9 **	−21 ***	−21 ***
	PND28		98.2 g	91.1 g	−3	−3	−7 *	−8 **	−18 ***	−19 ***
	PND31		123.0 g	110.6 g	−3	−4	−6	−8 **	−20 ***	−19 ***
	PND35		160.6 g	135.1 g	−3	−3	−5	−5	−20 ***	−16 ***
	PND38		186.5 g	152.4 g	−3	−2	−4	−5	−19 ***	−15 ***
	PND42		224.5 g	168.2 g	−3	−1	−4	−3	−18 ***	−12 ***
	PND49		292.9 g	193.3 g	−4	0	−5	−3	−19 ***	−11 ***
	PND56		356.4 g	221.5 g	−4	−2	−6	−5	−19 ***	−12 ***
	PND63		406.7 g	242.7 g	−4	−2	−6 *	−6	−20 ***	−13 ***
Food Consumption (%) [i]	**No. Examined**		15	15	15	15	15	15	15	15
	PND21 – PND22		25.5 g/cage	23.7 g/cage	−6	−7	−20	−24*	−34 ***	−41 ***
	PND22 – PND23		34.3 g/cage	32.0 g/cage	−10 *	−10	−18 ***	−20 ***	−31 ***	−32 ***
	PND23 – PND24		40.5 g/cage	37.5 g/cage	−6	−2	−8 *	−11 *	−22 ***	−17 ***
	PND24 – PND25		45.7 g/cage	41.3 g/cage	−5	−4	−12 ***	−13 **	−24 ***	−28 ***
	PND25 – PND26		45.4 g/cage	41.9 g/cage	−3	−3	−6	−5	−13 ***	−11 **
	PND26 – PND27		49.3 g/cage	45.3 g/cage	−3	−4	−7	−11 **	−16 ***	−16 ***
	PND27 – PND28		52.7 g/cage	47.5 g/cage	−6	−1	−5	−6	−15 ***	−14 ***
	PND28 – PND35		21.6 g/rat/day	18.9 g/rat/day	−6	−4	−8 **	−7 **	−18 ***	−13 ***
	PND35 – PND42		26.6 g/rat/day	20.4 g/rat/day	−5	−2	−6	−2	−19 ***	−9 ***
	PND42 – PND49		31.3 g/rat/day	21.5 g/rat/day	−8 **	+1	−9 **	−2	−17 ***	−4
	PND49 – PND56		35.0 g/rat/day	23.4 g/rat/day	−7 *	−2	−9 **	−5	−18 ***	−8 **
	PND56 – PND63		36.3 g/rat/day	24.0 g/rat/day	−7 *	−2	−8 **	−4	−18 ***	−8 **
Physical Development	**No. Examined**		15	15	15	15	15	15	15	15
	Crown-to-Rump Length (cm)	**PND14**	7.2	7.1	7.1	7.1	7.2	7.2	6.8 **	6.8 **
		PND21	9.4	9.2	9.3	9.1	9.2	8.9	8.7 ***	8.4 ***
		PND28	11.6	11.3	11.5	11.2	11.4	11.1	10.9 ***	10.7 ***
		PND35	13.4	13.1	13.3	12.8	13.2	12.8	12.8 **	12.3 ***
		PND42	15.9	14.9	15.8	14.7	15.7	14.6	14.9 ***	14.1 ***
		PND49	18.1	16.3	17.8	16.1	17.7	15.9	16.6 ***	15.3 ***
		PND56	19.3	16.7	18.8	16.6	18.8 *	16.6	17.7 ***	16.0 *
		PND63	20.2	–	19.3 **	–	19.3 ***	–	18.8 ***	–
	Preputial Separation		–	N/A	–	N/A	–	N/A	–	N/A
	Vaginal Opening (PND)		N/A	30.7	N/A	31.3	N/A	31.7	N/A	32.9 ***

Daily Dose [a] (mg/kg)		0 (Control)		4 [Approx. 1.2]		10 [Approx. 3.0]		40 [Approx. 11.8]	
Ophthalmoscopy	No. Examined [j]	30/15	30/15	30/15	30/15	30/15	29/14	30/15	30/15
	PND21 or PND22	–	–	–	–	–	–	–	–
	PND63	–	–	–	–	–	–	–	–
Functional Observation Battery	No. Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
	PND22 or PND23	–	–	–	–	–	–	–	–
	PND59 or PND60	–	–	–	–	–	–	–	–
Motor Activity (total counts)	No. Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
	PND22/23	73.7	–	53.0	–	39.7	–	27.4 *	–
	PND59 or PND60	317.1	409.7	238.3	288.1 *	200.0	225.6 **	142.2 **	196.0 ***
Auditory Startle Habituation	No. Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–
Water Maze	No. Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology	No. Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical Biochemistry	No. Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis	No. Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weights	No. Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology	No. Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology	No. Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–
Neuropathology	No. Examined	5	5	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	5	5
		–	–					–	–
Reproductive Phase Adult F_1 Generation									
No. Examined		15	15	14	14	15	15	14	14
Estrus Cycle	Mean Estrous Cycle Length (Days)	N/A	4.4	N/A	4.4	N/A	4.4	N/A	4.1
No. Paired Animals		15	15	14	14	15	15	14	14
Mean No. Days Prior to Mating (Days)		N/A	2.7	N/A	2.1	N/A	3.1	N/A	2.9
No. Mated Animals		15	15	12	12	15	15	14	14
No. Pregnant		N/A	15	N/A	12	N/A	14	N/A	12
Mating Index (%) [k]		100.0	N/A	85.7	N/A	100.0	N/A	100.0	N/A
Fertility Index (%) [l]		100.0	N/A	85.7	N/A	93.3	N/A	85.7	N/A
Pregnancy Rate (%) [m]		N/A	100.0	N/A	100.0	N/A	93.3	N/A	85.7
No. Pregnant		N/A	15	N/A	12	N/A	14	N/A	12
Mean Length of Gestation (Days)		N/A	21.7	N/A	21.9	N/A	21.9	N/A	21.9

