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)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 ヒト生体試料中の分析法 4
2.7.1.1.2.1 ヒト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測定法 (1) 4
2.7.1.1.2.2 ヒト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測定法 (2) 4
2.7.1.1.2.3 ヒト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測定法 (3) 4
2.7.1.1.2.4 ヒト透析液中リスデキサンフェタミン 及び *d*-アンフェタミン濃度測定法 5
2.7.1.1.3 製剤間の同等性を検討した試験の一覧 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験(NRP104.102) 6
2.7.1.2.2 オレンジジュースとソフトフードの影響検討試験 (SPD489-123) 10
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.1.3.1 含量が異なる製剤間のバイオアベイラビリティ比較又は生物学的同等性 14
2.7.1.3.1.1 リスデキサンフェタミン 15
2.7.1.3.1.2 *d*-アンフェタミン 16
2.7.1.3.1.3 本剤の生物学的同等性評価 18
2.7.1.3.2 食事の影響 19
2.7.1.4 付録 20

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
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-inf}}$	AUC extrapolated from time zero to infinity	投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	AUC from time zero to the time point of the last quantifiable plasma concentration after dosing	投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	AUC over the dosing interval τ	投与時から投与間隔時間τまでの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SPD489	—	Shire 社でのビバンセの治験薬コード
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

主な臨床試験に使用した製剤の処方一覧及び製剤のロット一覧は 2.3.P.2.2.1 製剤設計の項に示した．バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験 (NRP104.102) 以降の臨床試験で用いられた製剤は，米国市販製剤と同一の処方であり，そのうち，20 mg 及び 30 mg カプセルは国内市販予定製剤となる．

第 1 相試験として，バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験 (NRP104.102) において 70 mg カプセルを，健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) では 20 mg，50 mg 及び 70 mg カプセルを，また，腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120) では 30 mg カプセルを使用した．

日本人小児 ADHD 患者を対象として有効性及び安全性を評価した国内臨床試験のうち，第 2 相試験 (以降，国内探索試験と称する) (A3221)，継続投与試験 (以降，国内継続長期試験と称する) (A3222) 及び第 2/3 相試験 (以降，国内プラセボ対照試験と称する) (A3223) では 30 mg，50 mg 及び 70 mg カプセルを，長期投与試験 (以降，国内長期試験と称する) (A3231) では 20 mg，30 mg，50 mg 及び 70 mg カプセルを使用した．

2.7.1.1.2 ヒト生体試料中の分析法

2.7.1.1.2.1 ヒト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測定法 (1)

ヒト血漿試料を除たん白前処理し，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンを液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) で定量した．リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの定量下限はそれぞれ 1 ng/mL 及び 2 ng/mL と設定した．測定法バリデーション試験は住化分析センターにて実施され，分析単位内・単位間の精度及び真度は，それぞれ 15% 以下及び ±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び ±20%以内であることを確認した．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の測定は担保された安定性の期間内で実施した (表 2.7.1.4-1)．

2.7.1.1.2.2 ヒト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測定法 (2)

ヒト血漿試料を液液抽出前処理し，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンを LC/MS/MS で定量した．リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの定量下限はそれぞれ 1 ng/mL 及び 2 ng/mL と設定した．測定バリデーション試験は CEDERA Corporation にて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び ±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び ±20%以内であることを確認した．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の測定は担保された安定性の期間内で実施した (表 2.7.1.4-2)．

2.7.1.1.2.3 ヒト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測定法 (3)

ヒト血漿試料を除たん白前処理し，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンを

LC/MS/MS で定量した．リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの定量下限はそれぞれ 1 ng/mL 及び 2 ng/mL と設定した．測定法バリデーション試験は QPS, LLC にて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び ±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び ±20%以内であることを確認した．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の測定は担保された安定性の期間内で実施した (表 2.7.1.4-3).

2.7.1.1.2.4 ヒト透析液中リスデキサンフェタミン 及び *d*-アンフェタミン濃度測定法

ヒト透析液試料を固相抽出前処理し，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンを LC/MS/MS で定量した．リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの定量下限はそれぞれ 0.05 ng/mL 及び 0.1 ng/mL と設定した．測定法バリデーション試験は QPS, LLC にて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び ±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び ±20%以内であることを確認した．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の測定は担保された安定性の期間内で実施した (表 2.7.1.4-4).

2.7.1.1.3 製剤間の同等性を検討した試験の一覧

表 2.7.1.1-1 に生物薬剤学試験の一覧を示す．また，含量の異なる製剤間での生物学的同等性について表 2.7.1.1-2 に示す 2 試験の成績を用いて検討した．リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.4-5 及び表 2.7.1.4-6 に総括する．

表 2.7.1.1-1　生物薬剤学試験一覧

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験デザイン	投与量，投与方法及び投与経路 [ロット番号]	投与被験者数	対象被験者	投与期間	評価/参考
バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験	NRP104.102	5.3.1.1-01	非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー	70 mg カプセル 空腹時，70 mg カプセル 食後，70 mg 溶液 空腹時単回経口投与 [70 mg カプセル (3040830)]	18 例	外国人健康成人	単回	評価
オレンジジュースとソフトフードの影響検討試験	SPD489-123	5.3.1.1-02	非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー	70 mg カプセル + オレンジジュース混合時，70 mg カプセル + ヨーグルト混合時，70 mg カプセル 空腹時単回経口投与 [70 mg カプセル (PR130505)]	30 例	外国人健康成人	単回	参考

表 2.7.1.1-2　含量違い製剤の生物学的同等性を検討した臨床薬理試験一覧

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験デザイン及び対照の種類	投与量，投与方法及び投与経路 [ロット番号]	投与被験者数	対象被験者	投与期間	評価/参考
健康成人における薬物動態試験	SPD489-121	5.3.3.1-01	二重盲検，無作為化，プラセボ対照	20，50，70 mg，プラセボ単回及び反復経口投与 [20 mg カプセル (3093489)，50 mg カプセル (3093534)，70 mg カプセル (3093545)]	34 例	日本人及び白人健康成人	単回/反復 (15 日間)	評価
児童 ADHD 患者における薬物動態試験	NRP104.103	5.3.3.2-01	非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー	30, 50, 70 mg 単回経口投与 [30 mg カプセル (3040824), 50 mg カプセル(3040827), 70 mg カプセル(3040830)]	18 例	外国人児童 ADHD 患者	単回	参考

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

以下に生物薬剤学試験の要約を示した．なお，含量違い製剤間の生物学的同等性を検討した臨床薬理試験の 2 試験 [健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) 及び児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103)] については M2.7.2 に示した．

2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験(NRP104.102)

[添付資料 5.3.1.1-01]

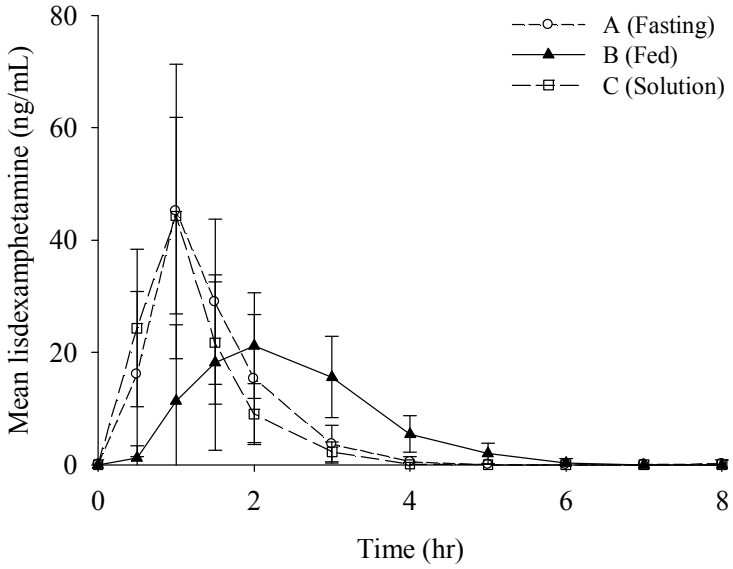
リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (以降，本薬と称する) を有効成分とするカプセル剤 (以降，本剤と称する) 70 mg (70 mg カプセル × 1) 投与でのカプセル内容物を溶かした溶液 (溶液) に対する 70 mg カプセルでの空腹時経口投与の相対バイオアベイラビリティ (BA) 及び食事の影響を検討した．外国人健康成人 18 例を対象に，カプセル空腹時投与，カプセル食後 (高脂肪食) 投与及び溶液空腹時投与の 3 群 3 期での非盲検クロスオーバー法により，70 mg を単回経口投与した時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を評価した．薬物濃度測定のための採血は投与後 72 時間まで実施し，各期には 7 日間の休薬期間を設けた．薬物動態解析ではモデルに依存しない方法を用いた．

カプセル空腹時，カプセル食後及び溶液空腹時単回経口投与時のリスデキサンフェタミンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に示す．また，分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1.2-2 に示す．

溶液及びカプセルを空腹時に経口投与した場合，リスデキサンフェタミンの血漿中濃度はほぼ同様の推移を示した．分散分析の結果，溶液投与に対するカプセル投与での最高血漿中薬物濃度 (C_{max})，投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-last}}$) 及び投与時から無限大時間までの AUC ($AUC_{0\text{-inf}}$) の幾何平均値の比 (90%信頼区間) はそれぞれ，101.19% (85.25%～120.11%)，93.87% (81.96%～107.52%) 及び 85.52% (75.52%～96.85%) であった．$AUC_{0\text{-inf}}$ の比の 90%信頼区間の下限は，生物学的同等性の判定基準 (80%～125%) の下限を下回ったが，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ では判定基準の範囲に含まれた．

カプセルを高脂肪食摂取後に投与した場合，空腹時投与に比べ，リスデキサンフェタミンの C_{max} が約半分に減少し，最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) は約 1 時間遅延した．分散分析の結果，リスデキサンフェタミンにおける空腹時に対する食後投与時の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は，55.82% (47.03%～66.26%)，93.60% (81.73%～107.21%) 及び 86.66% (76.03%～98.79%) であった．$AUC_{0\text{-}inf}$ の比の 90%信頼区間の下限は，生物学的同等性の判定基準 (80%～125%) の下限を下回ったが，$AUC_{0\text{-}last}$ では判定基準の範囲に含まれた．

図 2.7.1.2-1　カプセル空腹時，カプセル食後及び溶液空腹時単回経口投与における平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差)．18 例/群．
A: カプセル空腹時．B: カプセル食後．C: 溶液空腹時．

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Section 16.1.9.2]

表 2.7.1.2-1　カプセル空腹時，カプセル食後及び溶液空腹時単回経口投与でのリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ

投与群	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
カプセル/空腹時	18	48.0 (23.8)	1.00 (1.00，2.00)	59.47 (24.85)	66.84 (23.61) [b]	0.41 (0.07) [b]
カプセル/食後	18	26.2 (11.9)	2.00 (1.00，3.00)	53.68 (17.72)	58.81 (15.26) [c]	0.63 (0.20) [c]
溶液/空腹時	18	45.6 (17.0)	1.00 (0.50，1.50)	53.07 (16.56)	55.10 (16.97) [d]	0.44 (0.10) [d]

算術平均値 (標準偏差)．$t_{1/2,z}$：終末相消失半減期．
[a] 中央値 (最小値，最大値)．[b] 13 例．[c] 16 例．[d] 17 例．

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Table2.1.10，Table 2.1.11，Table 2.1.12]

表 2.7.1.2-2　リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータの剤形比較及び食事の影響

	パラメータ (18 例)	幾何平均値の比 (%)	比の 90%信頼区間 下限	上限
剤形比較 (カプセル/溶液, 空腹時)	C_{max}	101.19	85.25	120.11
	$AUC_{0\text{-}last}$	93.87	81.96	107.52
	$AUC_{0\text{-}inf}$ [a]	85.52	75.52	96.85
食事の影響 (食後/空腹時, カプセル)	C_{max}	55.82	47.03	66.26
	$AUC_{0\text{-}last}$	93.60	81.73	107.21
	$AUC_{0\text{-}inf}$ [a]	86.66	76.03	98.79

[a] カプセル空腹時，カプセル食後及び溶液空腹時はそれぞれ 13 例，16 例及び 17 例.

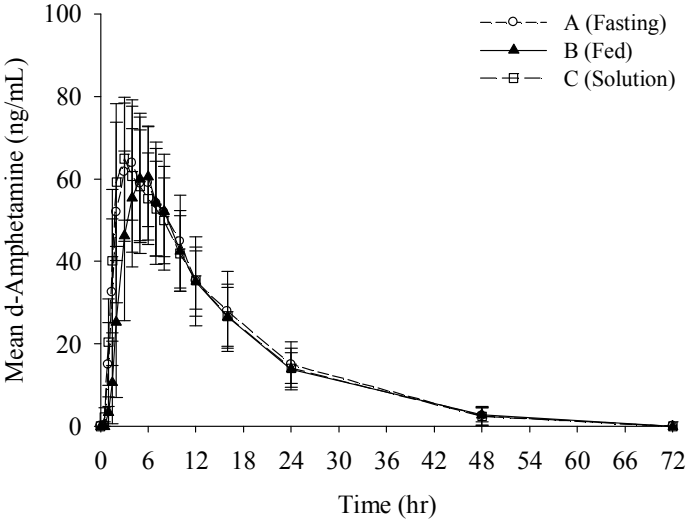
[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Section 16.1.9.2]

カプセル空腹時，カプセル食後及び溶液空腹時の単回経口投与時の *d*-アンフェタミンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-3 に示す．また，分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1.2-4 に示す.

溶液及びカプセルを空腹時に経口投与した場合，*d*-アンフェタミンの血漿中濃度はほぼ同様の推移を示した．分散分析の結果，溶液投与に対する 70 mg カプセル投与での C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は，それぞれ 98.57% (94.08%～103.27%)，101.27% (94.14%～108.94%) 及び 99.40% (94.03%～105.09%) であった．C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準 (80%～125%) の範囲に含まれ，本剤 70 mg カプセルを空腹時投与した時の *d*-アンフェタミンの BA は，溶液を空腹時投与した時と同等であることが示された.

カプセルを高脂肪食摂取後に投与した場合，*d*-アンフェタミンの T_{max} の中央値 は 5.00 時間であるのに対し，空腹時投与では 4.00 時間であった．分散分析の結果，*d*-アンフェタミンにおける空腹時に対する食後投与時の C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は，94.26% (89.97%～98.75%)，97.51% (90.65%～104.90%) 及び 95.93% (90.74%～101.41%) であり，C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準 (80%～125%) の範囲に含まれた．これらの結果から，本剤投与時に，高脂肪食摂取による *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC への影響は認められないことが示された.

図 2.7.1.2-2　カプセル空腹時，カプセル食後及び溶液空腹時単回経口投与における平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差)．18 例/群.
A: カプセル空腹時．B: カプセル食後．C: 溶液空腹時.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Section 16.1.9.2]

表 2.7.1.2-3　カプセル空腹時，カプセル食後及び溶液空腹時単回経口投与での *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

投与群	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
カプセル/空腹時	18	69.3 (14.3)	4.00 (2.00，5.05)	1020 (319.8)	1110 (314.2)	9.69 (1.96)
カプセル/食後	18	65.3 (13.4)	5.00 (2.00，6.00)	972.0 (228.3)	1038 (238.6) [b]	9.59 (1.89) [b]
溶液/空腹時	18	68.4 (14.6)	3.00 (2.00，6.00)	1007 (223.5)	1074 (220.8) [b]	9.37 (2.06) [b]

算術平均値 (標準偏差).
[a] 中央値 (最小値，最大値)．[b] 17 例.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Table2.1.7，2.1.8，2.1.9]

表 2.7.1.2-4　*d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの剤形比較及び食事の影響

	パラメータ (18 例)	幾何平均値の比 (%)	比の 90%信頼区間 下限	上限
剤形比較 (カプセル/溶液, 空腹時)	C_{max}	98.57	94.08	103.27
	$AUC_{0\text{-last}}$	101.27	94.14	108.94
	$AUC_{0\text{-inf}}$ [a]	99.40	94.03	105.09
食事の影響 (食後/空腹時, カプセル)	C_{max}	94.26	89.97	98.75
	$AUC_{0\text{-last}}$	97.51	90.65	104.90
	$AUC_{0\text{-inf}}$ [a]	95.93	90.74	101.41

[a] カプセル食後及び溶液空腹時は，それぞれ 17 例.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 Section 16.1.9.2]

2.7.1.2.2 オレンジジュースとソフトフードの影響検討試験 (SPD489-123)

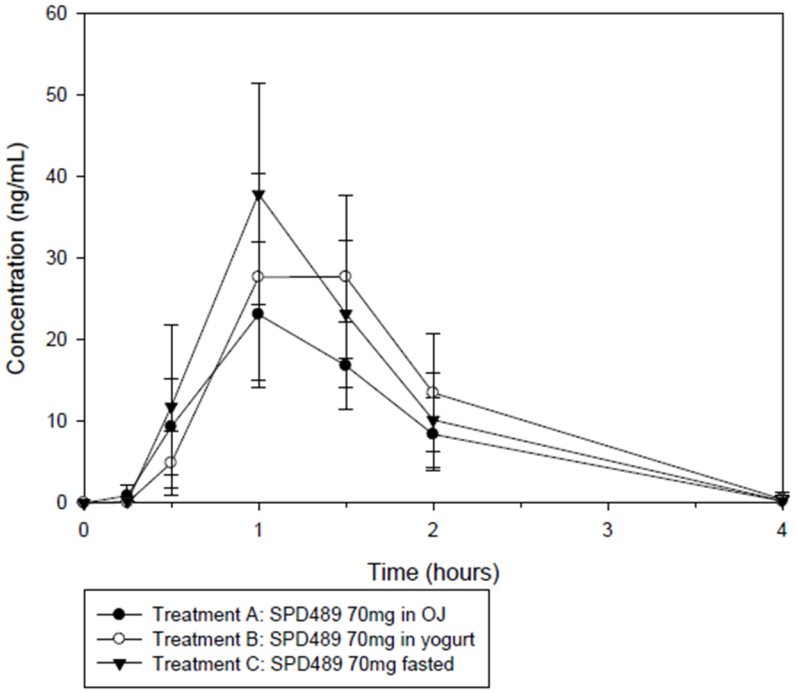
[添付資料 5.3.1.1-02]

本剤のカプセル内容物 (70 mg カプセル × 1) をオレンジジュース又はソフトフード (ヨーグルト) に混ぜて投与した時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に及ぼす影響を検討した．外国人健康成人 30 例を対象に，非盲検クロスオーバー法により，オレンジジュース混合時，ヨーグルト混合時及びカプセル空腹時の 3 つの条件で，70 mg を単回経口投与した時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を評価した．薬物濃度測定のための採血は投与後 96 時間まで実施し，各期には 7 日間の休薬期間を設けた．薬物動態解析ではモデルに依存しない方法を用いた．

オレンジジュース混合時，ヨーグルト混合時及びカプセル空腹時に単回経口投与した時のリスデキサンフェタミンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に示す．また，分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1.2-6 に示す．

オレンジジュース混合時，ヨーグルト混合時及びカプセル空腹時に単回経口投与した場合のリスデキサンフェタミン血漿中濃度推移は，オレンジジュース混合時でわずかに低いものの概ね同様の推移を示した．分散分析の結果，カプセル空腹時に対するオレンジジュース混合時のリスデキサンフェタミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は，0.641 (0.582～0.707)，0.708 (0.655～0.766) 及び 0.716 (0.647～0.792) であり，比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) の範囲を下回った．また，カプセル空腹時に対するヨーグルト混合時の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は，0.828 (0.752～0.912)，0.918 (0.849～0.992) 及び 1.000 (0.896～1.116) であった．C_{max} の比の 90%信頼区間の下限は，生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) の下限を下回ったが，AUC は判定基準の範囲に含まれた．一方，T_{max} はどの投与条件でもほぼ同様の値であった．

図 2.7.1.2-3　オレンジジュース混合時，ヨーグルト混合時及びカプセル空腹時単回投与における平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差)．30 例/群．SPD489 = 本剤 (S-877489)．OJ = オレンジジュース．

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Figure 3]

表 2.7.1.2-5　オレンジジュース混合時，ヨーグルト混合時及びカプセル空腹時単回投与でのリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ

投与群	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)
オレンジジュース混合時	30	24.5 (7.48)	1 (1，2)	27 (7.8)	33.3 (9.7) [b]	0.54 (0.16) [b]	2334.63 (894) [b]
ヨーグルト混合時	30	32.2 (11.46)	1.5 (1，1.5)	36 (14.2)	46.4 (15.4) [c]	0.57 (0.15) [c]	1650.07 (472.24) [c]
カプセル空腹時	30	38.54 (13.07)	1 (1，2)	38.3 (12.3)	43.8 (15) [d]	0.52 (0.22) [d]	1770.23 (568.51) [d]

算術平均値 (標準偏差).