Daily Dose [a] (mg/kg)			0 (Control)		4 [Approx. 1.2]		10 [Approx. 3.0]		40 [Approx. 11.8]	
Mean Duration of Parturition (hr)			N/A	3.12	N/A	2.85	N/A	2.90	N/A	2.69
Mean No. Implantation Site			N/A	16.3	N/A	16.5	N/A	17.1	N/A	16.3
Gestation Index (%) [o]			N/A	100.0	N/A	100.0	N/A	100.0	N/A	100.0
Live Birth Index (%) [p]			N/A	89.9	N/A	94.6	N/A	93.2	N/A	93.8
Mean No. Live Pups			N/A	14.7	N/A	15.6	N/A	16.0	N/A	15.2
No. Dead Pups (No. Litters Affected)			N/A	9 (5)	N/A	1 (1)	N/A	3 (2)	N/A	2 (1)
No. Malformed Pups			N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	0
Sex Ratio (%)			N/A	46.1	N/A	45.1	N/A	50.1	N/A	50.8
F_2 Generation Pups										
No. Littered Evaluated			15		12		14		12	
Viability			99.1		99.0		99.5		99.0	
Pup Clinical Observation	**No. Examined**		104	117	84	103	112	112	92	90
			–	–	–	–	–	–	–	–
Mean Pup Body Weight (g)	**No. Examined [q]**		13/15	13/15	12	12	14	14	11/12	11/12
	PND0		6.6	6.2	6.5	6.2	6.4	6.1	6.4	6.1
	PND4		10.2	9.6	9.8	9.4	9.9	9.4	10.3	9.7
External and Internal Findings	**No. Examined**		4	6	0	3	3	1	0	2
			–	–	–	–	–	–	–	–
Post-Dose Evaluation-Noteworthy Findings										
No. Evaluated			M: 14	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 14	M: 15	F: 15
Clinical Observation			–	–	–	–	–	–	–	–
Body Weight (%) [i]		**PND70**	466.5 g	–	−5	–	−8 *	–	−20 ***	–
		PND77	496.6 g	–	−5	–	−6	–	−17 ***	–
		PND84	519.4 g	–	−4	–	−6	–	−14 ***	–
		PND91	536.9 g	–	−4	–	−6	–	−13 ***	–
Food Consumption			–	–	–	–	–	–	–	–
Physical Development	**Crown-to-Rump Length (cm)**	**PND70**	20.7	17.8	19.9 **	17.2 *	20.1 *	17.2*	19.4 ***	17.0 **
		PND77	21.0	–	20.5	–	20.6	–	19.8 ***	–
		PND84	21.6	–	21.1	–	21.1	–	20.7	–
		PND91	22.2	–	21.6 *	–	21.6 *	–	21.2 ***	–
Ophthalmoscopy			–	–	–	–	–	–	–	–
Functional Observation Battery	**No. Examined**		10	10	10	10	10	10	10	10
			–	–	–	–	–	–	–	–
Motor Activity (Total Counts)	**No. Examined**		10	10	10	10	10	10	10	10
			–	–	–	–	–	–	–	–
Auditory Startle Habituation	**No. Examined**		10	10	10	10	10	10	10	10
			–	–	–	–	–	–	–	–
Water Maze	**No. Examined**		10	10	10	10	10	10	10	10
			–	–	–	–	–	–	–	–

Daily Dose [a] (mg/kg)		0 (Control)		4 [Approx. 1.2]		10 [Approx. 3.0]		40 [Approx. 11.8]	
Hematology	**No. Examined**	9	10	10	10	10	9	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical Biochemistry	**No. Examined**	9	10	10	10	10	9	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis	**No. Examined**	9	10	10	10	10	9	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weights	**No. Examined**	9	10	10	10	10	9	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology	**No. Examined**	9	10	10	10	10	9	10	10
		–	–	–	–	–	–	–	–

– = No noteworthy findings.
* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001 vs. control (ANOVA and Dunnett's test, Kruskal-Wallis and Dunn's test, or Wilcoxon test).
a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.
b: Group means (n=3) are shown (BLQ = < 1 ng/mL for LDX and *d*-amphetamine).
c: One of 24 samples contained LDX at 19 ng/mL and *d*-amphetamine at 790 ng/mL; a sample from the same rat 3 hours later was BLQ for both substances. Another control male sample contained LDX at 1 ng/mL.
d: Found dead on PND38 due to esophageal perforation due to dosing error.
e: Found dead on PND54 with no previously noted clinical signs and no gross pathological findings.
f: Found dead on PND8 or PND9 with no previously noted clinical signs and no gross pathological findings.
g: Found dead on PND19 due to prior signs include thinness, decreased activity, cold to touch and moderate dehydration; cannibalized.
h: Numerals represent number of animals with the finding.
i: For controls, group means are shown. For treated groups, percent of control is shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percentage differences).
j: Numbers of males and females examined on PND21 or PND22 were 30 and 29 or 30, respectively, and those on PND63 were 15 and 14 or 15, respectively.
k: (No. mated males/No. paired males) × 100
l: (No. of males producing a pregnancy/No. paired males) × 100
m: (No. pregnant females/No. of mated females) × 100
o: (No. of rats with live litters/No. pregnant) × 100
p: (No. live pups at birth/No. implantation site) × 100
q: Numbers examined in the control and 40-mg/kg/day groups on PND0 were 13 and 11, respectively, and those on PND4 were 15 and 12, respectively.

2.6.7.15.2 Juvenile dog 26-week repeated oral dose toxicity study of LDX dimesylate

Test Article: LDX dimesylate

Report Title: 26-Week Oral (Gavage) Toxicity Study of NRP104 in the Juvenile Beagle Dog			
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 26 weeks (From 10 weeks old)	**Duration of Postdose:** 4 weeks	**Study No.** D01363M-SPD489
Initial Age: 10 weeks	**Method of Administration:** Gavage		**Location in CTD:** 4.2.3.5-04
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** Deionized water/Solution		**GLP Compliance:** Yes
Special Features: None			
NOAEL: 2 mg/kg/day			

Daily Dose [a] **(mg/kg)**			**0 (Control)**		**2 [Approx. 0.6]**		**5 [Approx. 1.5]**		**12 [Approx. 3.6]**	
Toxicokinetics [b]										
No. Evaluated			M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
LDX	**C_{max} (ng/mL)**	**Day 1**	N.C.	N.C.	165	155	376	437	1292	863
		Day 106 or Day 107	N.C.	N.C.	297	293	515	774	1509	1469
		Day 182 or Day 183	N.C.	N.C.	241	271	667	820	1623	1998
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	**Day 1**	N.C.	N.C.	231	203	578	671	1896	1398
		Day 106 or Day 107	N.C.	N.C.	349	283	711	908	2127	2044
		Day 182 or Day 183	N.C.	N.C.	317	322	853	1134	2467	2806
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	**Day 1**	N.C.	N.C.	256	213	[c]	654	1898	1402
		Day 106 or Day 107	N.C.	N.C.	350	319	719	909	2070	[c]
		Day 182 or Day 183	N.C.	N.C.	323	324	982	1102	2469	2544
	T_{max} (hr)	**Day 1**	N.C.	N.C.	0.63	0.50	0.50	0.63	0.75	0.63
		Day 106 or Day 107	N.C.	N.C.	0.50	0.50	0.50	0.50	0.63	0.63
		Day 182 or Day 183	N.C.	N.C.	0.58	0.50	0.63	0.50	0.50	0.63
***d*-Amphetamine**	**C_{max} (ng/mL)**	**Day 1**	N.C.	N.C.	39.9	46.4	132	101	392	275
		Day 106 or Day 107	N.C.	N.C.	62.3	65.8	154	147	372	384
		Day 182 or Day 183	N.C.	N.C.	68.6	68.6	175	166	441	533
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	**Day 1**	N.C.	N.C.	203	201	734	454	2269	1646
		Day 106 or Day 107	N.C.	N.C.	379	389	972	865	2524	2498
		Day 182 or Day 183	N.C.	N.C.	422	411	1132	1006	2634	3368
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	**Day 1**	N.C.	N.C.	210	214	784	472	2340	1695
		Day 106 or Day 107	N.C.	N.C.	399	411	1026	903	2780	2638
		Day 182 or Day 183	N.C.	N.C.	454	436	1230	1071	2861	3542
	T_{max} (hr)	**Day 1**	N.C.	N.C.	1.5	1.0	2.0	1.0	3.0	3.0
		Day 106 or Day 107	N.C.	N.C.	2.5	1.5	2.5	2.0	3.0	3.0
		Day 182 or Day 183	N.C.	N.C.	3.0	2.5	3.0	3.0	3.0	3.0

Daily Dose [a] (mg/kg)			0 (Control)		2 [Approx. 0.6]		5 [Approx. 1.5]		12 [Approx. 3.6]	
Noteworthy Findings										
No. Evaluated			M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
No. Died or Sacrifice Moribund			0	0	0	0	0	0	0	1 [d]
Clinical Observation [e]	**Activity Increased**		8 (0)	1 (0)	8 (0)	8 (0)	8 (0)	8 (0)	8 (2)	8 (0)
	Stereotypic Pacing in the Cage/ Repetitive Pawing		0	0	8	8	8	8	8	8
	Walking Backwards		0	0	1	3	7	6	7	7
	Circling		0	0	2	0	7	4	6	7
	Head Searching/Bobbing/Shaking		0	0	8	8	8	8	8	8
	Panting		0	0	8	7	8	8	8	8
	Responding to Objects not Present		0	0	4	3	8	3	7	8
	Not Socializing with Other Pup in Cage		0	0	8	8	8	8	8	8
	Non-responsive to Human		0	0	8	8	8	8	8	8
	Vocalization		0	1	6	6	8	7	8	8
	Activity Decreased		0 (0)	0 (0)	0 (3)	0 (1)	0 (8)	0 (8)	0 (8)	1 (8)
	Tremors		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (2)	1 (3)	1 (4)	0 (7)	1 (6)
	Thin		0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (6)	0 (6)	0 (7)	0 (8)	0 (7)
Body Weight (%) [f]		**Day 7**	4.05 kg	3.24 kg	−3	−3	−7	−2	−12 *	−9
		Day 10	4.33 kg	3.43 kg	−4	−5	−11 *	−4	−17 ***	−11
		Day 14	4.67 kg	3.69 kg	−5	−6	−13 *	−6	−20 ***	−12
		Day 17	4.94 kg	3.88 kg	−7	−9	−14 *	−6	−19 ***	−13 *
		Day 21	5.11 kg	4.06 kg	−2	−5	−11	−5	−16 *	−12
		Day 24	5.39 kg	4.16 kg	−5	−6	−14 *	−6	−18 **	−12
		Day 28	5.76 kg	4.44 kg	−5	−5	−15 **	−7	−19 ***	−15 **
		Day 31	5.96 kg	4.66 kg	−6	−7	−15 *	−8	−19 **	−14 *
		Day 35	6.38 kg	4.91 kg	−7	−8	−15 **	−9	−21 ***	−14 *
		Day 38	6.58 kg	5.00 kg	−7	−7	−16 **	−7	−22 ***	−12
		Day 42	6.89 kg	5.25 kg	−8	−7	−15 **	−8	−23 ***	−13
		Day 45	7.20 kg	5.43 kg	−8	−6	−17 **	−8	−24 ***	−14
		Day 49	7.38 kg	5.64 kg	−6	−7	−16 **	−9	−22 ***	−13
		Day 52	7.58 kg	5.81 kg	−7	−8	−16 *	−9	−21 ***	−14
		Day 56	7.90 kg	5.95 kg	−8	−8	−18 **	−10	−25 ***	−15 *
		Day 59	8.15 kg	6.16 kg	−9	−8	−16 *	−8	−22 ***	−13
		Day 63	8.43 kg	6.36 kg	−9	−9	−16 *	−9	−22 ***	−14
		Day 66	8.68 kg	6.51 kg	−9	−9	−17 **	−9	−22 ***	−14
		Day 70	8.90 kg	6.79 kg	−8	−11	−17 **	−11	−22 ***	−15 *
		Day 73	9.05 kg	6.93 kg	−9	−11	−16 *	−11	−22 **	−15 *
		Day 77	9.26 kg	7.06 kg	−8	−12	−17 *	−11	−22 **	−14 *
		Day 80	9.39 kg	7.18 kg	−7	−12	−17 *	−11	−22 **	−15 *