[a] 中央値 (最小値，最大値)．[b] 22 例．[c] 17 例．　[d] 24 例.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table2.1.3]

表 2.7.1.2-6　リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータのオレンジジュース及びヨーグルト混合投与による影響

	パラメータ (30 例)	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
オレンジジュース混合時/カプセル空腹時	C_{max}	0.641	0.582	0.707
	$AUC_{0\text{-last}}$	0.708	0.655	0.766
	$AUC_{0\text{-inf}}$[a]	0.716	0.647	0.792
ヨーグルト混合時/カプセル空腹時	C_{max}	0.828	0.752	0.912
	$AUC_{0\text{-last}}$	0.918	0.849	0.992
	$AUC_{0\text{-inf}}$[a]	1.000	0.896	1.116

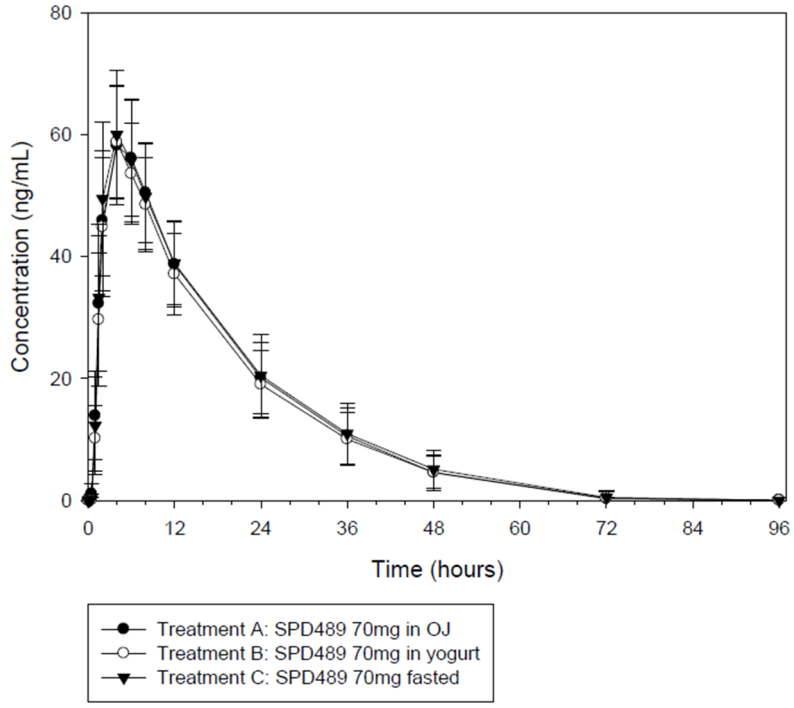
[a] オレンジジュース混合時，ヨーグルト混合時及びカプセル空腹時はそれぞれ 22 例，17 例及び 24 例.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 8]

オレンジジュース混合時，ヨーグルト混合時及びカプセル空腹時に単回経口投与した時の *d*-アンフェタミンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-4 に，薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-7 に示す．また，分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1.2-8 に示す.

オレンジジュース混合時，ヨーグルト混合時及びカプセル空腹時単回経口投与した場合の *d*-アンフェタミン血漿中濃度推移は，ほぼ同様の推移を示した．分散分析の結果，カプセル空腹時に対するオレンジジュース混合時の *d*-アンフェタミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は，0.971 (0.945～0.998)，0.970 (0.937～1.004) 及び 0.986 (0.955～1.019) であった．また，カプセル空腹時に対するヨーグルト混合時の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ では，0.970 (0.944～0.997)，0.944 (0.912～0.977) 及び 0.945 (0.915～0.976) であり，両投与条件において，C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) の範囲に含まれた．また，T_{max} はどの投与条件でもほぼ同様の値であった.

図 2.7.1.2-4　オレンジジュース混合時，ヨーグルト混合時及びカプセル空腹時単回投与における平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差)．30 例/群．SPD489 = 本剤 (S-877489)．OJ = オレンジジュース．

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Figure 7]

表 2.7.1.2-7　オレンジジュース混合時，ヨーグルト混合時及びカプセル空腹時単回投与での *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

投与群	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
オレンジジュース混合時	30	59.11 (9.47)	4 (4，8)	1140.9 (274.1)	1230.9 (291.7)	11.61 (2.41)
ヨーグルト混合時	30	59.02 (9.28)	4 (4，6)	1110.1 (252.9)	1180.4 (275.6)	11.72 (2.2)
カプセル空腹時	30	61.01 (10.81)	4 (2，6)	1180.2 (295.1)	1252.4 (315.3)	11.57 (2.15)

算術平均値 (標準偏差).

[a] 中央値 (最小値，最大値).

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table2.1.4]

表 2.7.1.2-8　*d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータのオレンジジュース及びヨーグルト混合投与の影響

	パラメータ (30 例)	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
オレンジジュース混合時/カプセル空腹時	C_{max}	0.971	0.945	0.998
	$AUC_{0\text{-last}}$	0.970	0.937	1.004
	$AUC_{0\text{-inf}}$	0.986	0.955	1.019
ヨーグルト混合時/カプセル空腹時	C_{max}	0.970	0.944	0.997
	$AUC_{0\text{-last}}$	0.944	0.912	0.977
	$AUC_{0\text{-inf}}$	0.945	0.915	0.976

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 10]

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 含量が異なる製剤間のバイオアベイラビリティ比較又は生物学的同等性

適応となる小児 ADHD 患者での有効性及び安全性を評価した国内臨床試験 (A3221，A3222 及び A3223) では，30 mg，50 mg 及び 70 mg カプセルを，国内長期試験 (A3231) では，20 mg，30 mg，50 mg 及び 70 mg カプセルを使用した．また，健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) では，20 mg，50 mg 及び 70 mg カプセルを使用した．なお，国内市販予定製剤はこれらと同一製剤の 20 mg 及び 30 mg カプセルである．20 mg 及び 30 mg カプセル並びに 50 mg 及び 70 mg カプセルは，それぞれ[redacted]含量違いの製剤 [「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(以降，後発医薬品ガイドラインと称する) (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) の別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(以降，含量違いのガイドラインと称する) に基づく[redacted]] であり，含量違いのガイドラインに基づき，[redacted] を用いた溶出試験により生物学的同等性を評価した結果，含量違いのガイドライン第 5 章の基準に適合し，[redacted]において溶出挙動が同等と判定され，20 mg カプセルと 30 mg カプセルの間，並びに 50 mg カプセルと 70 mg カプセルの間は共に，生物学的に同等であると判定した [2.3.P.2.2 項参照]．また，50 mg 及び 70 mg カプセルに対し 20 mg 及び 30 mg カプセルの[redacted]に該当するが，後発医薬品ガイドライン第 3 章 A.V 項に記載の溶出試験条件に類似した 5 つの試験条件で溶出試験を実施した結果，30 mg，50 mg 及び 70 mg カプセルは，含量違いのガイドライン第 5 章の基準に適合し，各試験液において溶出挙動が同等であると判断した．前述の通り，20 mg 及び 30 mg カプセル ([redacted]) の溶出挙動は[redacted]において同等であることから，20 mg 及び 30 mg カプセルを含めた全ての製剤間の溶出挙動は同等であると判断した [2.3.P.2.2 項参照]．本薬は，水又は pH 1～8 の水溶液で 790 mg/mL 以上溶解することから，溶解度は高いことが示されている [2.3.S.3.1 参照]．*In vitro* 膜透過性は低いものの [2.6.4.3.2.1 項参照] ，本薬は主に小腸のプロトン共輸送型ペプチドトランスポーターを介して吸収されることが示されており [2.6.4.3.2.1 項参照]，マスバランス試験 (NRP104.106 試験) において，^{14}C 標識した本薬 70 mg を空腹時単回投与した時の投与後 120 時間までの放射能の尿中への回収率は 96%程度であることから [2.7.2.2.2.2 項参照]，本剤経口投与後，リスデキサンフェタミンはほぼ完全に経口吸収されると考えられる．以上より，本薬は

高溶解性かつ高膜透過性とみなすことができると考えられる.

2.7.1.3.1.1 リスデキサンフェタミン

健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) において，日本人及び白人健康成人を対象に本剤 20 mg, 50 mg 及び 70 mg カプセルを漸増反復経口投与した時の未変化体であるリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び投与時から投与間隔時間 τ (24 時間) における AUC ($AUC_{0-\tau}$) の用量比例性について，パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した．その結果，リスデキサンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はやや用量比以上の増加を示した [2.7.2.2.2.1 項参照]．さらにこれらのパラメータについて投与量補正し, 分散分析により含量が異なるカプセル間での BA の比較を行った．20 mg 及び 70 mg カプセル投与時のリスデキサンフェタミンの C_{max} あるいは $AUC_{0-\tau}$ を投与量 50 mg に比例換算し，50 mg カプセル投与時と比較した結果を表 2.7.1.3-1 に示す．その結果，20 mg カプセル投与時の 50 mg カプセル投与時に対するリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は，生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の下限を下回った．また，70 mg カプセル投与時の 50 mg カプセル投与時に対する幾何平均値の比の 90%信頼区間については，白人では両パラメータ共に上限が判定基準の上限を上回り，日本人では，C_{max} は 90%信頼区間の下限が判定基準の下限を下回ったが，$AUC_{0-\tau}$ は判定基準の範囲内であった.

表 2.7.1.3-1　20 mg, 50 mg 及び 70 mg カプセル空腹時反復投与でのリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ比較 (健康成人)

民族		パラメータ	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間	
				下限	上限
日本人 20 mg (N=11) 50 mg (N=11) 70 mg (N=10)	20 mg カプセル/ 50 mg カプセル	C_{max}	0.6587	0.5167	0.8397
		$AUC_{0-\tau}$ [a]	0.5025	0.4153	0.6080
	70 mg カプセル/ 50 mg カプセル	C_{max}	0.9393	0.7311	1.2068
		$AUC_{0-\tau}$	1.0860	0.9676	1.2188
白人 20 mg (N=14) 50 mg (N=12) 70 mg (N=11)	20 mg カプセル/ 50 mg カプセル	C_{max}	0.6527	0.5656	0.7532
		$AUC_{0-\tau}$ [b]	0.6001	0.5089	0.7076
	70 mg カプセル/ 50 mg カプセル	C_{max}	1.3834	1.1920	1.6055
		$AUC_{0-\tau}$	1.2129	1.0553	1.3942

$AUC_{0-\tau}$ は定量可能な濃度が 4 点以上ある場合のみ算出した. [a] 20 mg カプセルは 3 例. [b] 20 mg カプセルは 8 例.
[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Listing 5.31，5.32，5.33，5.34，5.35，5.36]

児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103) において, 外国人児童 ADHD 患者を対象に 30 mg，50 mg 及び 70 mg カプセルを空腹時単回経口投与した時の C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} の用量比例性について，パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した結果，リスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC はやや用量比以上の増加を示した [2.7.2.2.3.5 項参照]. さらにこれらのパラメータについて投与量補正し，分散分析により含量が異なるカプセル間での BA の比較を行った．30 mg 及び 70 mg カプセル投与時のリスデキサンフェタミンの C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} を投与量 50 mg に比例換算し，50 mg カプセル投与時と比較した結果を表

2.7.1.3-2 に示す. 30 mg カプセル投与時の 50 mg カプセル投与時に対するリスデキサンフェタミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は，生物学的同等性の判定基準 (80%~125%) の下限を下回った．また，70 mg カプセル投与時の 50 mg カプセル投与時に対するこれらのパラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は，生物学的同等性の判定基準の上限を上回った.

表 2.7.1.3-2　30 mg, 50 mg 及び 70 mg カプセル空腹時単回投与でのリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ比較 (外国人児童 ADHD 患者)

	パラメータ	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
30 mg カプセル (N=16)/ 50 mg カプセル (N=17)	C_{max}	84.31	69.57	102.17
	$AUC_{0\text{-}last}$	74.83	65.60	85.36
	$AUC_{0\text{-}inf}$	78.55	69.16	89.23
70 mg カプセル (N=17)/ 50 mg カプセル (N=17)	C_{max}	141.71	117.55	170.84
	$AUC_{0\text{-}last}$	132.96	116.97	151.12
	$AUC_{0\text{-}inf}$	130.27	115.08	147.45

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 9]

以上 2 試験の結果より，リスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC はやや用量比以上の増加を示し，投与量補正した C_{max} あるいは AUC の各製剤間での比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準を満たさなかった．リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) の変動係数は大きく [外国人児童 ADHD 患者 C_{max}，27.27～44.91%；AUC ($AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$)，32.76～46.80%：日本人健康成人 C_{max}，27.7～42.2%；$AUC_{0\text{-}\tau}$，25.5～35.0%：白人健康成人 C_{max}，33.4～45.4%；$AUC_{0\text{-}\tau}$，35.8～40.0%]，リスデキサンフェタミンは吸収後速やかに *d*-アンフェタミンに加水分解され，血漿中からの $t_{1/2,z}$ が約 0.40～0.51 時間 (日本人健康成人での結果) と短いことから [2.7.2.2.2.1 項参照]，実施された採血時点では薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) が適切に推定されていないことが理由の一つとして推察される.

2.7.1.3.1.2 *d*-アンフェタミン

健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) において，日本人及び白人健康成人を対象に本剤 20 mg, 50 mg 及び 70 mg カプセルを漸増反復経口投与した時の活性体である *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の用量比例性について, パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した結果，*d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は用量に比例して増加することが示された [2.7.2.2.2.1 項参照]．さらにこれらのパラメータについて投与量補正し，分散分析により含量が異なるカプセル間での BA の比較を行った．20 mg 及び 70 mg カプセル投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max} あるいは $AUC_{0\text{-}\tau}$ を投与量 50 mg に比例換算し，50 mg カプセル投与時と比較した結果を表 2.7.1.3-3 に示す．その結果， *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，日本人及び白人健康成人共に，いずれの用量間でも生物学的同等性の判定基準の範囲に含まれた.

表 2.7.1.3-3　20 mg, 50 mg 及び 70 mg カプセル空腹時反復投与での *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ比較 (健康成人)

民族		パラメータ	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間 下限	比の 90%信頼区間 上限
日本人 20 mg (N=11) 50 mg (N=11) 70 mg (N=10)	20 mg カプセル/ 50 mg カプセル	C_{max}	0.9741	0.9268	1.0238
		$AUC_{0-\tau}$	0.9350	0.8998	0.9716
	70 mg カプセル/ 50 mg カプセル	C_{max}	0.9978	0.9477	1.0506
		$AUC_{0-\tau}$	1.0226	0.9827	1.0641
白人 20 mg (N=14) 50 mg (N=12) 70 mg (N=11)	20 mg カプセル/ 50 mg カプセル	C_{max}	0.9210	0.8806	0.9631
		$AUC_{0-\tau}$	0.9282	0.8900	0.9681
	70 mg カプセル/ 50 mg カプセル	C_{max}	1.0266	0.9800	1.0753
		$AUC_{0-\tau}$	1.0655	1.0200	1.1130

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Listing 5.41，5.42，5.43，5.44，5.45，5.46]

児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103) において, 外国人児童 ADHD 患者を対象に 30 mg カプセル，50 mg カプセル及び 70 mg カプセルを空腹時単回投与した時の C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} の用量比例性について, パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した結果，C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加することが示された [2.7.2.2.3.5 項参照]．さらにこれらのパラメータについて投与量補正し，分散分析により含量が異なるカプセル間での BA の比較を行った．30 mg 及び 70 mg カプセル投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} を投与量 50 mg に比例換算し，50 mg カプセル投与時と比較した結果を表 2.7.1.3-4 に示す．50 mg カプセル投与時に対する 30 mg カプセル投与時の幾何平均値の比について，AUC_{0-last} では 90%信頼区間の下限が生物学的同等性の判定基準の下限を下回ったものの，C_{max} 及び AUC_{0-inf} については生物学的同等性の判定基準を満たした. 50 mg カプセル投与時に対する 70 mg カプセル投与時では，C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} のいずれのパラメータについても，生物学的同等性の判定基準を満たした．なお，30 mg カプセル投与時の 50 mg カプセル投与時に対する *d*-アンフェタミンの AUC_{0-last} の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限についてのみ判定基準の下限を下回った理由は，30 mg 投与時では血漿中濃度が低いために投与後定量可能な時間が短く (最終濃度測定時点である投与後 48 時間で血漿中濃度が定量可能であった被験者数は, 30 mg 投与では 5/17 例，50 mg 及び 70 mg 投与時ではそれぞれ 14/17 例及び 15/17 例)，AUC_{0-last} が過小評価されているためと考えられる [2.7.2.2.3.5 項参照].

表 2.7.1.3-4　30 mg, 50 mg 及び 70 mg カプセル空腹時単回投与での *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ比較 (外国人児童 ADHD 患者)

	パラメータ	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
30 mg カプセル (N=16)/ 50 mg カプセル (N=17)	C_{max}	95.25	90.56	100.17
	$AUC_{0\text{-last}}$	85.66	79.12	92.74
	$AUC_{0\text{-inf}}$	93.28	87.36	99.60
70 mg カプセル (N=17)/ 50 mg カプセル (N=17)	C_{max}	102.36	97.46	107.51
	$AUC_{0\text{-last}}$	102.42	94.80	110.65
	$AUC_{0\text{-inf}}$	101.62	95.34	108.31

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 5]

以上 2 試験の結果から，本剤 20 mg，30 mg，50 mg 及び 70 mg の各用量のカプセル投与時における活性体である *d*-アンフェタミンの薬物曝露 (C_{max} 及び AUC) は，同等であると考えられる．

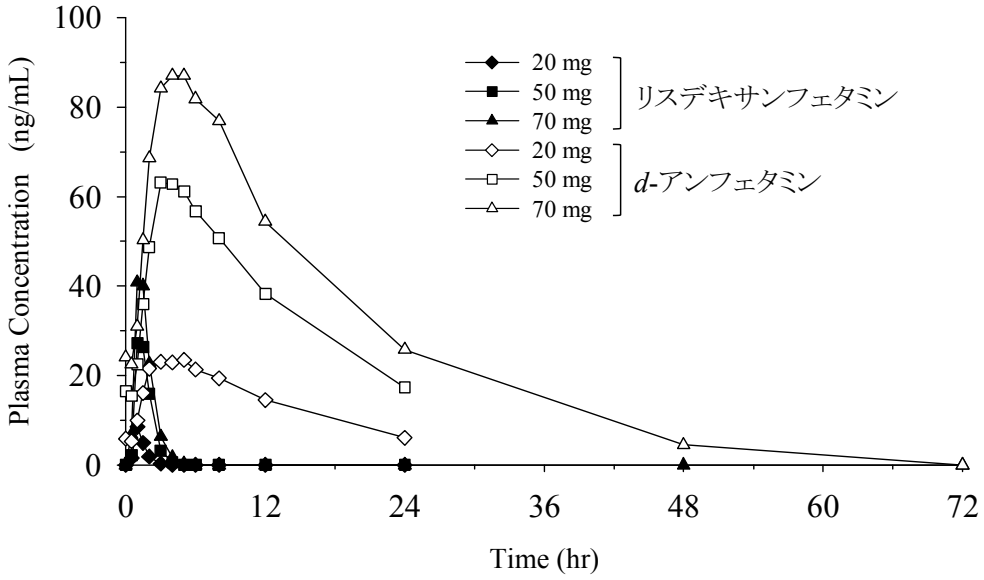
本薬はプロドラッグであり，リスデキサンフェタミンは活性を示さず [2.6.2.2.1，2.6.2.3.1 項参照]，吸収後速やかに *d*-アンフェタミンに加水分解される．リスデキサンフェタミンの曝露は活性体である *d*-アンフェタミンに比して極めて低く (図 2.7.1.3-1)，また，リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータの変動係数は大きく，適切に薬物動態パラメータが推定されなかったと考えられる [2.7.2.2.2.1，2.7.2.2.3.5 項参照]．したがって，本剤投与時の BA の評価としては，活性体である *d*-アンフェタミンが本薬の吸収量をより正確に反映していると考えられる．

2.7.1.3.1.3 本剤の生物学的同等性評価

[redacted] (20 mg 及び 30 mg カプセル間，並びに 50 mg 及び 70 mg カプセル間) は溶出試験により生物学的同等性が確認されており，[redacted] (20 mg もしくは 30 mg と 50 mg もしくは 70 mg カプセル間) においても本薬の溶出挙動が同等であると考えられる．また，各用量のカプセル投与時における *d*-アンフェタミンの薬物曝露は同等とみなせる [2.7.1.3.1.2 項参照]．

国内長期試験 (A3231) において 50 mg 及び 70 mg カプセルを投与している患者に対し，20 mg 及び 30 mg カプセルを組み合わせた投与に切り替え，切り替え前後での有効性及び安全性の評価を行った結果，製剤の切り替え前後の有効性に差はみられず，切り替え後の安全性にも問題はなかったことから，20 mg カプセル及び 30 mg カプセルの組み合わせは 50 mg カプセル及び 70 mg カプセルと，有効性及び安全性に差がないと考えられた [2.7.3.2.4, 2.7.4.2.1.2 (5) 項参照]．また，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度においても，20 mg カプセル及び 30 mg カプセルの組み合わせ投与と，50 mg カプセル及び 70 mg カプセル投与において明確な差は認められなかった [2.7.2.2.3.4 項参照]．

図 2.7.1.3-1　日本人健康成人における反復経口投与後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推移



算術平均値．11 例/20 mg 群及び 50 mg 群．10 例/70 mg 群．

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 2.1.2，2.1.5]

2.7.1.3.2 食事の影響

外国人健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験 (NRP104.102) において，70 mg カプセルを空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したところ，リスデキサンフェタミンにおいては，C_{max} は空腹時と比べて食後では約半分に減少したものの AUC に影響は認められなかった．一方，活性体である *d*-アンフェタミンの T_{max} は空腹時と比較して食後投与時に約 1 時間遅延したものの，C_{max} 及び AUC は食事による影響を受けないことが示された．これらの結果から，本剤投与時において，食事 (高脂肪食) 摂取による臨床的に意味のある薬物動態への影響はないと判断した．

外国人健康成人を対象としたオレンジジュースとソフトフードの影響検討試験 (SPD489-123) において，本剤カプセルの内容物をオレンジジュースあるいはヨーグルトに混合し単回投与した時，オレンジジュース混合投与時のリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC，並びにヨーグルト混合投与時の C_{max} において，70 mg カプセル空腹時投与に比べわずかに減少が認められたものの，両投与条件共に，活性体である *d*-アンフェタミンの薬物動態に影響は認められなかった．これらの結果より，オレンジジュースあるいはヨーグルトに混合して服薬することによる臨床的に意味のある薬物動態への影響はないと考えられる．

また，日本国内で実施した小児 ADHD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験 (A3221, A3222, A3223 及び A3231) では，本剤は食事条件を制限しない投与条件で，有効性及び安全性の評価を行った．

以上より，本剤投与における食事の制限は必要ないと判断した．

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 ヒト血漿中のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ (1)

Test Site	Sumika Chemical Analysis Services, Ltd.			
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K)			
Study Number Supported	A3221, A3222, A3231, A3223			
Analyte	Lisdexamfetamine		*d*-Amphetamine	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00		2.00	
Calibration Curve Range (ng/mL)	1.00 to 100		2.00 to 200	
QC Levels[a] (ng/mL)	1.00	2.00, 20.0, 80.0	2.00	4.00, 40.0, 160
Within-run Precision (%CV)	8.0	3.8 to 6.2	6.6	3.4 to 7.0
Within-run Accuracy (%Bias)	5.6	−7.3 to 5.6	−0.8	−7.2 to -0.8
Between-run Precision (%CV)	1.6 to 8.0	1.3 to 7.9	3.4 to 6.6	1.6 to 7.0
Between-run Accuracy (%Bias)	2.6 to 10.8	−7.3 to 3.5	−0.8 to 10.7	0.8 to -7.2
Dilution Factor	10		10	
Within-run Precision (%CV)	2.4		1.1	
Within-run Accuracy (%Bias)	2.2		3.2	
Stability in Plasma	Stable after 5 freeze-thaw cycles at −70°C, at least 113 days at −70°C, at least 471 days at −20°C, and at least 24 hours at room temperature			
Study Number	S-877489-CF-001-L, A3832-SPD489			
Location in CTD	5.3.1.4-01			

a: Quality Control Levels

表 2.7.1.4-2 ヒト血漿中のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ (2)

Test Site	CEDERA Corporation			
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K)			
Study Number Supported	NRP104.102, NRP104.106			
Analyte	Lisdexamfetamine		*d*-Amphetamine	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00		2.00	
Calibration Curve Range (ng/mL)	1.00 to 100		2.00 to 200	
QC Levels[a] (ng/mL)	1.00	3.00, 20.0, 80.0	2.00	6.00, 40.0, 160
Within-run Precision (%CV)	6.2 to 9.5	3.2 to 13.1	2.0 to 21.0*	1.6 to 6.1
Within-run Accuracy (%Bias)	1.0 to 18.0	−4.4 to 12.3	−8.5 to 7.0	−5.5 to 4.3
Between-run Precision (%CV)	9.9	4.4 to 8.7	14.7	3.1 to 5.8
Between-run Accuracy (%Bias)	9.0	−1.6 to 5.3	1.5	0.0 to 0.5
Dilution Factor	10		10	
Within-run Precision (%CV)	4.7		2.7	
Within-run Accuracy (%Bias)	8.2		0.0	
Stability in Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −70°C, at least 113 days at −70°C, at least 471 days at −20°C, and at least 24 hours at room temperature			
Study Number	DCN 11-711-V1			
Location in CTD	5.3.1.4-02			

a: Quality Control Levels

*Between-run Precision (%CV) at 1.00 ng/mL (LLOQ) for *d*-Amphetamine was outside of acceptance criteria at 21.0%. However, the LLOQ within-run Precision (%CV) and at least two-thirds of the overall LLOQ between-run data (4 analytical run) met acceptance criteria.

表 2.7.1.4-3 ヒト血漿中のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ (3)

Test Site	QPS, LLC			
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K)			
Study Number Supported	SPD489-120, SPD489-121			
Analyte	Lisdexamfetamine		*d*-Amphetamine	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00		2.00	
Calibration Curve Range (ng/mL)	1.00 to 100		2.00 to 200	
QC Levels[a] (ng/mL)	1.00	3.00, 20, 80, 100	2.00	6.00, 40.0, 160, 200
Within-run Precision (%CV)	6.9 to 11.5	1.9 to 10.9	4.6 to 6.2	0.6 to 3.3
Within-run Accuracy (%Bias)	−1.0 to 4.0	−4.4 to 3.3	−0.5 to 9.0	−0.9 to 7.0
Between-run Precision (%CV)	7.9	2.9 to 6.7	6.2	1.5 to 2.7
Between-run Accuracy (%Bias)	1.0	−2.1 to 0.3	4.5	1.1 to 5.9
Dilution Factor	10		10	
Within-run Precision (%CV)	3.4		1.0	
Within-run Accuracy (%Bias)	5.1		0.8	
Stability in Plasma	Stable after 5 freeze-thaw cycles at −70°C, at least 113 days at −70°C, at least 471 days at −20°C, and at least 22 hours at room temperature			
Study Number	A3832M-SPD489			
Location in CTD	5.3.1.4-03			

a: Quality Control Levels

表 2.7.1.4-4 ヒト透析液中のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	QPS, LLC			
Matrix	dialysate			
Study Number Supported	SPD489-120			
Analyte	Lisdexamfetamine		*d*-Amphetamine	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.05		0.1	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.05 to 10		0.1 to 20	
QC Levels[a] (ng/mL)	0.05	0.15, 1, 8, 10	0.1	0.3, 3, 16, 20
Within-run Precision (%CV)	4.6 to 6.6	1.5 to 5.3	3.7 to 4.8	1.0 to 2.6
Within-run Accuracy (%Bias)	−2.4 to 5.4	−6.1 to 11.0	4.0 to 11.0	−8.0 to 8.3
Between-run Precision (%CV)	6.3	3.7 to 5.7	4.7	1.9 to 3.3
Between-run Accuracy (%Bias)	1.4	-2.6 to 6.0	7.0	−6.0 to 6.7
Dilution Factor	20		20	
Within-run Precision (%CV)	2.6		3.1	
Within-run Accuracy (%Bias)	−5.2		−2.0	
Stability in Plasma	Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20 and −70°C, at least 41 days at −20°C and −70°, and at least 24 hours at room temperature			
Study Number	A5125M-SPD489			
Location in CTD	5.3.1.4-04			

a: Quality Control Levels

表 2.7.1.4-5　生物薬剤学試験一覧表 (リスデキサンフェタミンの薬物動態)

試験番号 (試験国)	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 [ロット番号]	被験者数 年齢 [平均, 範囲]	投与量 投与群	リスデキサンフェタミンの薬物動態学的パラメータ 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
NRP104.102 (米国)	70 mg カプセルと溶液の比較及び 70 mg カプセルの食事の影響の検討	非盲検, 無作為化, 3 期クロスオーバー	70 mg カプセル 空腹時, 70 mg カプセル 食後, 70 mg 溶液 空腹時 [70 mg カプセル (3040830)]	18 例 [31.6, 18.0 - 46.0]	70 mg カプセル 空腹時	48.0 (23.8)	1.00 (1.00, 2.00)	66.84 (23.61)	0.41 (0.07)	-	5.3.1.1-01
					70 mg カプセル 食後	26.2 (11.9)	2.00 (1.00, 3.00)	58.81 (15.26)	0.63 (0.20)	-	
					70 mg 溶液 空腹時	45.6 (17.0)	1.00 (0.50, 1.50)	55.10 (16.97)	0.44 (0.10)	-	
SPD489-123 (米国)	70 mg カプセルを単独服用時, オレンジジュースに混合服用時及びヨーグルトに混合服用時の薬物動態の比較	非盲検, 無作為化, 3 期クロスオーバー	70 mg カプセル +オレンジジュース混合時, 70 mg カプセル +ヨーグルト混合時, 70 mg カプセル 空腹時 [70 mg カプセル (PR130505)]	30 例 [40.0, 18- 53]	70 mg オレンジジュース混合時	24.5 (7.48)	1 (1, 2)	33.3 (9.7)	0.54 (0.16)	2334.63 (894)	5.3.1.1-02
					70 mg ヨーグルト混合時	32.2 (11.46)	1.5 (1, 1.5)	46.4 (15.4)	0.57 (0.15)	1650.07 (472.24)	
					70 mg カプセル空腹時	38.54 (13.07)	1 (1, 2)	43.8 (15)	0.52 (0.22)	1770.23 (568.51)	

[a] T_{max} は中央値（最小値，最大値）.

表 2.7.1.4-6　生物薬剤学試験一覧表 (*d*-アンフェタミンの薬物動態)

試験番号 (試験国)	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 [ロット番号]	被験者数 年齢 [平均, 範囲]	投与量 投与群	*d*-アンフェタミンの薬物動態学的パラメータ 算術平均 (標準偏差) [a]					試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
NRP104.102 (米国)	70 mg カプセルと溶液の比較及び70 mg カプセルの食事の影響の検討	非盲検, 無作為化, 3期クロスオーバー	70 mg カプセル 空腹時, 70 mg カプセル 食後, 70 mg 溶液 空腹時 [70 mg カプセル (3040830)]	18 例 [31.6, 18.0 – 46.0]	70 mg カプセル 空腹時	69.3 (14.3)	4.00 (2.00, 5.05)	1110 (314.2)	9.69 (1.96)	-	5.3.1.1-01
					70 mg カプセル 食後	65.3 (13.4)	5.00 (2.00, 6.00)	1038 (238.6)	9.59 (1.89)	-	
					70 mg 溶液 空腹時	68.4 (14.6)	3.00 (2.00, 6.00)	1074 (220.8)	9.37 (2.06)	-	
SPD489-123 (米国)	70 mg カプセルを単独服用時, オレンジジュースに混合服用時及びヨーグルトに混合服用時の薬物動態の比較	非盲検, 無作為化, 3期クロスオーバー	70 mg カプセル +オレンジジュース混合時, 70 mg カプセル +ヨーグルト混合時, 70 mg カプセル 空腹時[70 mg カプセル (PR130505)]	30 例 [40.0, 18- 53]	70 mg オレンジジュース混合時	59.11 (9.47)	4 (4, 8)	1230.9 (291.7)	11.61 (2.41)	59.86 (13.86)	5.3.1.1-02
					70 mg ヨーグルト混合時	59.02 (9.28)	4 (4, 6)	1180.4 (275.6)	11.72 (2.2)	62.65 (15.86)	
					70 mg カプセル空腹時	61.01 (10.81)	4 (2, 6)	1252.4 (315.3)	11.57 (2.15)	59.26 (14.52)	

[a] T_{max} は中央値（最小値, 最大値）.