Daily Dose [a] (mg/kg)			0 (Control)		2 [Approx. 0.6]		5 [Approx. 1.5]		12 [Approx. 3.6]	
Body Weight (%) [f]	**Day 84**		9.65 kg	7.30 kg	−9	−11	−18 *	−10	−23 **	−13
	Day 87		9.88 kg	7.39 kg	−10	−11	−20 **	−10	−23 ***	−14
	Day 91		10.03 kg	7.51 kg	−10	−11	−21 **	−14*	−25 ***	−18 **
	Day 94		10.24 kg	7.71 kg	−10	−12	−19 **	−12	−23 ***	−15 *
	Day 98		10.34 kg	7.90 kg	−9	−12	−18 *	−12	−22 **	−15 *
	Day 101		10.61 kg	7.98 kg	−9	−13	−19 **	−13	−24 **	−15 *
	Day 105		10.76 kg	8.11 kg	−9	−11	−18 *	−12	−22 **	−14 *
	Day 108		10.84 kg	8.18 kg	−9	−13	−19 **	−12	−23 **	−15 *
	Day 112		11.10 kg	8.33 kg	−9	−12	−19 **	−12	−23 **	−15 *
	Day 115		11.21 kg	8.33 kg	−9	−12	−19 **	−11	−22 **	−13
	Day 119		11.48 kg	8.50 kg	−10	−12	−20 **	−12	−23 **	−14
	Day 122		11.50 kg	8.56 kg	−8	−11	−20 **	−11	−22 **	−13
	Day 126		11.71 kg	8.70 kg	−9	−11	−21 **	−12	−23 **	−14
	Day 129		11.74 kg	8.86 kg	−8	−13	−20 **	−14	−22 **	−15 *
	Day 133		11.91 kg	9.09 kg	−8	−13	−18 *	−14	−21 **	−13
	Day 136		12.00 kg	9.03 kg	−9	−13	−20 **	−14	−24 **	−16 *
	Day 140		12.15 kg	9.11 kg	−9	−13	−20 **	−14	−24 **	−16 *
	Day 143		12.29 kg	9.11 kg	−10	−13	−20 **	−13	−24 **	−15
	Day 147		12.30 kg	9.21 kg	−10	−13	−20 **	−14	−24 **	−15
	Day 150		12.30 kg	9.20 kg	−9	−13	−20 **	−14	−23 **	−15
	Day 154		12.39 kg	9.39 kg	−9	−13	−19 **	−14	−23 **	−14
	Day 157		12.43 kg	9.38 kg	−8	−13	−20 *	−13	−24 **	−16
	Day 161		12.48 kg	9.41 kg	−9	−13	−19 *	−13	−24 **	−15
	Day 164		12.48 kg	9.49 kg	−9	−14	−19 *	−14	−24 **	−16 *
	Day 168		12.70 kg	9.51 kg	−9	−13	−20 **	−14	−24 **	−15
	Day 171		12.61 kg	9.51 kg	−7	−12	−20 *	−14	−24 **	−14
	Day 175		12.60 kg	9.58 kg	−7	−13	−19 *	−14	−23 **	−14
	Day 178		12.40 kg	9.50 kg	−8	−15	−21 **	−16 *	−25 ***	−17 *
	Day 182		12.64 kg	9.60 kg	−8	−12	−19*	−14	−25 **	−15
Growth Measurements			–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmoscopy			–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiography			–	–	–	–	–	–	–	–
Functional Observation Battery [g]	**Muscle tremor**	**Week 4**	1	1	4	2	4	2	4	5
		Week 8	1	0	5	4	7 ‡	7 ‡‡	6 ‡	7 ‡‡
		Week 13	0	0	3	2	3	6 ‡‡	5	6 ‡‡
		Week 18	0	0	3	4	5 ‡	5 ‡	6 ‡‡	7 ‡‡
		Week 22	0	0	3	1	5	3	4	5 ‡‡
		Week 26	0	0	0	0	2	0	3	4 ‡

Daily Dose [a] (mg/kg)				0 (Control)		2 [Approx. 0.6]		5 [Approx. 1.5]		12 [Approx. 3.6]	
Functional Observation Battery [g]	**Sleeping**	**Week 4**		3	2	1	2	3	2	2	3
		Week 8		5	4	4	3	3	6	6	7
		Week 13		3	5	2	4	5	5	6	5
		Week 18		3	3	4	3	5	5	6	8‡
		Week 22		3	4	5	5	6	5	8	6
		Week 26		5	4	5	5	4	3	8	6
Neurological Observations				–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology [b]	**PLT (10^3/μL)**	**Week 4**		442.8	454.5	471.9	472.5	539.4	469.3	624.8 ***	610.3 *
Blood Chemistry				–	–	–	–	–	–	–	–
Hormone Assay				–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis [b]	**Urine volume (mL)**	**Week 8**		149.00	110.63	121.63	110.88	30.69	28.55 †	35.31	27.63 †
		Week 13		71.00	59.00	48.14	26.71 **	30.19†	31.50 **	34.56	25.98 **
		Week 26		66.94	78.57	35.69	49.43	22.75	33.65 ††	35.04	39.17
	Specific Gravity	**Week 8**		1.0411	1.0469	1.0523	1.0498	1.0781 *	1.0681 *	1.0625	1.0666
		Week 13		1.0486	1.0500	1.0577	1.0620	1.0709 **	1.0666 *	1.0711 **	1.0711 **
		Week 26		1.0419	1.0444	1.0603	1.0584*	1.0697	1.0653 **	1.0734	1.0602 *
Male Reproductive Assessment				–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weight (%) [f]	**No. Examined**			4	4	4	4	4	4	4	4
	Spleen	**Absolute**		54.5 g	–	−27	–	−49 **	–	−46 *	–
		Relative to Brain Weight		66.6 %	–	−26	–	−47 **	–	−43 *	–
	Thymus	**Absolute**		12.1 g	–	−38	–	−22	–	−45	–
Gross Pathology	**No. Examined**			4	4	4	4	4	4	4	4
				–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology	**No. Examined**			4	4	4	4	4	4	4	4
				–	–	–	–	–	–	–	–
Bone Marrow	**No. Examined**			4	4	4	4	4	4	4	4
				–	–	–	–	–	–	–	–