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)

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験 7
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1.3 臨床薬理特性に関する概括 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験 13
2.7.2.2.2 健康成人における薬物動態試験 15
2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) 15
2.7.2.2.2.2 マスバランス試験 (NRP104.106) 26
2.7.2.2.3 患者集団における薬物動態試験 27
2.7.2.2.3.1 国内探索試験 (A3221) 27
2.7.2.2.3.2 国内継続長期試験 (A3222) 28
2.7.2.2.3.3 国内プラセボ対照試験 (A3223) 28
2.7.2.2.3.4 国内長期試験 (A3231) 28
2.7.2.2.3.5 児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103) 30
2.7.2.2.3.6 海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201) 33
2.7.2.2.4 特殊集団における薬物動態 34
2.7.2.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120) 34
2.7.2.2.5 薬物相互作用試験 41
2.7.2.2.5.1 オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (SPD489-113) 41
2.7.2.2.5.2 グアンファシンとの薬物相互作用試験 (SPD503-115) 44
2.7.2.2.5.3 ベンラファキシンとの薬物相互作用試験 (SPD489-117) 48
2.7.2.2.5.4 カクテル基質との薬物相互作用試験 (SPD489-122) 58
2.7.2.2.6 薬力学を検討した試験 60
2.7.2.2.6.1 薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A01) 60
2.7.2.2.6.2 薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A02) 63
2.7.2.2.6.3 薬物嗜好性試験 (NRP104.A03) 66
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 68
2.7.2.3.1 小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析 68
2.7.2.3.2 小児 ADHD 患者での AUC と薬効指標との関係 72
2.7.2.3.3 薬物動態 75
2.7.2.3.3.1 吸収 75
2.7.2.3.3.2 分布 76
2.7.2.3.3.3 代謝と排泄 76
2.7.2.3.3.4 用量依存性 78

2.7.2.3.4 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討 80
2.7.2.3.4.1 体重 80
2.7.2.3.4.2 年齢 80
2.7.2.3.4.3 性差 81
2.7.2.3.4.4 肝機能 81
2.7.2.3.4.5 腎機能 82
2.7.2.3.4.6 民族差 82
2.7.2.3.5 薬物相互作用 86
2.7.2.3.5.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響 86
2.7.2.3.5.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響 87
2.7.2.3.5.3 臨床併用される薬物との相互作用 87
2.7.2.3.6 薬力学作用 88
2.7.2.3.6.1 薬物嗜好性 88
2.7.2.4 特別な試験 88
2.7.2.4.1 心電図への影響 88
2.7.2.5 付録 91

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
ADHD RS-IV	attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV	ADHD 評価スケール
ARCI	Addiction Research Center Inventory	—
AS	Amphetamine Scale	—
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-12}	AUC from time zero to 12 hours post dose	投与時から投与 12 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	AUC from time zero to 24 hours post dose	投与時から投与 24 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	AUC extrapolated from time zero to infinity	投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last}	AUC from time zero to the time point of the last quantifiable plasma concentration after dosing	投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	AUC over the dosing interval τ	投与時から投与間隔時間 τ までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BG	Benzedrine Group	—
BMI	Body mass index	—
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DRQO	Drug Rating Questionnaire-Observer	—
DRQS	Drug Rating Questionnaire-Subject	—
DSM-IV-TR	diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition – text revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全

略号	英語	日本語
Feu_{total}	cumulative fraction of dose excreted in urine	累積尿中排泄率
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ISR	Incurred samples reanalysis	—
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
LC/MS/MS	liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LSD	Lysergic Acid Diethylamide	—
MATE	multidrug and toxin extrusion	—
MBG	Morphine-Benzedrine Group	—
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	—
NA	not available	不適用
NC	not calculate	算出不能
NRP104	—	Shire 社でのビバンセの治験薬コード
NTCP	sodium/taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウム/タウロコール酸共輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ODV	*O*-desmethylvenlafaxine	*O*-デスメチルベンラファキシン
PCAG	Phenobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group Scale	—
PEPT	peptide transporter	ペプチドトランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
QCD	questionnaire children with difficulties	子どもの日常生活チェックリスト
QTcB	ECG QT interval corrected for heart rate using Bazett's Formula	Bazett 法による補正 QT (間隔)
QTcF	ECG QT interval corrected for heart rate using Fridericia's Formula	Fridericia 法による補正 QT (間隔)

略号	英語	日本語
RSE	relative standard error	標準誤差との相対値
SPD489	—	Shire 社でのビバンセの治験薬コード
SPD503	—	Shire 社でのインチュニブの治験薬コード
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
V/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験

リスデキサンフェタミンメシル酸塩 (以降，本薬) の非臨床試験として，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験により吸収，代謝及び薬物間相互作用を評価した (表 2.7.2.1-1)．各試験の詳細は 2.6.4 項及び 2.6.5 項に示した．

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

試験目的	添付資料番号	試験番号	試験内容
吸収	5.3.2.3-01 5.3.2.3-02	V01442M-SPD489 V01623M-SPD489	Caco-2 細胞を用いたペプチドトランスポーター (PEPT) 1 の基質評価
代謝	5.3.2.2-10	V01373M-SPD489	リスデキサンフェタミンのヒト肝ミクロソーム並びに新鮮ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝
	5.3.2.2-11 5.3.2.2-01	V01257M-SPD489 V02000M-SPD489	ヒト組織ホモジネート中安定性評価
	5.3.2.2-02 5.3.2.2-03 5.3.2.2-04	V01553M-SPD489 V01624M-SPD489 V02001M-SPD489	各種ヒト血液画分におけるリスデキサンフェタミンの加水分解検討
	5.3.2.2-12	V4269M-SPD489	ヒト赤血球におけるリスデキサンフェタミンの加水分解検討
薬物相互作用	5.3.2.2-05 5.3.2.2-06 5.3.2.2-07	V01371M-SPD489 V4308M-SPD489 V00635-SLI381-IIIG	リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンのヒトチトクローム P450 (CYP) に対する阻害作用
	5.3.2.2-08	V4307M-SPD489	リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンのヒト CYP に対する誘導作用
	5.3.2.2-09	V5044M-SPD489	リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの P 糖タンパク質 (P-gp) を介した相互作用
	5.3.2.2-13	V02654M-SPD489	リスデキサンフェタミンの取り込みトランスポーターに対する阻害作用
	5.3.2.2-14	V01578M-SPD541	リスデキサンフェタミンの PEPT1 及び PEPT2 に対する阻害作用

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に，要約を表 2.7.2.5-1，表 2.7.2.5-2 及び表 2.7.2.5-3 に示

す.

健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121) (20 mg を単回投与及び 20，50 及び 70 mg を 1 日 1 回 5 日間ずつ漸増投与) において，日本人及び白人健康成人でのリスデキサンフェタミンメシル酸塩を有効成分とするカプセル剤 (以降，本剤) 投与後のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を検討した．また，マスバランス試験 (NRP104.106) において外国人健康成人を対象に，^{14}C 標識した本薬 70 mg 経口投与時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの吸収，分布，代謝及び排泄について検討した．国内探索試験 (A3221)，国内継続長期試験 (A3222), 国内プラセボ対照試験 (A3223) 及び国内長期試験 (A3231) では，日本人小児注意欠陥／多動性障害 (ADHD) 患者での本剤投与後のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を検討した．また，児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103) 及び海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201) では，外国人児童 ADHD 患者における本剤単回及び反復投与後 (30，50 及び 70 mg) の薬物動態を検討した．リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を評価するため，外国人腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120) を実施した．リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に及ぼすプロトンポンプ阻害剤の影響を確認するために，オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (SPD489-113) を実施した．また，グアンファシンとの薬物相互作用試験 (SPD503-115) 及びベンラファキシンとの薬物相互作用試験 (SPD489-117) では，本剤とグアンファシン塩酸塩 (インチュニブ) 及びベンラファキシン塩酸塩 (イフェクサー) との併用時の薬物相互作用を検討した. 本剤のチトクローム P450 (CYP) 1A2, CYP2D6，CYP2C19 及び CYP3A 活性に及ぼす影響を検討するため，カクテル基質との薬物相互作用試験 (SPD489-122) を実施した．また，本剤の乱用可能性を検討するために，中枢刺激薬乱用歴がある外国人被験者を対象に, 薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A01 及び NRP104.A02) 及び薬物嗜好性試験 (NRP104.A03) を実施した．生物薬剤学試験 (NRP104.102 及び SPD489-123) の結果は 2.7.1.2 項に示す.

表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の一覧

検討内容	添付資料番号 (試験番号)	試験の略名	投与量	投与方法	対象被験者	資料分類
健康成人における薬物動態	5.3.3.1-01 (SPD489-121)	健康成人における薬物動態試験	本剤：20, 50, 70 mg/日 プラセボ	単回 反復 (15 日間，各用量 5 日間漸増)	日本人及び白人健康成人	評価
	5.3.3.1-02 (NRP104.106)	マスバランス試験	本薬：70 mg (^{14}C 標識体，液剤)	単回	外国人健康成人	評価
患者における薬物動態	5.3.5.2-01 (A3221)	国内探索試験	本剤：30, 50, 70 mg/日 (用量調節)	反復 (治療期 4 週間)	日本人小児 ADHD 患者	評価
	5.3.5.2-02 (A3222)	国内継続長期試験	本剤：30, 50, 70 mg/日 (用量調節)	反復 (治療期 53 週間)	日本人小児 ADHD 患者	評価
	5.3.5.1-01 (A3223)	国内プラセボ対照試験	本剤：30, 50, 70 mg/日 プラセボ	反復 (治療期 [二重盲検期] 4 週間)	日本人小児 ADHD 患者	評価
	5.3.5.2-03, 5.3.5.2-08 (A3231)	国内長期試験	本剤：30, 50, 70 mg/日 (用量調節)	反復 (治療期 53 週間)	日本人小児 ADHD 患者	評価
	5.3.3.2-01 (NRP104.103)	児童 ADHD 患者における薬物動態試験	本剤：30, 50, 70 mg	単回	外国人児童 ADHD 患者	参考
	5.3.5.1-02 (NRP104.201)	海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験	本剤：30, 50, 70 mg/日 混合アンフェタミン [a]：10, 20, 30 mg/日 プラセボ	反復 (7 日間)	外国人児童 ADHD 患者	参考
特殊集団	5.3.3.3-01 (SPD489-120)	腎機能障害者における薬物動態試験	本剤：30 mg	単回	外国人腎機能正常者及び腎機能障害者	評価
相互作用	5.3.3.4-01 (SPD489-113)	オメプラゾールとの薬物相互作用試験	本剤：50 mg 混合アンフェタミン [a]：20 mg オメプラゾール：40 mg/日	単回	外国人健康成人	参考
	5.3.3.4-02 (SPD503-115)	グアンファシンとの薬物相互作用試験	本剤：50 mg グアンファシン：4 mg	単回	外国人健康成人	参考
	5.3.3.4-03 (SPD489-117)	ベンラファキシンとの薬物相互作用試験	本剤：30, 50, 70 mg/日 ベンラファキシン：75, 150, 225 mg/日	反復 (30 日間，各用量 5 日間漸増)	外国人健康成人	参考
	5.3.3.4-04 (SPD489-122)	カクテル基質との薬物相互作用試験	本剤：70 mg カフェイン：200 mg デキストロメトルファン：30 mg オメプラゾール：40 mg ミダゾラム：0.025 mg/kg (静注)	単回	外国人健康成人	参考
薬力学	5.3.5.4-01 (NRP104.A01)	薬物嗜好性 PK 試験	本剤：30-150 mg (漸増投与) プラセボ *d*-アンフェタミン：40 mg	単回	中枢刺激薬乱用歴のある外国人成人	参考

検討内容	添付資料番号 (試験番号)	試験の略名	投与量	投与方法	対象被験者	資料 分類
	5.3.5.4-02 (NRP104.A02)	薬物嗜好性 PK 試験	本薬：25, 50 mg (静注) プラセボ (静注) *d*-アンフェタミン： 10, 20 mg (静注)	単回	中枢刺激薬乱用歴のある外国人成人	参考
	5.3.5.4-03 (NRP104.A03)	薬物嗜好性試験	本剤：50, 100, 150 mg プラセボ *d*-アンフェタミン： 40 mg ジエチルプロピオン： 200 mg	単回	中枢刺激薬乱用歴のある外国人成人	参考

[a] 混合アンフェタミン：*dl*-アンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの合剤

2.7.2.1.3 臨床薬理特性に関する概括

リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの臨床薬理特性に関する概括を下記に示す.

- リスデキサンフェタミンは活性を示さないプロドラッグであり，吸収後速やかに血液中で活性体である *d*-アンフェタミンに加水分解される [2.6.4.5.4.1 項参照].
- リスデキサンフェタミンの吸収には PEPT1 が関与することが示唆された [2.6.4.3.1.1 項参照].
- 健康成人に本剤 20 mg を単回又は 20，50 及び 70 mg を反復投与したとき，リスデキサンフェタミンの血漿中濃度は投与後約 1～1.5 時間で，*d*-アンフェタミンの血漿中濃度は投与後約 3～5 時間で最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) に達した [2.7.2.2.2.1 項参照]. 空腹時反復投与において，20～70 mg の用量範囲で *d*-アンフェタミンの薬物動態は線形であった [2.7.2.2.2.1 ，2.7.2.3.3.4 項参照].
- 健康成人に本剤 20，50 及び 70 mg を反復投与した時，*d*-アンフェタミンに対するリスデキサンフェタミンの曝露量の比は C_{max} で 0.34～0.51 倍，投与時から投与間隔時間 τ (24 時間) までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) で 0.031～0.051 倍であり，*d*-アンフェタミンと比較してリスデキサンフェタミンの曝露量は顕著に低かった [2.7.2.2.2.1 項参照].
- 健康成人に本剤 20 mg を単回投与した時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) の算術平均値はそれぞれ 0.44 時間及び 9.65 時間であった [2.7.2.2.2.1 項参照].
- 健康成人に本剤 20 mg を反復投与した時，投与開始 5 日以内に *d*-アンフェタミンは定常状態に達し，定常状態での *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，初回投与時の 1.21 及び 1.19 倍であった [2.7.2.2.2.1 項参照].
- 外国人健康成人に高脂肪食摂取後に本剤 70 mg を投与した結果，*d*-アンフェタミンの最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) は空腹投与時と比較して約 1 時間遅延したものの，C_{max} 及び AUC は食事による影響を受けないことが示された [2.7.1.2.1 項参照].
- 小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析に基づく日本人児童 (6～12 歳) 及び青少年 (13～17 歳) ADHD 患者に本剤 70 mg を反復経口投与した時の定常状態における *d*-アンフェタミンの推定された C_{max} の中央値は，それぞれ 168 ng/mL 及び 118 ng/mL，推定された $AUC_{0-\tau}$ の中央値はそれぞれ 2669 ng· hr/mL 及び 1953 ng· hr/mL であった [2.7.2.3.3.1 項参照].
- *d*-アンフェタミンの *in vitro* ヒト血漿タンパク結合率は 16.2% であった [2.6.4.4.1.1 項参照].

- 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．リスデキサンフェタミンはヒト肝ミクロソーム及び新鮮ヒト肝細胞において安定であった [2.6.4.5.4.5，2.6.4.5.1.1 項参照].
- 外国人健康成人に ^{14}C 標識した本薬 70 mg を単回経口投与した時，リスデキサンフェタミンは速やかに吸収され，投与後 120 時間以内に投与した総放射能量の約 96%が尿中に排泄された．投与後 48 時間までの尿中に，リスデキサンフェタミンは投与量の 2.2%検出され，尿中主代謝物として *d*-アンフェタミン及び馬尿酸がそれぞれ投与量の 41.5%及び 24.8%の割合で検出された．糞中への放射能の排泄率は，投与量の 0.3%未満であった [2.7.2.2.2.2 項参照].
- マスバランス試験で得られた尿中代謝物検索 [2.7.2.2.2.2 項参照] 及び *d*-アンフェタミンの肝細胞を用いた代謝試験 [2.6.4.5.1.2 項参照] の結果，*d*-アンフェタミンは主に脱アミノ反応を経て馬尿酸や安息香酸に代謝されることが示された．ヒト尿中において検出されなかったものの，肝細胞代謝試験の結果，*d*-アンフェタミンは一部 4 位水酸化反応でも代謝されることが報告されている．*d*-アンフェタミンの脱アミノ反応には CYP2C 系酵素の関与の可能性が，4 位水酸化反応には CYP2D6 の関与が報告されている [2.6.4.5.5 項参照].
- 健康成人に本剤 20 mg を単回投与した時，リスデキサンフェタミンの投与量に対する尿中排泄率 (投与後 72 時間) は 0.248%，*d*-アンフェタミンでは 43.6%であった [2.7.2.2.2.1 項参照].
- *In vitro* 試験の結果，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対する阻害能は低く，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性に対する誘導能も低かった．臨床における最大投与量 (70 mg/日) の本剤をこれら CYP 分子種により代謝される医薬品と併用した場合に，併用薬の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる [2.6.4.7.1，2.6.4.7.2，2.6.4.9.3 項参照].
- 本剤と CYP1A2，CYP2D6，CYP2C19 及び CYP3A の選択的基質 (それぞれカフェイン，デキストロメトルファン，オメプラゾール及びミダゾラム) であるプローブ薬剤をカクテルとして併用投与したところ，本剤併用投与により CYP1A2，CYP2D6 及び CYP3A の基質の薬物動態に大きな変化は認められず，本剤併用による CYP1A2，CYP2D6 及び CYP3A 活性への影響は認められなかった．一方で，CYP2C19 基質であるオメプラゾールの C_{max} にわずかな減少が認められ，本剤投与により CYP2C19 活性又はオメプラゾールの吸収のいずれかに影響を及ぼす可能性が示唆された [2.7.2.2.5.4 項参照].
- *In vitro* 試験の結果，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは P-糖タンパク質 (P-gp) の基質ではなく，P-gp を介した輸送を阻害しないことが示されたため，P-gp を介した薬物相互作用の可能性は低いと考えられる [2.6.4.7.3，2.6.4.9.3 項参照]．*d*-アンフェタミンは，有機アニオントランスポーター (OAT) 1 及び OAT3 の基質ではないものの，近位尿細管に発現する有機カチオントランスポーター (OCT) 2，multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 及び MATE2-K の基質であることが示された．ただし，*d*-アンフェタミンの腎クリアランスに占める糸球体濾過の割合は大きく，*d*-アンフェタミンの排泄に対する尿細管分泌の寄与は限定的であると考えられることから，臨床において本剤を OCT2，MATE1 又は MATE2-K の阻害剤と併用した場合にも，*d*-アンフェタミンの曝露が大きな影響を受ける可能性は低いと推察している [2.6.4.7.4.2，2.6.4.9.3 項参照].

- *In vitro* 試験の結果，リスデキサンフェタミンの有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1，OATP1B3，OATP2B1，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，ナトリウム/タウロコール酸共輸送ポリペプチド (NTCP)，PEPT1 及び PEPT2 に対する阻害能は低いあるいは認められず，*d*-アンフェタミンによる乳がん耐性タンパク質 (BCRP)，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K に対する阻害能も低かった．臨床における最大投与量 (70 mg/日) の本剤を今回評価したいずれのトランスポーターの基質となる医薬品と併用した場合にも，併用薬の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる [2.6.4.7.4.1，2.6.4.7.4.3，2.6.4.9.3 項参照].
- 本剤とプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールを併用した時，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 に変化はなく，本剤の薬物動態は胃内 pH による影響を受けないことが示唆された [2.7.2.2.5.1 項参照].
- 本剤と選択的 α_{2A} アドレナリン受容体作動薬であるグアンファシン塩酸塩 (インチュニブ) を併用した時，グアンファシンの C_{max} は約 19%増加した．グアンファシンの AUC，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 には変化がなく，両薬剤共に併用による臨床的に意味のある影響は認められなかった [2.7.2.2.5.2 項参照].
- 本剤とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるベンラファキシン塩酸塩 (イフェクサー) を併用した時，ベンラファキシンの C_{max} は約 10%，$AUC_{0-\tau}$ は約 13%増加した．また，ベンラファキシンの活性代謝物である *O*-デスメチルベンラファキシン (ODV) の C_{max} は約 9%，$AUC_{0-\tau}$ は約 17%減少した．一方で，ベンラファキシンと ODV の血漿中濃度を合わせた場合の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$，また，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 $AUC_{0-\tau}$ には変化がなく，両薬剤共に併用による臨床的に意味のある影響は認められなかった [2.7.2.2.5.3 項参照].
- 本薬の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響は評価されていない.
- 小児での本薬の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響は評価されていない．成人腎機能障害者では，腎機能の低下に伴い *d*-アンフェタミンの $t_{1/2,z}$ が延長し，曝露量が増大した．また，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは透析によりほとんど除去されない [2.7.2.2.4.1 項参照].
- 血漿中 *d*-アンフェタミン濃度データに基づく小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析を行った結果，*d*-アンフェタミンの薬物動態は，体重及び民族による影響を受けることが示唆された．また，体重の影響を考慮すると，年齢及び性別は，*d*-アンフェタミンの薬物動態に対する有意な変動要因ではなかった [2.7.2.3.1 項参照].
- 小児 ADHD 患者での母集団薬物動態解析の結果，日本人小児患者と比較して外国人児童患者での *d*-アンフェタミンの CL/F は 1.26 倍程度であり，民族による影響は受けるものの臨床的に意味のある差は認められなかった [2.7.2.3.4.6 項参照].
- 日本人健康成人と白人健康成人でリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を比較したところ，両民族間で曝露に大きな差は認められなかった．また，T_{max} 及び $t_{1/2,z}$ はほぼ同様の値を示し，健康成人でのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に臨床的に意味のある民族差はないことが示された [2.7.2.3.4.6 項参照].
- 中枢刺激薬乱用歴のある外国人成人被験者に本剤経口投与または本薬静脈内投与した結果，

どちらの投与経路においても，等量のアンフェタミン遊離塩基を有する *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べて DRQS Liking score は低く，薬物嗜好性は低いことが示唆された [2.7.2.2.6.1 ，2.7.2.2.6.2 及び 2.7.2.2.6.3 項参照].

- 非臨床試験の結果から，本剤投与による心電図への明らかな影響は確認されず，国内外臨床試験の結果からも，本剤投与による明らかな QT 間隔の延長傾向はみられなかったことから，本剤 70 mg/日までの投与で, 臨床的に問題となる QT 間隔の延長が生じる可能性は低いと考えられる [2.7.2.4.1 項参照].

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験

主に小腸に存在するプロトン共輸送型のトランスポーターである PEPT1 は，ジペプチド及びトリペプチドだけでなく, 分子内にペプチド構造を有する化合物の経口吸収に関与している [1]. リスデキサンフェタミンは分子内にペプチド構造を持つため，リスデキサンフェタミンが PEPT1 の基質であるか否かを, Caco-2 細胞を用いた経細胞輸送試験により検討した. その結果, PEPT1 阻害剤であるグリシルザルコシンによってリスデキサンフェタミンの輸送が阻害された. また, Caco-2 細胞に比べ PEPT1 を過剰発現させた Caco-2 細胞を用いた場合にリスデキサンフェタミンの輸送が増加することも確認された．これらの結果より，リスデキサンフェタミンは PEPT1 の基質であり, 本薬の経口吸収に PEPT1 が関与している可能性が示唆された. [2.6.4.3.1.1 項参照].

リスデキサンフェタミンの活性体 *d*-アンフェタミンへの加水分解について検討した結果，血液中で加水分解されることが確認された [2.6.4.5.4.1 項参照]．また，ヒト血液中でのリスデキサンフェタミンの加水分解に関与する酵素について精査した結果，赤血球の可溶性画分に存在するアミノペプチダーゼが関与する可能性が示唆された [2.6.4.5.4.5 項参照]．さらに，鎌状赤血球症患者においても，健常人と同等の加水分解活性を有することが確認された [2.6.4.5.4.4 項参照]．なお，リスデキサンフェタミンは，ヒト肝ミクロソーム，新鮮ヒト肝細胞及びヒト各種組織 (肝臓，腎臓，小腸，大腸及び膵臓) ホモジネートの存在下では安定であることが示された [2.6.4.5.1.1，2.6.4.5.4.1 項参照].

^{3}H 標識した *d*-アンフェタミン硫酸塩の *in vitro* ヒト血漿タンパク結合率は 16.2%であった [2] [2.6.4.4.1.1 項参照].

ヒト肝細胞を用いて ^{14}C 標識した *d*-アンフェタミン硫酸塩の代謝安定性を評価した結果，4 時間反応後の試料中放射能の 91.6%が *d*-アンフェタミンであり，脱アミノ反応を経由して生成する代謝物 [安息香酸＋馬尿酸 : 4.10%，フェニルアセトン : 3.73%] が，4 位水酸化反応により生成する代謝物 (4-ヒドロキシアンフェタミン : 0.66%) よりも多く検出された [3] [2.6.4.5.1.2 項参照]．なお，4 位水酸化反応には CYP2D6 が関与し，脱アミノ反応には CYP2C 系酵素が関与する可能性が報告されている [4] [2.6.4.5.5 項参照].

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

リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの CYP を介した薬物相互作用の可能性を検討した．ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において，リスデキサンフェタミンは，臨床治療域の血漿中濃度 [175 ng/mL (0.664 µmol/L)] よりも顕著に高い濃度 (50 又は 100 µmol/L) でも，CYP1A2，CYP 2A6，CYP 2B6，CYP 2C8，CYP 2C9，CYP 2C19，CYP 2D6 及び CYP 3A4 活性をいずれも阻害しなかった．また，*d*-アンフェタミンも，臨床治療域の血漿中濃度 [250 ng/mL (1.85 µmol/L)] よりも顕著に高い濃度 (20，30 又は 50 µmol/L) でも，CYP1A2，CYP2B6 [5], CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 活性を阻害しなかった [2.6.4.7.1 項参照]．

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において，リスデキサンフェタミンは，CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さず，CYP1A2 に対しては，評価した最高濃度 (100 µmol/L) でわずかに活性が上昇 (1.57～2.47 倍) したが，臨床治療域の血漿中濃度 (0.664 µmol/L) 付近で誘導作用は認められなかった．また，*d*-アンフェタミンは，評価した最高濃度 (100 µmol/L) において，CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 のいずれの分子種に対しても誘導作用を示さなかった [2.6.4.7.2, 2.6.4.9.3 項参照]．これらの結果より，臨床における最大投与量 (70 mg/日) の本剤をこれら CYP 分子種により代謝される医薬品と併用した場合に，併用薬の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる．

リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンのトランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を検討した．P-gp 発現細胞を用いた *in vitro* 試験で評価した結果，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンは P-gp の基質ではないため，臨床において本剤を P-gp の阻害薬又は誘導薬と併用した場合，リスデキサンフェタミンの経口吸収性及び *d*-アンフェタミンの中枢移行性が変動する可能性は低いと考えられる [2.6.4.7.3，2.6.4.9.3 項参照]．一方，近位尿細管に発現するトランスポーター (OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K) に対し，発現細胞を用いた *in vitro* 試験で評価した結果，*d*-アンフェタミンは，OAT1 及び OAT3 の基質ではないものの，OCT2，MATE1 及び MATE2-K の基質であることが示された．ただし，*d*-アンフェタミンの腎クリアランスに占める糸球体濾過の割合は大きく，*d*-アンフェタミンの排泄に対する尿細管分泌の寄与は限定的であると考えられることから，臨床において本剤を OCT2，MATE1 又は MATE2-K の阻害剤と併用した場合にも，*d*-アンフェタミンの曝露が大きな影響を受ける可能性は低いと推察している [14] [2.6.4.7.4.2，2.6.4.9.3 項参照]．また，Caco-2 細胞あるいはトランスポーター発現細胞を用いた *in vitro* 試験において，リスデキサンフェタミンの P-gp による輸送

に対する阻害は 300 µmol/L まで確認されず，OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1，OCT1，OCT2，OAT1, OAT3 及び NTCP による輸送に対しては評価した最高濃度 (100 µmol/L) においても 50%以上の阻害は認められなかった．リスデキサンフェタミンの PEPT1 及び PEPT2 に対する 50%阻害濃度 (IC_{50}) は，それぞれ 4134 及び 246 µmol/L と算出された．一方，*d*-アンフェタミンの P-gp による輸送に対する阻害は 300 µmol/L まで確認されず，BCRP では 100 µmol/L [6]，OAT1 及び OAT3 では 1 mmol/L で阻害は認められなかった [14]．*d*-アンフェタミンの OCT2 による輸送に対する阻害定数 (K_i) は 10.5 µmol/L [7]，MATE1 及び MATE2-K による輸送に対する IC_{50} はそれぞれ 94.0 及び 158 µmol/L であった [14]．本邦の薬物相互作用ガイドライン (最終案) [8] を基に，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの臨床濃度を考慮して薬物相互作用のリスクを見積もった結果，臨床における最大投与量 (70 mg/日) の本剤を今回評価したいずれのトランスポーターの基質となる医薬品と併用した場合にも，併用薬の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる [2.6.4.7.3，2.6.4.7.4.1，2.6.4.7.4.3，2.6.4.9.3 項参照].

2.7.2.2.2 健康成人における薬物動態試験

2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態試験 (SPD489-121)

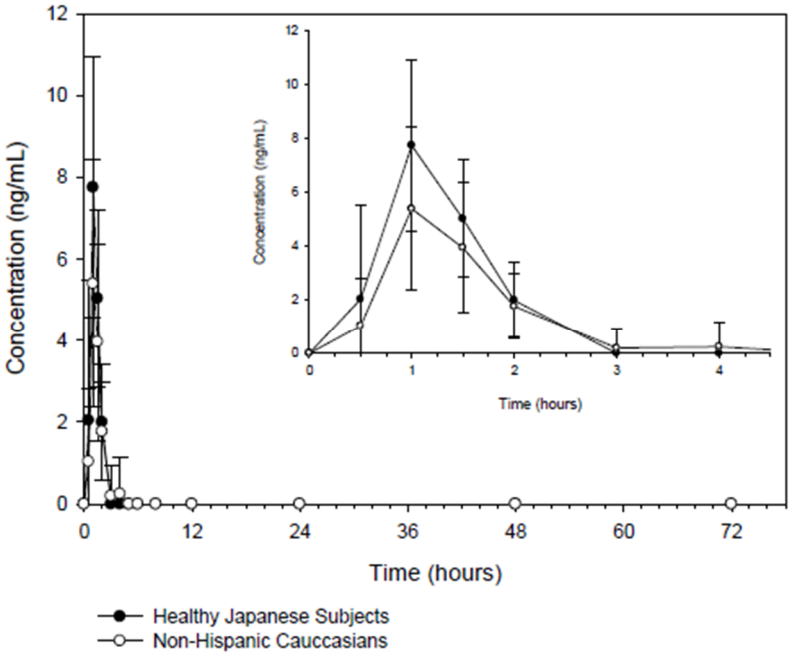
[添付資料 5.3.3.1-01]

日本人及び白人健康成人を対象に，本剤空腹時単回及び反復投与での安全性，忍容性及び薬物動態について検討した．登録例は 34 例 [日本人：15 例 (本剤 12 例，プラセボ 3 例)，非ヒスパニック系白人：19 例 (本剤 16 例，プラセボ 3 例)] であり，日本人被験者と年齢 (± 10 歳)，性別及び body mass index (BMI) (± 15%) を適合させた白人被験者を組み入れた．

Day 1 に本剤 20 mg を単回投与し，その後 3 日間の休薬期間を設け，単回投与 72 時間後までのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を評価した．それに続いて，20，50 及び 70 mg/日を各 5 日間ずつ漸増反復投与し，各用量の 4 日目の投与前のトラフ濃度及び各用量の最終日 (Day 8，Day 13 及び Day 18) の薬物動態 (20 及び 50 mg 反復投与時では投与後 24 時間まで，70 mg 反復投与時では投与後 72 時間まで) を評価した．また，20 mg 単回経口投与 (投与後 72 時間まで) でのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの尿中排泄を評価した．薬物動態の解析ではモデルに依存しない方法を用いた．

日本人及び白人健康成人に，本剤を 20 mg 単回経口投与及び 20，50 及び 70 mg 反復経口投与したときの平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移を図 2.7.2.2-1，図 2.7.2.2-2，図 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4 に，平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移を図 2.7.2.2-5，図 2.7.2.2-6，図 2.7.2.2-7 及び図 2.7.2.2-8 に示す．

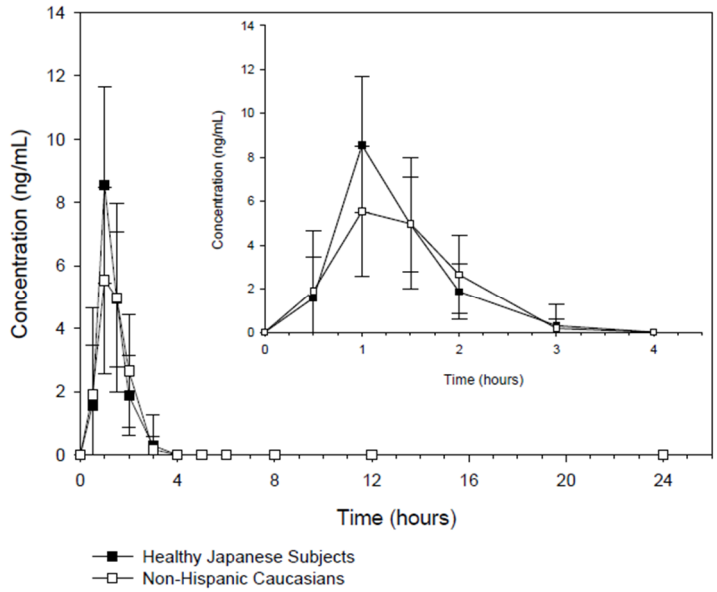
図 2.7.2.2-1 日本人及び白人健康成人における 20 mg 単回経口投与後の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 12 例/日本人健康成人. 15 例/白人健康成人.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 2.1.19]

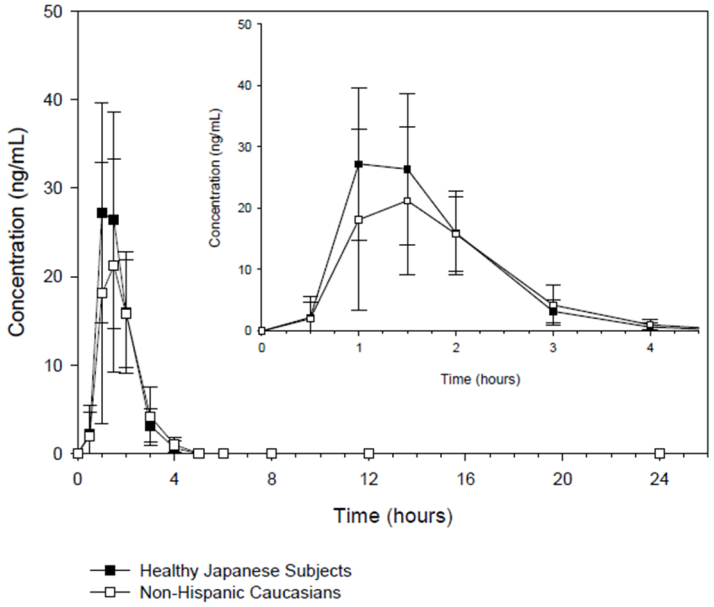
図 2.7.2.2-2 日本人及び白人健康成人における 20 mg 反復経口投与後 (5 日目) の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 11 例/日本人健康成人. 14 例/白人健康成人.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 2.1.21]

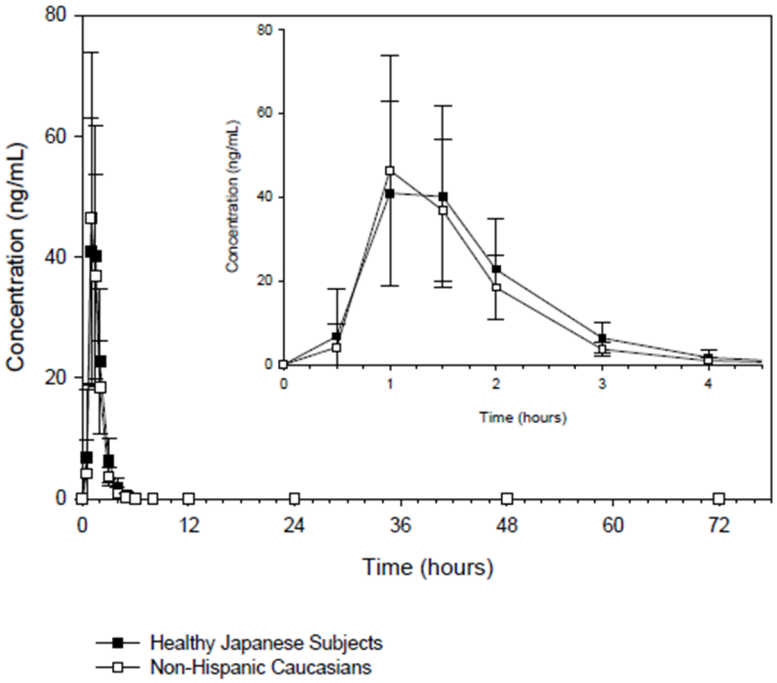
図 2.7.2.2-3　日本人及び白人健康成人における 50 mg反復経口投与後 (5 日目) の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 11 例/日本人健康成人. 12 例/白人健康成人.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 2.1.22]

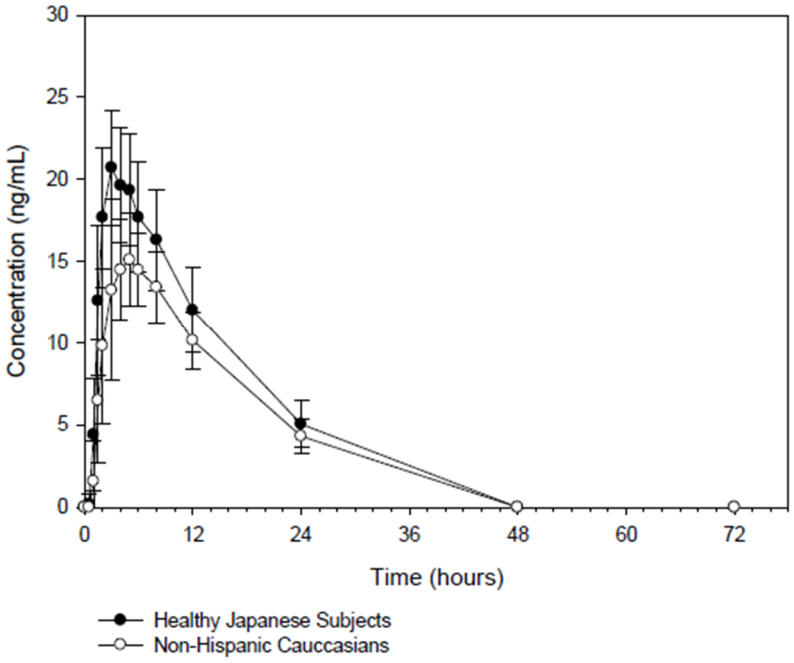
図 2.7.2.2-4　日本人及び白人健康成人における 70 mg反復経口投与後 (5 日目) の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 10 例/日本人健康成人. 11 例/白人健康成人.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 2.1.23]