Daily Dose [a] (mg/kg)			0 (Control)		2 [Approx. 0.6]		5 [Approx. 1.5]		12 [Approx. 3.6]	
Post-dose Evaluation-Noteworthy Findings										
No. Evaluated			M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 3
No. Died or Sacrifice Moribund			0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observation			–	–	–	–	–	–	–	–
Body Weight (%) [f]	**Day 185**		12.13 kg	9.35 kg	−4	−3	−23	−4	−14	−15
	Day 189		12.15 kg	9.35 kg	−6	−1	−21	−3	−12	−13
	Day 192		12.03 kg	9.25 kg	−2	0	−19	−1	−10	−11
	Day 196		12.13 kg	9.23 kg	−1	2	−19	2	−8	−10
	Day 199		12.00 kg	9.30 kg	0	1	−18	1	−6	−10
	Day 203		12.28 kg	9.23 kg	−2	3	−19	3	−8	−8
	Day 206		11.78 kg	8.98 kg	0	2	−17	3	−7	−8
	Day 210		12.05 kg	9.20 kg	1	4	−15	5	−6	−7
	Day 211		11.75 kg	8.95 kg	0	4	−15	4	−6	−8
Growth Measurements			–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmoscopy			–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiography			–	–	–	–	–	–	–	–
Functional Observational Battery			–	–	–	–	–	–	–	–
Neurological Observations			–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology			–	–	–	–	–	–	–	–
Blood Chemistry			–	–	–	–	–	–	–	–
Hormone Assay			–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis			–	–	–	–	–	–	–	–
Male Reproductive Assessment			–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weight (%) [f]	**No. Examined**		4	4	4	4	4	4	4	3
	Adrenal, Left	**Absolute**	–	0.3605	–	+36 *	–	+44 **	–	+35 *
	Adrenal, Right	**Absolute**	–	0.3963	–	+32 *	–	+35 *	–	+21
	Thymus	**Absolute**	–	6.0133	–	+2	–	+57	–	+105 **
Gross Pathology			–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology			–	–	–	–	–	–	–	–
Bone Marrow			–	–	–	–	–	–	–	–

Day 1 = The initiation day of dosing, − = No noteworthy findings.
* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001 vs. control (Dunnett's parametric multiple t-test), ‡ P < 0.05, ‡‡ P < 0.01 vs. control (Fisher test).
a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.
b: Group means (n=4) are shown (BLQ = < 1 ng/mL for LDX and *d*-amphetamine).
c: $AUC_{0\text{-inf}}$ values were not estimated due to an inability to characterize the terminal phase.
d: One female in the recovery group was killed moribund on Day 141 due to a water supply accident.
e: Numerals represent number of animals with the finding. In parentheses, number of animals with finding in a detailed examination.
f: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percentage differences).
g: Numerals represent the number of animals with the finding.

2.6.7.15.3 Juvenile rat repeated oral dose toxicity study of mixed amphetamine salts

Test Article: Mixed amphetamine salts

Report Title: Amphetamine (Adderall Mixture) Oral (Gavage) Toxicity Study in the Juvenile Rat			
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:** PND7 – PND59, PND61, PND65	**Duration of Post-dose:** Approx. 7 weeks (reproduction phase)	**Study No.** R00092-SLI381-IIIA
Initial Age: 7 days	**Method of Administration:** Gavage		**Location in CTD:** 4.2.3.5-11
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** Reverse osmosis water/ Dissolved in the Vehicle		**GLP Compliance:** Yes
Special Features: Animals received 2, 6, or 20 mg/kg/day during PND7 – PND13 and 4, 12, or 40 mg/kg/day (each half amount was administered BID, and the 2nd dosing was performed 8 hours after the 1st dosing) on and after PND 14. Animals were assigned into a toxicity phase group (10 animals/sex/group: Duration of dosing: PND7 – PND61 or PND65) and a reproductive phase group (10 animals/sex/group: Duration of dosing: PND7 – PND59). Reproductive phase group underwent caesarian-sectioned on GD14.			
NOAEL: 2→4 mg/kg/day			