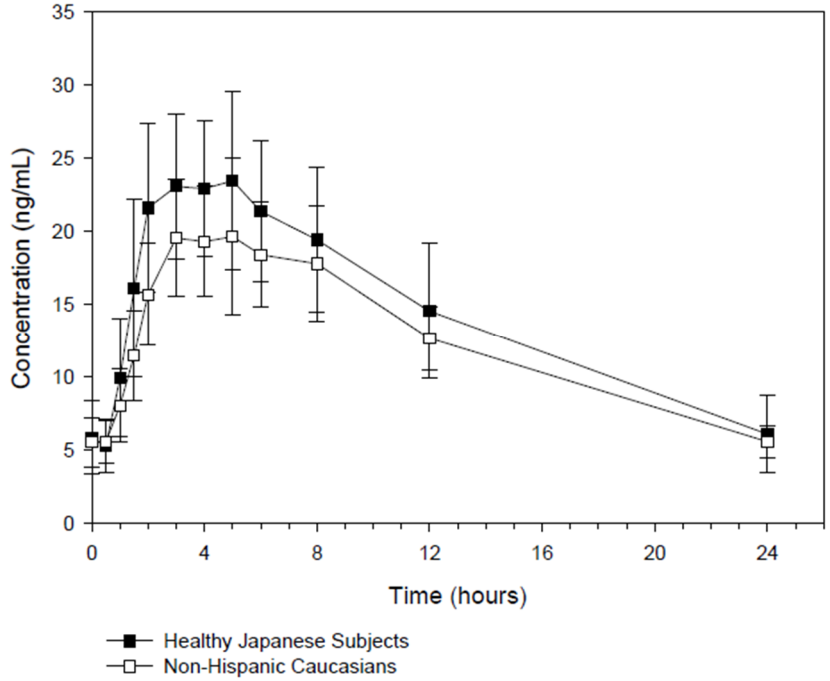
図 2.7.2.2-5 日本人及び白人健康成人における 20 mg 単回経口投与後の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 12 例/日本人健康成人. 15 例/白人健康成人.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 2.1.25]

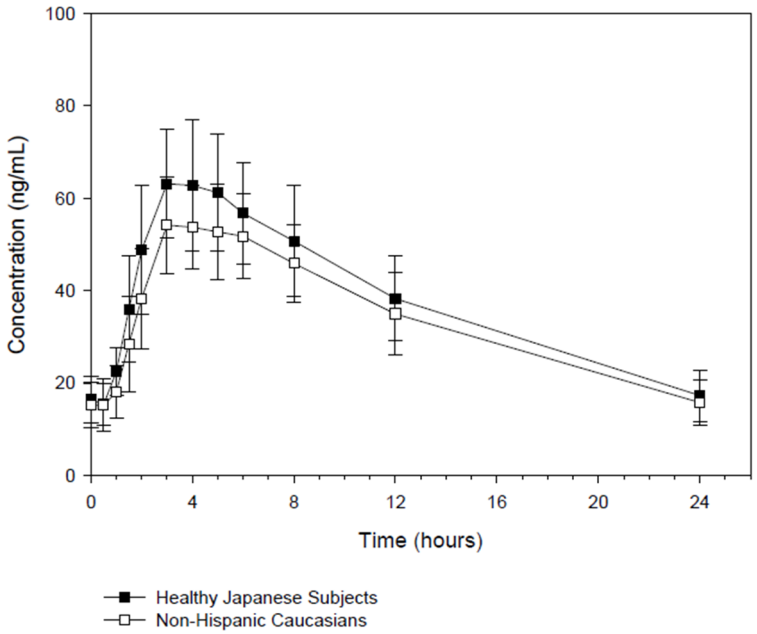
図 2.7.2.2-6 日本人及び白人健康成人における 20 mg 反復経口投与後 (5 日目) の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 11 例/日本人健康成人. 14 例/白人健康成人.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 2.1.27]

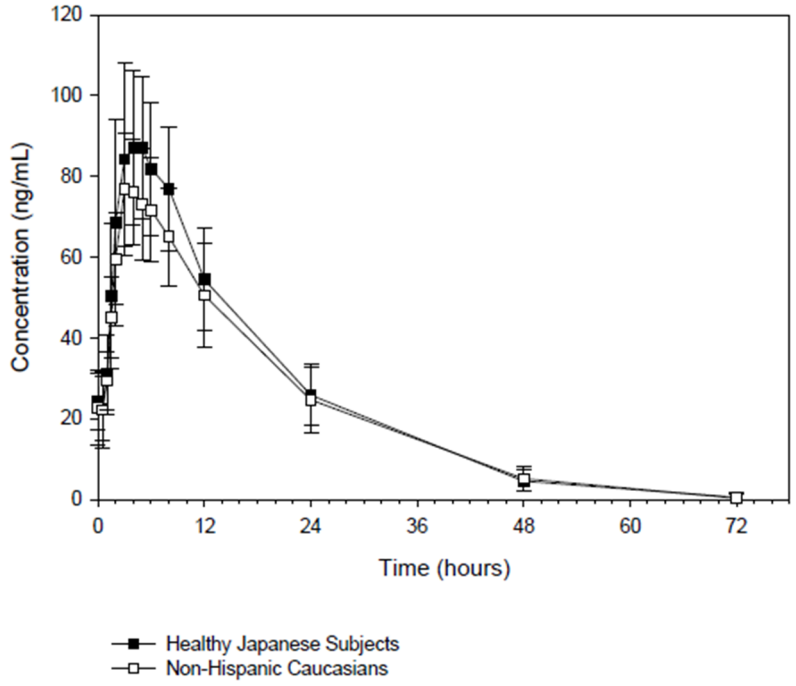
図 2.7.2.2-7 日本人及び白人健康成人における 50 mg 反復経口投与後 (5 日目) の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 11 例/日本人健康成人. 12 例/白人健康成人.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 2.1.28]

図 2.7.2.2-8 日本人及び白人健康成人における 70 mg 反復経口投与後 (5 日目) の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 10 例/日本人健康成人. 11 例/白人健康成人.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 2.1.29]

日本人健康成人に，本剤 20 mg 単回及び 20，50 及び 70 mg 漸増反復経口投与した時のリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す．リスデキサンフェタミンの T_{max} の中央値は 1～1.5 時間であった．$t_{1/2,z}$ の算術平均値は 0.40～0.51 時間であり，血漿からの消失は速く，20 mg 単回及び反復投与時では投与 3～4 時間後に，50 mg 投与時では投与 5 時間後に，70 mg 投与時には投与 6 時間後に全被験者で定量下限未満 (<1.00 ng/mL) となった．また，C_{max}，AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\tau}$ の変動係数はそれぞれ 27.7～42.2%，35.7%及び 25.5～35.0%であった．

反復投与によるリスデキサンフェタミンの蓄積および薬物動態への影響は認められなかった．

20，50 及び 70 mg を反復経口投与した時のリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性について，パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した結果，回帰直線の傾き (95%信頼区間) は C_{max} で 1.33 (1.02 – 1.64)，$AUC_{0-\tau}$ で 1.33 (0.866 – 1.79) であり，やや用量比以上の増加を示した．リスデキサンフェタミンの T_{max} は 1～1.5 時間，$t_{1/2,z}$ は 0.40～0.51 時間であり，投与後速やかに吸収され，*d*-アンフェタミンへの変換の過程を経て速やかに血漿中から消失することが示唆され，本剤投与後の血漿中リスデキサンフェタミン濃度は，短時間で大きく増減するプロファイルを示すことが推察される．そのため，活性体である *d*-アンフェタミンの体内動態を評価することを重視し設定された本試験での採血ポイントでは，血漿中リスデキサンフェタミン濃度の定量可能ポイント数は十分ではなく，特に低用量投与時では C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ 共に適切に推定できていないと考えられ，このことが C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ が用量比以上の増加を示した一因であると推察される．また，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ていることから [2.6.4.5.4.5 項参照]，この加水分解過程の飽和も血漿中リスデキサンフェタミンの曝露量が用量比を上回る増加を示す要因となる可能性が考えられる．しかしながら，ヒト赤血球を用いた *in vitro* 試験において，リスデキサンフェタミン (1 μg/mL) をヒト赤血球画分と 4 時間反応させた結果，赤血球のリスデキサンフェタミンの消失半減期は，反応液中の赤血球含有率の低下に依存して長くなる傾向が認められたものの [2.6.4.5.4.4 項参照]，リスデキサンフェタミンの C_{max} は 70 mg 投与時 (47.27 ng/mL) でも *in vitro* 試験の濃度と比較して低い濃度であること，また本剤 20, 50 及び 70 mg 反復経口投与での *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量に比例して増大していることから，本剤投与時に *d*-アンフェタミンへの加水分解が飽和する可能性は低いと考えられる．

20 mg 単回経口投与時のリスデキサンフェタミンの尿中排泄率の算術平均値は 0.248 %と低いことが示された．

表 2.7.2.2-1　リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ (日本人健康成人)

	単回投与	反復投与		
投与量 (mg)	20	20	50	70
被験者数	12	11	11	10
C_{max} (ng/mL)	8.52 (2.63)	8.82 (2.44)	33.58 (10.19)	47.27 (19.94)
T_{max} (hr)	1 (1，1.5)	1 (1，1.5)	1 (1，2)	1.5 (1，3)
$AUC_{0\text{-}24}$ or $AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL) [a]	8.72 (3.11)	10.5 (2.69)	41.32 (10.52)	65.89 (23.09)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	12.35 (3.81) [b]	-	-	-
$t_{1/2,z}$ (hr)	0.44 (0.01) [b]	0.40 (0.13) [b]	0.46 (0.07)	0.51 (0.09)
CL/F (L/hr)	1715.7 (473.46) [b]	1988.41 (489.32) [b]	1293.01 (370.73)	1246.47 (636.7)
CL/F (L/hr/kg)	28.82 (9.89) [b]	33.12 (3.71) [b]	20.43 (4.66)	19.7 (9.01)
Feu_{total} (%)	0.248 (0.057)	-	-	-
CL_R (mL/hr)	7016.303 (1871.691)	-	-	-
CL_R (mL/hr/kg)	113.286 (29.947)	-	-	-

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差)．T_{max} は中央値 (最小値，最大値).
$AUC_{0\text{-}24}$：投与時から投与 24 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積.
$AUC_{0\text{-}inf}$：投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積.
Feu_{total}：投与量に対する累積尿中排泄率．CL_R：腎クリアランス.
[a] $AUC_{0\text{-}24}$：単回投与，$AUC_{0\text{-}\tau}$：反復投与．[b] 3 例.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 2.1.7，2.1.8，2.1.13]

日本人健康成人に，本剤 20 mg 単回及び 20，50 及び 70 mg 漸増反復経口投与した時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す．本剤 20 mg 単回投与時の *d*-アンフェタミンの T_{max} の中央値は 3 時間，$t_{1/2,z}$ の算術平均値は 9.65 時間であった．*d*-アンフェタミンのトラフ濃度の推移と $t_{1/2,z}$ から，反復投与後 5 日以内に定常状態に到達することが示された．また，C_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の変動係数はそれぞれ 15.7～20.5%，18.2%及び 21.6～26.7%であった．

20 mg 単回投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に対する 20 mg 反復投与 5 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の幾何平均値の比 (蓄積比) は，それぞれ 1.21 及び 1.19 であった．また，本剤反復投与による *d*-アンフェタミンの薬物動態への影響は認められなかった．

20，50 及び 70 mg を反復経口投与した時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の用量比例性について，パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した結果，回帰直線の傾き (95%信頼区間) は C_{max} が 1.02 (0.965 - 1.08)，$AUC_{0\text{-}\tau}$ が 1.07 (1.02 - 1.12) であり，$AUC_{0\text{-}\tau}$ の信頼区間の下限がわずかに 1 を上回ったが傾きはほぼ 1 を示した．したがって，反復投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は，20～70 mg の用量範囲で用量に比例して増加することが示された．

20 mg 単回経口投与時の *d*-アンフェタミンの尿中排泄率の算術平均値は 43.6%，腎クリアラ

ンス (CL_R) は 9475.2 mL/hr であった.

20，50 及び 70 mg 反復経口投与した時の *d*-アンフェタミンに対するリスデキサンフェタミンの C_{max} の比は 0.34～0.51 倍，$AUC_{0-\tau}$ の比は 0.031～0.051 倍であり，*d*-アンフェタミンと比較してリスデキサンフェタミンの曝露量は顕著に低かった (図 2.7.2.2-9).

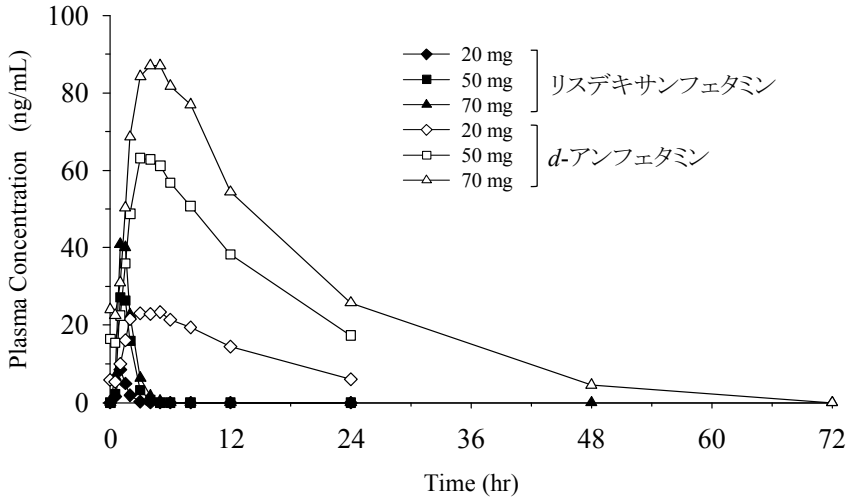
表 2.7.2.2-2 *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ (日本人健康成人)

	単回投与	反復投与		
投与量 (mg)	20	20	50	70
被験者数	12	11	11	10
C_{max} (ng/mL)	21.14 (3.32)	25.8 (5.29)	66.12 (13.24)	92.07 (16.51)
T_{max} (hr)	3 (2，4)	3 (1.5，5)	4 (3，5)	5 (3，8)
AUC_{0-24} or $AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL) [a]	276.5 (50.4)	335.84 (89.73)	889.48 (191.83)	1280.56 (290.06)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	348.83 (74.37)	-	-	-
$t_{1/2,z}$ (hr)	9.65 (1.48)	9.38 (1.88)	10.28 (2.10)	9.71 (1.41)
CL/F (L/hr)	59.46 (11.02)	62.98 (14.56)	58.41 (11.36)	57.06 (11.95)
CL/F (L/hr/kg)	0.95 (0.15)	1 (0.19)	0.93 (0.15)	0.91 (0.16)
Feu_{total} (%) [b]	43.6 (9.22)	-	-	-
CL_R (mL/hr)	9475.2 (2316.9)	-	-	-
CL_R (mL/hr/kg)	153.37 (37.70)	-	-	-

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差). T_{max} は中央値 (最小値，最大値). [a] AUC_{0-24}：単回投与，$AUC_{0-\tau}$：反復投与. [b] リスデキサンフェタミン投与量 (20 mg 中 *d*-アンフェタミンは 5.9 mg) に対する累積尿中排泄率.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 2.1.10，2.1.11，2.1.14]

図 2.7.2.2-9　日本人健康成人における反復経口投与後の平均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推移



算術平均値．11 例/20 mg 群及び 50 mg 群．10 例/70 mg 群．

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 2.1.2，2.1.5]

白人健康成人に，本剤 20 mg 単回及び 20，50 及び 70 mg 反復経口投与した時のリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示す．

白人健康成人におけるリスデキサンフェタミンの T_{max} の中央値は 1～1.5 時間であった．$t_{1/2,z}$ の算術平均値は 0.40～0.53 時間であり，血漿中からの消失は速かった．本剤 20 mg 単回及び反復投与時，及び 50 mg 投与時では投与 5 時間後に，70 mg 投与時には投与 6 時間後に全被験者で定量下限未満 (<1.00 ng/mL) となった．また，C_{max}，AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\tau}$ の変動係数はそれぞれ 33.4～45.4%，83.8%及び 35.8～40.0%であった．

反復投与によるリスデキサンフェタミンの蓄積および薬物動態への影響は認められなかった．

20，50，及び 70 mg を反復経口投与した時のリスデキサンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性について，パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した結果の結果，回帰直線の傾き (95%信頼区間) は C_{max} で 1.56 (1.42 – 1.71)，$AUC_{0-\tau}$ で 1.57 (1.41 – 1.73)であり，やや用量比以上の増加を示したが，リスデキサンフェタミンの消失は速いため，本試験の採血ポイントでは，特に低用量時において C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ 共に適切に推定できていないと考えられる．

20 mg 単回経口投与時のリスデキサンフェタミンの尿中排泄率の算術平均値は 0.162 %と低いことが示された．

表 2.7.2.2-3　リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ (白人健康成人)

	単回投与	反復投与		
投与量 (mg)	20	20	50	70
被験者数	15	14	12	11
C_{max} (ng/mL)	6.32 (2.21)	7.07 (2.96)	26.44 (8.84)	50.79 (23.07)
T_{max} (hr)	1 (1，4)	1 (0.5，2)	1.5 (1，2)	1 (1，1.5)
$AUC_{0\text{-}24}$ or $AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL) [a]	8.22 (6.89)	9.21 (3.3) [d]	35.83 (13.04)	59.14 (23.68)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	9.3 (1.92) [b]	-	-	-
$t_{1/2,z}$ (hr)	0.4 (0.03) [b]	0.46 (0.07) [d]	0.5 (0.09)	0.53 (0.15)
CL/F (L/hr)	2219.84 (454.15) [b]	2465.62 (967.26) [d]	1570.13 (575.34)	1376.96 (580.77)
CL/F (L/hr/kg)	33.12 (7.12) [b]	33.12 (9.66) [d]	21.2 (6.28)	17.84 (6.06)
Feu_{total} (%)	0.162 (0.083) [c]	-	-	-
CL_R (mL/hr)	6261.302 (2947.282) [c]	-	-	-
CL_R (mL/hr/kg)	82.107 (34.739) [c]	-	-	-

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差)．T_{max} は中央値 (最小値，最大値)．[a] $AUC_{0\text{-}24}$：単回投与，$AUC_{0\text{-}\tau}$：反復投与．[b] 4 例．[c] 14 例．[d] 8 例．

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 2.1.7，2.1.9，2.1.13]

白人健康成人に，本剤 20 mg 単回及び 20，50 及び 70 mg 反復経口投与した時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す．本剤 20 mg 単回投与時の *d*-アンフェタミンの T_{max} の中央値は 4 時間，$t_{1/2,z}$ の算術平均値は 10.11 時間であった．*d*-アンフェタミンのトラフ濃度の推移と $t_{1/2,z}$ から，反復投与後 5 日以内に定常状態に到達することが示された．また，C_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の変動係数はそれぞれ 16.9～21.7%，14.8%及び 16.6～20.9%であった．

20 mg 単回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に対する 20 mg 反復投与 5 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の幾何平均値の比 (蓄積比) は，それぞれ 1.29 及び 1.34 であった．また，本剤反復投与による *d*-アンフェタミンの薬物動態への影響は認められなかった．

20，50 及び 70 mg を反復経口投与した時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の用量比例性について，パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した結果，回帰直線の傾き (95%信頼区間) は C_{max} が 1.09 (1.04 - 1.14)，$AUC_{0\text{-}\tau}$ が 1.11 (1.06 - 1.15)であり，信頼区間の下限がわずかに 1 を上回ったが傾きはほぼ 1 を示した．したがって，反復投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は，20～70 mg の用量範囲で用量に比例して増加することが示された．

20 mg 単回経口投与時の *d*-アンフェタミンの尿中排泄率の算術平均値は 38.8%，CL_R は 10686 mL/hr であった．

20，50 及び 70 mg 反復経口投与した時の *d*-アンフェタミンに対するリスデキサンフェタミンの C_{max} の比は 0.34～0.64 倍，$AUC_{0\text{-}\tau}$ の比は 0.032～0.051 倍であり，*d*-アンフェタミンと比較し

てリスデキサンフェタミンの曝露量は顕著に低かった (図 2.7.2.2-10).