Daily Dose [a] (mg/kg)			**0 (Control)**		**2→4**		**6→12**		**20→40**	
Toxicokinetics [b]										
No. Evaluated			M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Amphetamine (*dl* ratio is unknown)	**C_{max} (ng/mL)**	**PND14 (1st Dosing)**	N/A	N/A	112	131	309	327	1656	1796
		PND14 (2nd Dosing)	N/A	N/A	146	144	378	535	2431	2127
		PND53 (1st Dosing)	N/A	N/A	91.4	159	473	519	2007	3616
	$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng·hr/mL)	**PND14**	N/A	N/A	583	678	1695	1789	9842	11446
		PND53	N/A	N/A	264	540	1228	1808	6534	14570
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	**PND14**	N/A	N/A	1651	1832	4352	4616	29319	30471
Noteworthy Findings										
No. Evaluated			M: 19	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
No. Died or Sacrifice Moribund			1 [c]	1 [d]	0	0	0	0	0	0
Clinical Observation [e]	**Overactivity**		2	13	20	20	20	20	20	20
	Repetitive Movement of Head and/or Paws		0	1	20	20	20	20	20	20
	Licking of Cage		0	0	10	12	19	20	20	20
	Piloerection		0	0	8	2	13	16	18	20
	Salivation		0	0	5	1	6	5	8	9
	Increased Vocalization		0	0	0	13	4	17	6	20
	Irritable Behaviour		0	3	0	10	5	17	11	19
	Rubbing of Chin on Bars of Cage		0	0	0	2	7	5	14	18
	Underactivity		0	0	0	0	0	0	5	10
	Eyelids Partially Closed		0	0	0	0	2	2	14	17

Daily Dose [a] (mg/kg)			0 (Control)		2→4		6→12		20→40	
Body Weight Gain (g)	PND7 – PND11		9.8	10.3	10.3	9.9	9.4	9.3 *	7.8 **	8.0 **
	PND7 – PND14		18.8	18.6	18.5	17.8	17.1 *	16.7 *	14.4 **	14.4 **
	PND7 – PND17		25.8	25.6	26.0	25.1	23.6	22.7 **	19.2 **	18.8 **
	PND7 – PND21		40.0	38.8	39.2	36.4	35.4 **	34.0 **	28.5 **	27.3 **
	PND7 – PND24		54.8	52.6	52.2	47.9 **	45.9 **	42.9 **	37.9 **	35.0 **
	PND7 – PND28		79	74	77	68 *	68 **	62 **	57 **	51 **
	PND7 – PND31		100	91	98	86	88 **	79 **	73 **	66 **
	PND7 – PND35		134	116	132	111	118 **	102 **	101 **	87 **
	PND7 – PND38		160	133	158	127	142 **	119 **	120 **	103 **
	PND7 – PND42		198	153	196	148	175 **	137 **	148 **	120 **
	PND7 – PND45		225	166	223	163	199 **	151 **	169 **	132 **
	PND7 – PND49		258	179	255	176	229 **	162 **	193 **	143 **
	PND7 – PND52		286	190	281	187	253 **	174 **	214 **	153 **
	PND7 – PND56		317	205	312	200	278 **	187 **	238 **	166 **
	PND7 – PND59		338	213	332	211	298 **	197 *	254 **	173 **
	PND7 – PND63		360	225	359	222	321 **	210 *	277 **	185 **
	PND7 – PND66		377	230	377	235	351	221	301 **	200 *
	PND7 – PND70 (R)		393	–	411	–	384	–	333 **	–
	PND7 – PND73 (R)		406	–	431	–	404	–	355 **	–
	PND7 – PND77 (R)		418	–	445	–	421	–	375 *	–
	PND7 – PND80 (R)		431	–	461	–	434	–	387 *	–
	PND7 – PND84 (R)		438	–	469	–	443	–	397 *	–
Pre-weaning Development	Visual Placement		–	–	–	–	–	–	–	–
	Startle Response		–	–	–	–	–	–	–	–
	Pupil Reflex		–	–	–	–	–	–	–	–
	Air Righting Reflex		–	–	–	–	–	–	–	–
Sexual Development (PND)	Balano-prepuital Separation		44.6	N/A	43.5	N/A	44.0	N/A	46.4 *	N/A
	Vaginal Opening		N/A	35.0	N/A	35.7	N/A	35.8	N/A	38.8 **
Motor Activity (No. Beam Breaks)	No. Examined		10	10	10	10	10	10	10	10
	PND22	Ambulatory	282.4	246.0	137.0 **	152.3	105.6 **	121.4	157.6 **	188.6
		Rearing	41.6	46.4	25.7	14.9 *	15.9 *	16.4 *	20.9 *	34.8 **
	PND47	Ambulatory	899.1	1060.8	671.9 **	762.8 **	438.7 **	432.2 **	230.1 **	222.3 **
		Rearing	137.4	188.3	105.3 *	105.0 **	59.2 **	48.5 **	25.8 **	28.8 **
	PND77 (R)	Ambulatory	920.4	1013.7	905.4	937.6	903.7	825.1	802.8	608.3 **
		Rearing	167.0	154.7	171.4	124.4	153.2	114.3 *	116.0	77.2 **