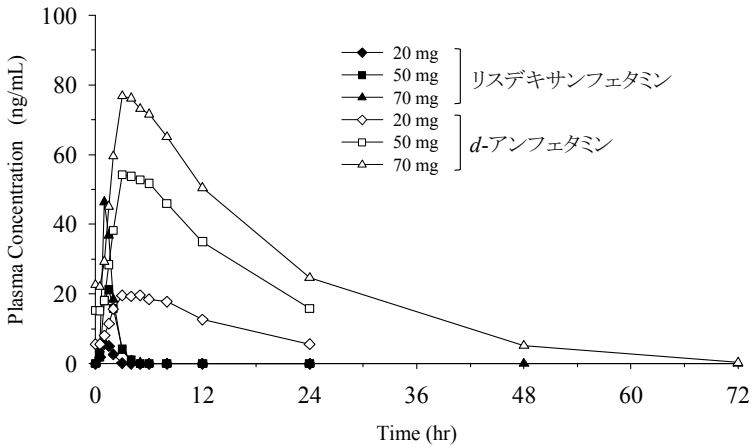
表 2.7.2.2-4　*d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ (白人健康成人)

	単回投与	反復投与		
投与量 (mg)	20	20	50	70
被験者数	15	14	12	11
C_{max} (ng/mL)	15.79 (2.79)	20.76 (4.51)	56.86 (9.58)	79.2 (13.43)
T_{max} (hr)	4 (2，6)	4.5 (3，8.1)	3.5 (3，6)	4 (3，6)
$AUC_{0\text{-}24}$ or $AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL) [a]	214.66 (31.86)	291.78 (48.31)	793.24 (162.24)	1153.45 (241.44)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	282.77 (45.64) [b]	-	-	-
$t_{1/2,z}$ (hr)	10.11 (1.96) [b]	9.72 (1.49)	10.27 (1.92)	10.76 (1.65)
CL/F (L/hr)	72.56 (12.40) [b]	70.05 (9.89)	65.4 (12.85)	62.89 (11.99)
CL/F (L/hr/kg)	1 (0.27) [b]	0.95 (0.21)	0.91 (0.28)	0.85 (0.23)
Feu_{total} (%) [c]	38.8 (8.13) [b]	-	-	-
CL_R (mL/hr)	10685.7 (2672.8) [b]	-	-	-
CL_R (mL/hr/kg)	144.02 (32.90) [b]	-	-	-

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差). T_{max} は中央値 (最小値，最大値). [a] $AUC_{0\text{-}24}$：単回投与，$AUC_{0\text{-}\tau}$：反復投与. [b] 14 例. [c] リスデキサンフェタミン投与量 (20 mg 中 *d*-アンフェタミンは 5.9 mg) に対する累積尿中排泄率.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 2.1.10，2.1.12，2.1.14]

図 2.7.2.2-10　白人健康成人における反復経口投与後の平均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推移



算術平均値. 14 例/本剤 20 mg，12 例/本剤 50 mg，11 例/本剤 70 mg.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 2.1.3，2.1.6]

2.7.2.2.2.2 マスバランス試験 (NRP104.106)

[添付資料 5.3.3.1-02]

外国人健康成人 6 名を対象に，[^{14}C]-リスデキサンフェタミンメシル酸塩 70 mg を空腹時単回経口投与したときの吸収，分布，代謝及び排泄について検討した．薬物動態の解析ではモデルに依存しない方法を用いた．

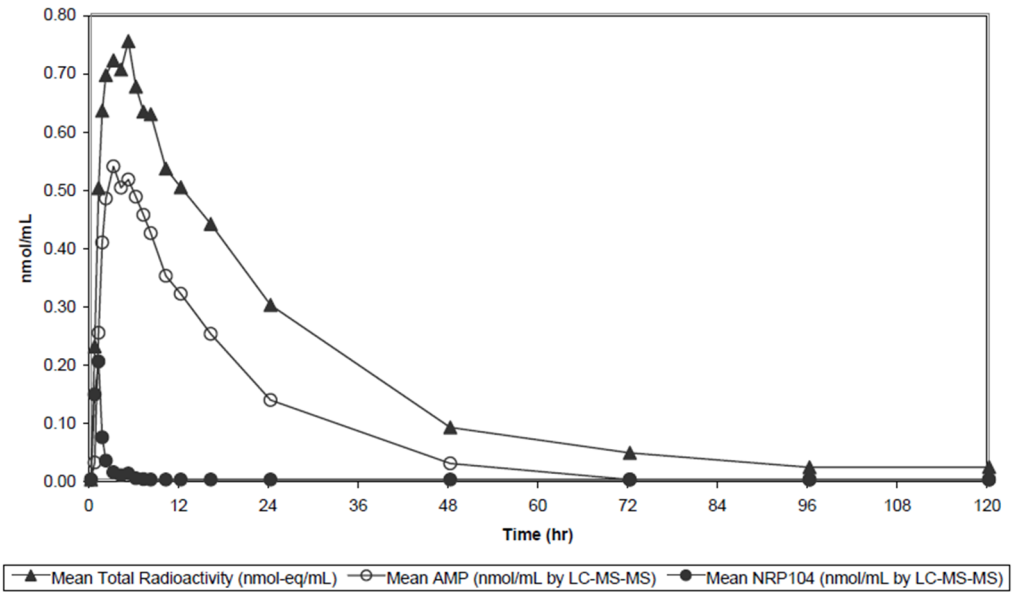
[^{14}C]-リスデキサンフェタミンメシル酸塩を単回経口投与した時の血漿中リスデキサンフェタミン，*d*-アンフェタミン及び総放射能の平均濃度推移を図 2.7.2.2-11 に示す．血漿中リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す．

リスデキサンフェタミンは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 1 時間であった．また，$t_{1/2,z}$ の算術平均値は 0.47 時間で，投与 8 時間後に全被験者の血漿中リスデキサンフェタミン濃度が定量下限未満 (<1.00 ng/mL) となり，速やかに消失した．血漿中の主要代謝物である *d*-アンフェタミンの T_{max} の中央値は 3 時間であり，血漿中放射能濃度の大部分を占めた．また，$t_{1/2,z}$ の算術平均値は約 10 時間であり，投与 72 時間後に全被験者の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度が定量下限未満 (<2.00 ng/mL) となった．平均血漿中総放射能濃度は投与 5 時間後に最高値に達し，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度の合計と乖離していたことから，*d*-アンフェタミン以外の代謝物の存在が示唆された．血漿中総放射能濃度の消失は，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度推移と比較して緩やかであった．

全血中，血漿中及び血球中の放射能濃度推移は同様であり，血球への特異的な結合は認められなかった．

投与された放射能のうち約 97%が投与後 120 時間までに回収され，そのうち 96.4%が尿中に排泄された．投与された放射能の大半が 48 時間までに回収されたため，投与後 48 時間までの尿について代謝物検索した結果，リスデキサンフェタミンは投与量の 2.2%しか検出されず，主要な尿中代謝物として *d*-アンフェタミン及び馬尿酸がそれぞれ投与量の 41.5%及び 24.8%の割合で検出された．加えて安息香酸 (投与量の 2.2%) 及び未同定の代謝物 (1 種，投与量の 8.9%) が検出された．糞中への放射能の排泄率は，投与量の 0.3%未満であった．

図 2.7.2.2-11　[^{14}C]-リスデキサンフェタミンメシル酸塩 70 mg を空腹時単回経口投与した後の血漿中の放射能，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの平均濃度推移



算術平均値．6 例.
AMP = *d*-アンフェタミン．NRP104 = リスデキサンフェタミン.

[出典：添付資料 5.3.3.1-02 Figure 3]

表 2.7.2.2-5　[^{14}C]-リスデキサンフェタミンメシル酸塩 70 mg 単回投与時の血漿中のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

パラメータ (N=6)	リスデキサンフェタミン	*d*-アンフェタミン
C_{max} (ng/mL)	58.2 (28.1)	80.3 (11.8)
T_{max} (hr)	1.00 (0.50，4.00)	3.00 (2.00，6.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	70.21 (19.80)	1260 (219.7)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	67.04 (18.94) [a]	1342 (216.9)
$t_{1/2,z}$ (hr)	0.47 (0.16) [a]	10.39 (1.90)

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差)．T_{max} は中央値 (最小値，最大値).
$AUC_{0\text{-}last}$：投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積.
[a] 5 例.

[出典：添付資料 5.3.3.1-02 page 490-491]

2.7.2.2.3 患者集団における薬物動態試験

2.7.2.2.3.1 国内探索試験 (A3221)

[添付資料 5.3.5.2-01]

日本人小児 ADHD 患者を対象に，Week 4 (最終評価時点) 及び治療期中止時の各被験者のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度を測定した．被験者は 30 mg から投与を開始し，その後は，30～70 mg の用量範囲で増量・減量規定に従って 20 mg ずつ増量又は減量し，1 日 1 回朝に 4 週間経口投与した．30 mg 投与 5 例，50 mg 投与 9 例及び 70 mg 投与 18 例から計 32 点の血漿中濃度データが得られた. 投与後 0.83～74.8 時間でのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの各血漿中濃度の範囲は，それぞれ定量下限未満 (<1.00 ng/mL)

～76.9 ng/mL 及び定量下限未満 (2.00 ng/mL)～278 ng/mL であった.

2.7.2.2.3.2 国内継続長期試験 (A3222)

[添付資料 5.3.5.2-02]

日本人小児 ADHD 患者を対象に，Week 13，Week 25，Week 37，Week 53 及び治療期中止時の各被験者のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度を測定した．被験者は 30 mg から投与を開始し，その後は，30～70 mg の用量範囲で増量・減量規定に従って 20 mg ずつ増量又は減量し，1 日 1 回朝に 53 週間経口投与した．30 例から，30 mg 投与 22 点，50 mg 投与 47 点及び 70 mg 投与 37 点の計 106 点の血漿中濃度データが得られた. 投与後 1.00～140.67 時間でのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの各血漿中濃度の範囲は，それぞれ定量下限未満 (<1.00 ng/mL)～50.3 ng/mL 及び定量下限未満 (<2.00 ng/mL)～263.0 ng/mL であった.

2.7.2.2.3.3 国内プラセボ対照試験 (A3223)

[添付資料 5.3.5.1-01]

日本人小児 ADHD 患者を対象に，各用量群 (30 mg 群，50 mg 群及び 70 mg 群) の Week 4 (最終評価時点) 及び治療期中止時の各被験者のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度を測定した．4 週間の治療期では，被験者は 30 mg から投与を開始し，目標用量 (30～70 mg) に到達するまで 1 週ごとに 20 mg ずつ強制増量した．目標用量に到達後，その用量に固定し投与した．30 mg 投与 22 例，50 mg 投与 17 例，70 mg 投与 18 例から計 57 点の血漿中濃度データが得られた．投与後 1.08～147.92 時間でのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの各血漿中濃度の範囲は，それぞれ定量下限未満 (<1.00 ng/mL)～55.4 ng/mL 及び定量下限未満 (<2.00 ng/mL)～289.0 ng/mL であった.

2.7.2.2.3.4 国内長期試験 (A3231)

[添付資料 5.3.5.2-08]

日本人小児 ADHD 患者を対象に，Week 13，Week 25，Week 37，Week 53，Week 57 及び治療期中止時の各被験者のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度を測定した. 被験者は 30 mg から投与を開始し，その後は，30～70 mg の用量範囲で増量・減量規定に従って 20 mg ずつ増量又は減量し，1 日 1 回朝に 53 週間経口投与した．ただし，試験開始後に実施した医薬品[redacted]相談での結果を踏まえ [2.5.1.5.1.1 項参照]，投与開始後 53 週時点で，50 又は 70 mg を投与されており，かつ投与開始後 45 週以降に用量の増減をしていない被験者は，切り替え治療期に移行して，製剤の切り替えを行い，追加で 1 日 1 回朝に 4 週間投与した．131 例から，30 mg 投与 96 点，50 mg 投与 199 点及び 70 mg 投与 179 点の計 474 点の血漿中濃度データが得られた．投与後 0.03～608.42 時間でのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの各血漿中濃度の範囲は，それぞれ定量下限未満 (<1.00 ng/mL)～71.2 ng/mL 及び定量下限未満 (<2.00 ng/mL)～290.0 ng/mL であった.

切り替え治療期に移行した被験者 14 例 (50 mg: 10 例，70 mg: 4 例) のうち，Week 53 での薬物動態用採血の同意が取得できた被験者 9 例 (50 mg: 6 例，70 mg: 3 例) における，製剤切り替

え前後 (Week 53 及び Week 57) のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度を表 2.7.2.2-6 に示した. 製剤切り替え前後の Week 53 と Week 57 の服薬 1 時間±5 分後に採血ができた被験者は 1 例のみであったことから, 濃度の要約統計量による比較はできなかった. また, 用量ごとに, 製剤切り替え後の血漿中濃度のシンボルを変えて, リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度をそれぞれ図 2.7.2.2-12 及び図 2.7.2.2-13 に示した. 製剤切り替え前後それぞれにおいてリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度のばらつきが大きく, 切り替え後の血漿中濃度データが限られているため詳細な比較はできないものの, 20 mg カプセル及び 30 mg カプセルの組み合わせ投与と, 50 mg カプセル及び 70 mg カプセル投与におけるリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度に明確な差は認められなかった.

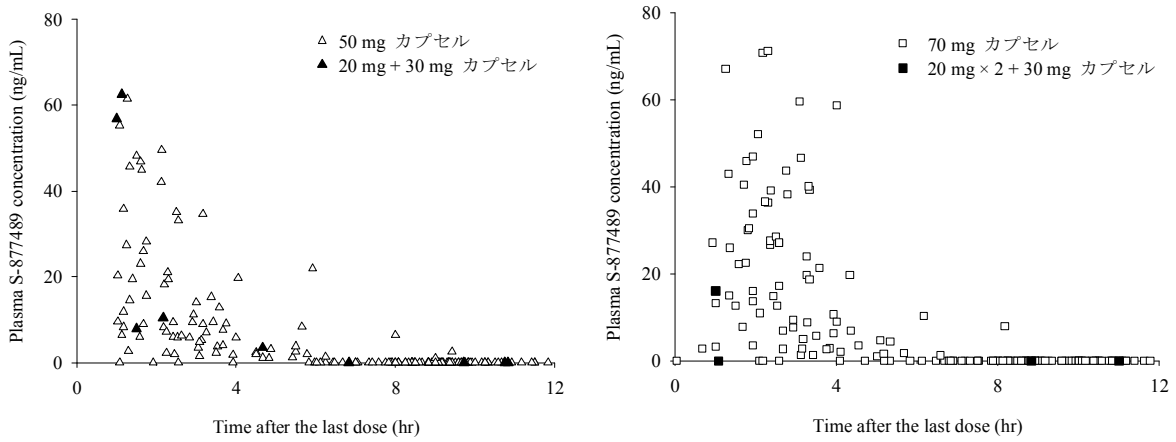
表 2.7.2.2-6　切り替え治療期前後でのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度

被験者識別コード	投与量 (mg)	Week 53			Week 57		
		採血直前投与からの経過時間 (hr)	リスデキサンフェタミン血漿中濃度 (ng/mL)	*d*-アンフェタミン血漿中濃度 (ng/mL)	採血直前投与からの経過時間 (hr)	リスデキサンフェタミン血漿中濃度 (ng/mL)	*d*-アンフェタミン血漿中濃度 (ng/mL)
1SB109	50	10.83	<1.00	70.9	10.75	<1.00	76.5
1TA204	50	1.03	20.3	94.8	1.13	62.5	135
1TF151	50	9.42	<1.00	73.8	6.83	<1.00	61.2
1TH106	50	2.45	1.95	129	9.72	<1.00	74.3
1UD213	50	10.58	<1.00	38.8	10.83	<1.00	58.3
1XA154	50	1.03	9.60	34.9	1.50	7.93	56.9
1SB113	70	11.17	<1.00	118	11.00	<1.00	100
1VG153[a]	70	1.00	3.27	48.8	1.00	16.1	33.6
1XA156	70	0.03	<1.00	<2.00	1.08	<1.00	<2.00

[a] Week 53 及び Week 57 の両方で服薬後 1 時間±5 分後に採血ができた被験者.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Table 11-16]

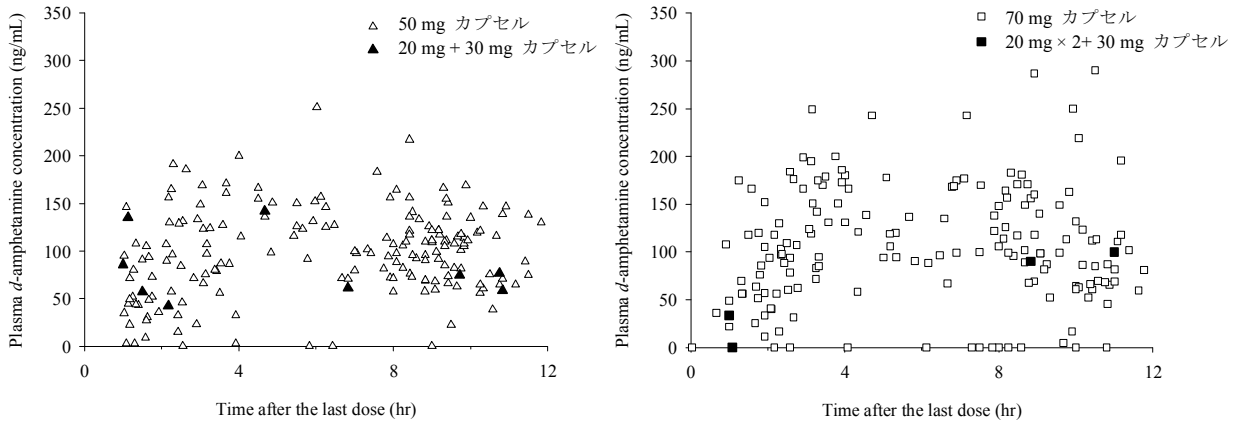
図 2.7.2.2-12 日本人小児 ADHD 患者における 50 mg 及び 70 mg 投与時のリスデキサンフェタミン血漿中濃度



左：50 mg．右：70 mg.
製剤切り替え後のポイントは全て投与後 12 時間以内の採血であったため, 投与後 12 時間までのプロットとした.
中止時についてはプロットせず.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Figure 11-6]

図 2.7.2.2-13 日本人小児 ADHD 患者における 50 mg 及び 70 mg 投与時の *d*-アンフェタミン血漿中濃度



左：50 mg．右：70 mg.
製剤切り替え後のポイントは全て投与後 12 時間以内の採血であったため, 投与後 12 時間までのプロットとした.
中止時についてはプロットせず.