Daily Dose [a] (mg/kg)			0 (Control)		2→4		6→12		20→40	
Morris Maze	**No. Examined**		10	10	10	10	10	10	10	10
Mean Trial Time (Sec)	**PND23 or PND24**	**1st Day**	62.5	71.1	66.7	70.8	68.9	71.6	76.7	88.6 **
		4th Day	18.9	29.4	23.4	17.0	16.3	28.3	35.0	46.4
	PND28	**1st Day**	62.0	67.6	N/A	N/A	N/A	N/A	88.5 **	90.0 **
		4th Day	18.8	18.7	N/A	N/A	N/A	N/A	82.7 **	85.2 **
	PND48 or PND49	**1st Day**	29.7	31.6	38.3	34.1	53.5 *	42.9	63.2 **	60.8
		4th Day	10.4	9.4	16.5 **	13.5	15.0 **	18.2	26.4 **	24.5 *
	PND78 (R)	**1st Day**	8.4	12.2	20.9 *	14.1	21.3 *	33.7 **	34.1 **	40.4 **
		4th Day	5.7	7.8	7.6	6.3	7.1	9.9	12.0 *	10.8
Mean Number of Failed Trials	**PND23 or PND24**	**1st Day**	1.5	1.8	1.8	1.8	1.8	1.7	2.2	2.7 *
		4th Day	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.2	0.5	0.9
Mean Sector Entries	**PND23 or PND24**	**1st Day**	16.0	18.3	19.0	17.7	17.6	19.6	18.5	22.0
		4th Day	6.9	10.4	8.2	6.8	6.8	12.1	11.8	17.0
In Hand Observation	**No. Examined**		10	10	10	10	10	10	10	10
	PND46		–	–	–	–	–	–	–	–
	PND76 (R)		–	–	–	–	–	–	–	–
Arena Observation	**No. Examined**		10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean Activity Count	**PND46**	8.3	10.5	10.7	12.0	10.8	11.6	5.8	6.4 *
		PND76 (R)	–	13.8	–	13.6	–	13.1	–	10.7
	Mean Rearing Count	**PND46**	4.0	5.4	4.8	4.7	5.9	5.0	2.2	2.8 *
		PND76 (R)	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology	**At End of Dosing Period**	**No. Examined**	9	10	10	10	10	10	10	10
			–	–	–	–	–	–	–	–
	At End of Recovery Period	**No. Examined**	10	9	10	10	10	10	10	10
			–	–	–	–	–	–	–	–
Blood Chemistry (At End of Dosing)	**No. Examined**		9	10	10	10	10	10	10	10
	ALP (u/L)		605	414	659	456	668	461	816 **	512 *
	AST (u/L)		94	87	100	88	114 *	99	118 **	96
	Ca (mmol/L)		2.70	2.78	2.68	2.68 *	2.65	2.73 *	2.68	2.72 *
	Crea (µmol/L)		43	45	40 *	45	39 **	42 *	39 **	42 *
	IP (mmol/L)		2.49	2.17	2.38	2.21	2.43	2.43 *	2.50	2.47 **
	K (mmol/L)		4.1	3.7	4.1	3.9	4.2	4.0 **	4.3	4.0 **
	T.Pro (g/L)		62	64	61	60 **	59 **	61 **	59 **	60 **
	TG (mmol/L)		0.80	0.70	0.70	0.35 **	0.61	0.37 **	0.48 *	0.39 **

Daily Dose [a] (mg/kg)			0 (Control)		2→4		6→12		20→40	
Organ Weight (At End of Dosing Period) [f]	No. Examined		9	10	10	10	10	10	10	10
	Adrenal	Absolute	62 mg	67 mg	98	101	92	104	81 **	94
		Relative to B.W.	0.018 %	0.030 %	101	106	106	117 *	106	121 **
	Lung+ Bronchi	Absolute	1.5 g	1.2 g	102	104	92	97	89 *	108
		Relative to B.W.	0.43 %	0.54 %	107	108	108	108	117 **	138 *
	Salivary Gland	Absolute	0.63 g	0.39 g	100	102	92	109	85 *	93
		Relative to B.W.	0.18 %	0.17 %	103	106	107	122 **	112	121 **
Organ Weight (At End of Recovery Period) [g]	No. Examined		10	10	10	10	10	10	10	10
	Salivary Gland	Absolute	0.81 g	–	89	–	92	–	86 *	–
		Relative to B.W.	0.16 %	–	83 **	–	90	–	88	–
Gross Pathology	At End of Dosing Period	No. Examined	9	10	10	10	10	10	10	10
			–	–	–	–	–	–	–	–
	At End of Recovery Period	No. Examined	10	9	10	10	10	10	10	10
			–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology (At End of Dosing Period)		No. Examined	9	10	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	10	10
			–	–					–	–
Reproductive Phase - Noteworthy Findings										
No. Evaluated (No. Paired)			N/A	9	N/A	10	N/A	10	N/A	10
Estrous Cycles: Regular 4/5 Days (%)				100		100		100		90
Pre-coital Interval 1-4 days (%)				100		100		90		90
No. of Females Sperm-Positive (%, Copulation)				9/9 (100)		10/10 (100)		10/10 (100)		10/10 (10)
No. of Pregnant Females (%, Fertility)				8/9 (89)		10/10 (100)		9/10 (90)		9/10 (90)

Daily Dose [a] (mg/kg)	0 (Control)		2→4		6→12		20→40	
Embryos:								
No. Litters Evaluated		8		10		9		9
Mean No. Corpora Lutea		15.5		16.6		15.1		15.7
Mean No. Implantations		16.0		16.3		15.4		15.0
Mean % Pre-implantation Loss		0.7		4.1		1.3		4.0
Mean No. Live Conceptuses		15.4		14.8		15.0		14.1
Mean No. Resorptions		0.6		1.5 *		0.4		0.9
No. Dead Conceptuses		0		0		0		0
Mean % Post- implantation loss		3.9		9.3		3.0		5.7

Abbreviations: (R), recovery period; Ca, calcium; Crea, creatinine; K, potassium.
PND7 = The initiation day of dosing, − = No noteworthy findings.
* P < 0.05, ** P < 0.01 vs. control (Williams' test, Dunnett's test, or Steel's test).
a: Doses are expressed as amphetamine (*d*:*l* = 3:1).
b: Group means (n=2) are shown.
c: Killed moribund on PND20 due to showing impaired body weight performance, thin build, piloerection, hunched posture and appearing dehydrated.
d: Found dead on PND57.
e: Numerals represent the number of animals with the finding.
f: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance in absolute organ weight is based on actual data (not on the percent differences).
g: For controls, group means are shown. For treated groups, percent of control is shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当試験なし.

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 Evaluation test for psychological dependence of LDX dimesylate in mice

Test Article: LDX dimesylate

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number [Location in CTD]
Mouse/ NMRI	Gavage (Distilled water/Solution)	LDX dimesylate: 1, 2, 4, 8, 16, 32 [Approx. 0.3, 0.6, 1.2, 2.4, 4.7, 9.5] [a] Chlorpromazine hydrochloride (comparator): 8 Caffeine anhydrous (comparator): 16	10	LDX dimesylate produced increase of locomotor activity at 8 mg/kg and more, and rearing at 16 mg/kg and more, suggesting that LDX dimesylate had psychological dependence.	No	M01888M1-SPD489 [4.2.3.7-01]
Mouse/ NMRI	Gavage (Distilled water/Solution)	LDX dimesylate: 8, 16, 32 [Approx. 2.4, 4.7, 9.5] [a] Chlorpromazine hydrochloride (comparator): 4 Caffeine anhydrous (comparator): 24	10		No	M02047M-SPD489 [4.2.3.7-02]
Mouse/ NMRI	Gavage (Distilled water/Solution)	LDX dimesylate: 8, 16, 32 [Approx. 2.4, 4.7, 9.5] [a] Chlorpromazine hydrochloride (comparator): 4 Caffeine anhydrous (comparator): 24	10		No	M2209M-SPD489 [4.2.3.7-03]

a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.

2.6.7.17.2 Drug discrimination test

Test Article: LDX dimesylate

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number [Location in CTD]
Rat [a]/ Piebald Virol Glaxo	Gavage (Deionized water/Solution)	Gavage LDX dimesylate: Approx. 1.7, 2.5, 3.4, 5.1 [0.5, 0.75, 1.0, 1.5] [d] IR-*d*-Amphetamine (comparator): 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1.5 [e] Methylphenidate hydrochloride (comparator): 3, 5, 10 [f]	6 – 10F	LDX dimesylate, IR-*d*-amphetamine, and methylphenidate produced amphetamine-like effects in rats by single oral and .intraperitoneal administration. Modafinil showed partially generalization to IR-*d*-amphetamine.	No	R3254M-SP D489 [4.2.3.7-04]
	Intraperitoneal (Saline or 1%MC in saline/Solution)	Intraperitoneal LDX dimesylate: Approx. 1.7, 2.5, 3.4, 5.1 [0.5, 0.75, 1.0, 1.5] [d] IR-*d*-amphetamine (comparator): 0.1, 0.25, 0.5 [e] Methylphenidate hydrochloride (comparator): 0.75, 1.0, 1.5, 3 [f] Modafinil (comparator): 50, 100, 150, 200				
Monkey [b]/ Rhesus	Intragastric (Saline/ Solution)	Intra-gastric LDX dimesylate: 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 5.6, 10 [Approx. 0.03, 0.1, 0.3, 0.9, 1.7, 3.0] [d]	3 (Gender: No description)	LDX dimesylate produced amphetamine-like effects in monkeys by single intra-gastric and subcutaneous administration at specific doses.	No	P01417M-S PD489 [4.2.3.7-05]
	Subcutaneous (Saline/ Solution)	Subcutaneous LDX dimesylate: 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 [Approx. 0.03, 0.1, 0.3, 0.9] [d]				

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number [Location in CTD]
Monkey[c]/ Rhesus	Subcutaneous (Saline/ Solution)	LDX dimesylate:for fulmazenil discrimination: 0.1, 0.32, 1.0 [Approx. 0.03, 0.09, 0.3][d] LDX dimesylate for midazoram discrimination: 1.0, 3.2, 5.6 [Approx. 0.3, 0.95, 1.67][d]	1M, 3F	LDX dimesylate did not produce benzodiazepine-like and midazoram-like effects in monkeys by single subcutaneous administration.	No	P01418M-SPD489 [4.2.3.7-06]

a: IR-*d*-amphetamine discrimination acquired rats.
b: *d*-amphetamine discrimination acquired monkeys.
c: Fulmazenil or midazoram discrimination acquired monkeys.
d: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.
e: Doses are expressed as *d*-amphetamine.
f: Doses are expressed as methylphenidate

2.6.7.17.3 Self-administration test

Test Article: LDX dimesylate

Species/ Strain	Method of Admin. (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg/injection)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number [Location in CTD]
Rat/ Sprague-Dawley	Intravenous (Saline/ Solution)	LDX dimesylate: 0.1, 0.3, 1.0 [Approx. 0.03, 0.1, 0.3][a] Methylphenidate hydrochloride (comparator): 0.03, 0.1, 0.3[b]	3 – 10M	LDX dimesylate does not have reinforcing effects. Methylphenidate hydrochloride has reinforcing effects equivalent to low dose cocaine.	No	R3623M-SPD489 [4.2.3.7-07]
Monkey/ Rhesus	Intravenous (Saline/ Solution)	LDX dimesylate: 0.01, 0.03, 0.1 [Approx. 0.003, 0.01, 0.03][a]	3F	LDX dimesylate has reinforcing effects at 0.03 and 0.1 mg/kg/injection.	No	P01419M-SPD489 [4.2.3.7-08]

a: Doses as *d*-amphetamine are represented in brackets.
b: Doses are expressed as methylphenidate

2.6.7.17.4 Evaluation for physical dependence

[Test Article: LDX dimesylate] [a]

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number [Location in CTD]
[Rat/Sprague-Dawley, Dog/Beagle, Dog/Beagle, Rat/Sprague-Dawley] [a]	[Gavage, Gavage, Gavage, Gavage] [a]	[0, 20, 40, 80, 0, 3, 10→6 [b], 15→12 [c], 0, 2, 5, 12, 0, 20, 40] [a]	[15M, 15F (0), 19M, 19F (20, 40), 24M, 24F (80), 5M, 5F (0, 15→12), 19M, 19F (3, 10→6), 8M, 8F (0, 2, 5, 12), 23M, 23F (0), 32M, 32F (20, 40)] [a]	LDX dimesylate did not produce physical dependence at the maximum tolerated dose in both rats and dogs.	Yes	C3494M-SPD489 [4.2.3.7-09]

a: Evaluated with the physical and behavioral changes in rat 28-day repeated oral dose toxicity study, dog 28-day repeated oral dose toxicity study, and juvenile dog 26-week repeated oral dose toxicity study and with the body weight and food consumption during recovery phase of rat 6-month repeated oral dose toxicity study.
b: Males received 10 mg/kg/day on Day 1 and Day 2, females received 10 mg/kg/day on Day 1, and animals received 6 mg/kg/day after that.
c: Males received 15 mg/kg/day on Day 1 and Day 2, females received 15 mg/kg/day on Day 1, and animals received 12 mg/kg/day after that.