[出典：添付資料 5.3.5.2-08 Figure 11-7]

2.7.2.2.3.5 児童 ADHD 患者における薬物動態試験 (NRP104.103)

[添付資料 5.3.3.2-01]

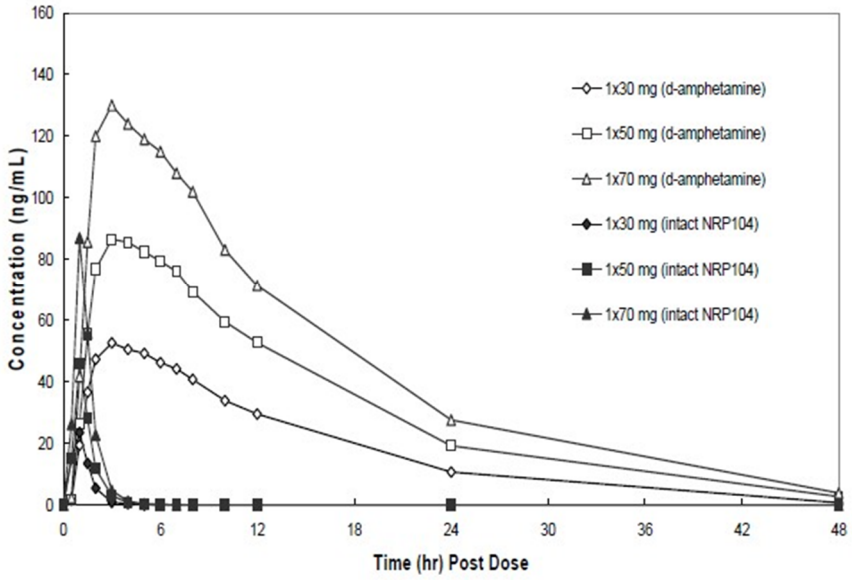
外国人児童 ADHD 患者を対象に，本剤 30，50 及び 70 mg を 3 群 3 期 6 投与順序でのクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を検討した．薬物動態の解析ではモデルに依存しない方法を用いた.

それぞれの被験者が本剤 3 用量を服薬し，単回投与 48 時間後までのリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度を測定した．各投与の間には 6 日間の休薬期間を設けた．本試験には計 18 例 (6 歳以上 9 歳以下：7 例，10 歳以上 12 歳以下：11 例) が参加し，17 例が試験を完了した．

単回投与後の平均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推移を図 2.7.2.2-14 に，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に示す．

本剤 30，50 及び 70 mg を単回投与した時のリスデキサンフェタミンの T_{max} の中央値は約 1 時間であった．リスデキサンフェタミンの $t_{1/2,z}$ の算術平均値は 0.50～0.60 時間であり，血漿からの消失は速く，30 mg 投与での個々の被験者の定量可能なポイントは投与後 2～4 時間までの 4～6 点であり，また，50 mg 投与時でも 3 時間後に，70 mg 投与時においても 4 時間後に定量下限未満 (<1.00 ng/mL) となる被験者が存在した．一方，*d*-アンフェタミンの T_{max} の中央値は約 3 時間，$t_{1/2,z}$ の算術平均値は 8.61～8.90 時間であった．投与 48 時間後に血漿中 *d*-アンフェタミン濃度が定量可能であった被験者は，30 mg 投与時には 17 例中 5 例のみであったが，50 及び 70 mg 投与時にはそれぞれ 17 例中 14 例及び 15 例であった．また，*d*-アンフェタミンに対するリスデキサンフェタミンの曝露量の比は，C_{max} で 0.41～0.67 倍，$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び $AUC_{0\text{-last}}$ で 0.033～0.051 倍であり，*d*-アンフェタミンと比較してリスデキサンフェタミンの曝露量は顕著に低かった．リスデキサンフェタミンの C_{max} 及び AUC ($AUC_{0\text{-inf}}$ 及び $AUC_{0\text{-last}}$) の変動係数はそれぞれ 27.27～44.91%及び 32.76～46.80%であり，*d*-アンフェタミンではそれぞれ 18.09～19.49%及び 13.81～18.87%であった．

図 2.7.2.2-14　外国人児童 ADHD 患者に空腹時単回経口投与した後の平均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推移



算術平均値．　18 例/30 mg 群，投与 48 時間後のポイントのみ 17 例/30 mg 群．17 例/50 mg 群及び 70 mg 群．
intact NRP104 = リスデキサンフェタミン．

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Section 9.4]

表 2.7.2.2-7　単回経口投与後のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ (外国人児童 ADHD 患者)

	リスデキサンフェタミン			*d*-アンフェタミン		
投与量 (mg)	30	50	70	30	50	70
被験者数	16	17	17	16	17	17
C_{max} (ng/mL)	21.9 (5.97)	46.0 (20.7)	89.5 (38.5)	53.2 (9.62)	93.3 (18.2)	134 (26.1)
T_{max} (hr)	0.99 (0.48, 1.12)	0.97 (0.92, 1.18)	1.02 (0.93, 1.55)	3.00 (1.95, 5.93)	3.05 (2.00, 5.97)	3.00 (1.93, 6.03)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	27.88 (9.294)	57.90 (21.03)	108.9 (50.46)	844.6 (116.7)	1510 (241.6)	2157 (383.3)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	25.54 (8.367)	56.20 (21.51)	107.4 (50.25)	745.3 (129.3)	1448 (246.7)	2088 (394.0)
$t_{1/2z}$ (hr)	0.50 (0.19)	0.60 (0.44)	0.51 (0.19)	8.90 (1.33)	8.61 (1.04)	8.64 (1.32)

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差)．T_{max} は中央値（最小値，最大値）．

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 2.1.7，2.1.8，2.1.9，2.1.10，2.1.11，2.1.12]

リスデキサンフェタミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の用量比例性について，パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した．その結果，回帰直線の傾きは C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ でそれぞれ 1.5826，1.6308 及び 1.5452 であり，やや用量比以上の増加を示した．さらにこれらのパラメータについて投与量補正し，分散分析により含量が異なるカプセル間での BA の比較を行った．30 及び 70 mg カプセル投与時のリスデキサンフェタミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ を投与量 50 mg に比例換算し，50 mg カプセル投与時と比較した結果を表 2.7.2.2-8 に示す. 30 mg カプセル投与時の 50 mg カプセル投与時に対するリスデキサンフェタミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は，生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の下限を下回った．また，70 mg カプセル投与時の 50 mg カプセル投与時に対する幾何平均値の比の 90%信頼区間は，3 つのパラメータ共に上限が判定基準の上限を上回った．なお，リスデキサンフェタミンの消失は速いため，本試験の採血ポイントでは，特に低用量時において C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ 共に適切に推定できていないと考えられる [2.7.2.2.2.1 項参照].

表 2.7.2.2-8　外国人児童 ADHD 患者における 30，50 及び 70 mg カプセル空腹時単回投与時のリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ比較

	パラメータ	幾何平均値の比 (%)	比の 90%信頼区間 (%)	
			下限	上限
30 mg カプセル (N=16)/ 50 mg カプセル (N=17)	C_{max}	84.31	69.57	102.17
	$AUC_{0\text{-last}}$	74.83	65.60	85.36
	$AUC_{0\text{-inf}}$	78.55	69.16	89.23
70 mg カプセル (N=17)/ 50 mg カプセル (N=17)	C_{max}	141.71	117.55	170.84
	$AUC_{0\text{-last}}$	132.96	116.97	151.12
	$AUC_{0\text{-inf}}$	130.27	115.08	147.45

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 9]

d-アンフェタミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の用量比例性について，パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した．その結果，回帰直線の傾きは，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ で 1.0887，1.2191 及び 1.1027 であり，*d*-アンフェタミンの C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加することが示された．さらにこれらのパラメータについて投与量補正し，分散分析により含量が異なるカプセル間でのバイオアベイラビリティの比較を行った．30 mg 及び 70 mg カプセル投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を投与量 50 mg に比例換算し, 50 mg カプセル投与時と比較した結果を表 2.7.2.2-9 に示す．50 mg カプセル投与時に対する 30 mg カプセル投与時の幾何平均値の比について，$AUC_{0\text{-}last}$ では 90%信頼区間の下限が生物学的同等性の判定基準の下限を下回ったものの，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ については生物学的同等性の判定基準を満たした．50 mg カプセル投与時に対する 70 mg カプセル投与時では，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のいずれのパラメータについても，生物学的同等性の判定基準を満たした．なお，30 mg カプセル投与時の 50 mg カプセル投与時に対する *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限についてのみ判定基準の下限を下回った理由は，30 mg 投与時では血漿中濃度が低いために投与後定量可能な時間が短く (最終濃度測定時点である投与後 48 時間で血漿中濃度が定量可能であった被験者数は，30 mg 投与では 5/17 例，50 mg 及び 70 mg 投与時ではそれぞれ 14/17 例及び 15/17 例)，$AUC_{0\text{-}last}$ が過小評価されているためと考えられる．

表 2.7.2.2-9　外国人児童 ADHD 患者における 30, 50 及び 70 mg カプセル空腹時単回投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ比較

	パラメータ	幾何平均値の比 (%)	比の 90%信頼区間 (%) 下限	上限
30 mg カプセル (N=16)/ 50 mg カプセル (N=17)	C_{max}	95.25	90.56	100.17
	$AUC_{0\text{-}last}$	85.66	79.12	92.74
	$AUC_{0\text{-}inf}$	93.28	87.36	99.60
70 mg カプセル (N=17)/ 50 mg カプセル (N=17)	C_{max}	102.36	97.46	107.51
	$AUC_{0\text{-}last}$	102.42	94.80	110.65
	$AUC_{0\text{-}inf}$	101.62	95.34	108.31

[出典：添付資料 5.3.3.2-01 Table 5]

2.7.2.2.3.6 海外第 2 相プラセボ/実薬対照クロスオーバー試験 (NRP104.201)

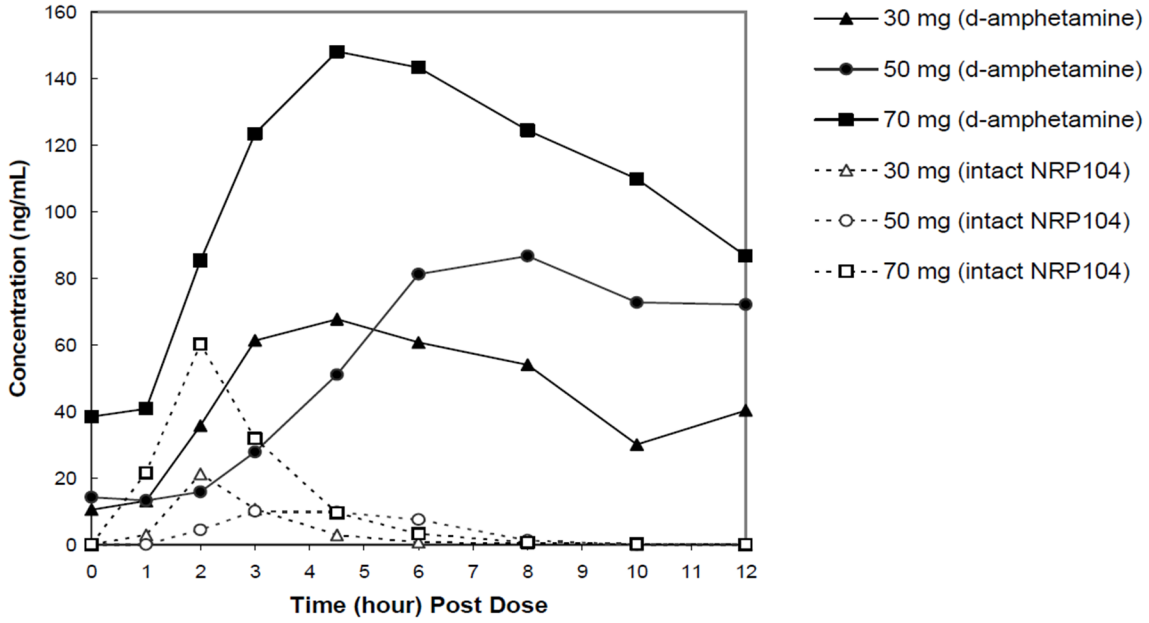
[添付資料 5.3.5.1-02]

外国人児童 (6～12 歳) ADHD 患者 14 例を対象に，本剤 30，50 及び 70 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を検討した．薬物動態の解析ではモデルに依存しない方法を用いた．

反復投与後の平均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推移を図 2.7.2.2-15 に，リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す．

d-アンフェタミンの C_{max} 及び投与時から投与 12 時間後までの AUC ($AUC_{0\text{-}12}$) は，30~70 mg の用量範囲で用量に概ね比例して増加した．

図 2.7.2.2-15　外国人児童 ADHD 患者における反復経口投与後の平均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推移



算術平均値.　3 例/30 mg 群及び 50 mg 群．8 例/70 mg 群.
intact NRP 104 = リスデキサンフェタミン.　　[出典：添付資料 5.3.5.1-02 Figure 8]

表 2.7.2.2-10　反復経口投与後のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ (外国人児童 ADHD 患者)

	リスデキサンフェタミン			*d*-アンフェタミン		
投与量 (mg)	30	50	70	30	50	70
被験者数	3	3	8	3	3	8
C_{max} (ng/mL)	21.3 (16.0)	14.9 (2.54)	70.1 (60.4)	69.8 (33.6)	88.6 (36.2)	155 (31.4)
T_{max} (hr)	2.00 (2.00, 2.00)	3.00 (3.00, 4.50)	2.00 (1.00, 3.00)	4.50 (4.50, 10.00)	8.00 (6.00, 8.00)	4.50 (4.50, 6.00)
AUC_{0-12} (ng･hr/mL)	42.24 (18.60)	44.15 (12.76)	141.4 (55.52)	547.3 (251.7)	680.9 (235.2)	1326 (285.8)

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差)．T_{max} は中央値（最小値，最大値）．
[出典：添付資料 5.3.5.1-02 page 107-112 (PK Report)]

2.7.2.2.4 特殊集団における薬物動態

2.7.2.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (SPD489-120)

[添付資料 5.3.3.3-01]

リスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を評価するため，外国人成人腎機能障害者に本剤 30 mg を単回投与した時の薬物動態を成人腎機能正常者での薬物動態と比較した．また，血液透析によるリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンのクリアランスへの影響を，血液透析の前後で評価した．薬物動態の解析ではモデルに依存しない方法を用いた．

腎機能は, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 法で推定したスクリーニング時の推定

糸球体濾過量 (eGFR) によって判定し, 表 2.7.2.2-11 に示す 5 つの腎機能グループに分類した. 各グループ 8 例，計 40 例を対象に薬物動態を検討した.

表 2.7.2.2-11　腎機能グループ

腎機能グループ	eGFR
腎機能正常者	90 mL/min/1.73 m^2 以上
軽度腎機能障害者	60 以上 89 mL/min/1.73 m^2 以下
中等度腎機能障害者	30 以上 59 mL/min/1.73 m^2 以下
高度腎機能障害者もしくは 血液透析を要しない ESRD 患者	15 以上 29 mL/min/1.73 m^2 以下もしくは 15 mL/min/1.73 m^2 未満
血液透析を要する ESRD 患者	-

ESRD = 末期腎不全.

腎機能正常者の被験者背景は軽度腎機能障害者群と適合させた (年齢 ±5 歳，体重 ±5 kg，人種及び性別). 被験者 40 例の年齢の中央値 (範囲) は 64 (40～76) 歳であった．なお，スクリーニング時に eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 未満である血液透析を要しない ESRD 患者は登録されなかった. また, 血液透析を要する ESRD 患者のスクリーニング時の eGFR の算術平均値 (範囲) は 8.4 (4.6 – 15.8) mL/min/1.73 m^2 であり，8 例中 7 例が 15 mL/min/1.73 m^2 未満であった.

腎機能正常者，軽度，中等度及び高度腎機能障害者には Day 1 に本剤 30 mg を空腹時単回経口投与し，薬物濃度測定のための採血を投与後 96 時間まで実施した．ESRD 患者 (血液透析を要する，以後同様) には，2 期の投与期のうち，投与第 1 期では血液透析開始 4 時間前，投与第 2 期では血液透析終了約 1 時間後に，それぞれ本剤 30 mg を空腹時単回投与し，薬物濃度測定のための採血を投与第 1 期では投与後 72 時間，投与第 2 期では投与後 48 時間まで実施した. 透析時間は約 4 時間であり，各期の間には 7～14 日間の休薬期間を設けた.

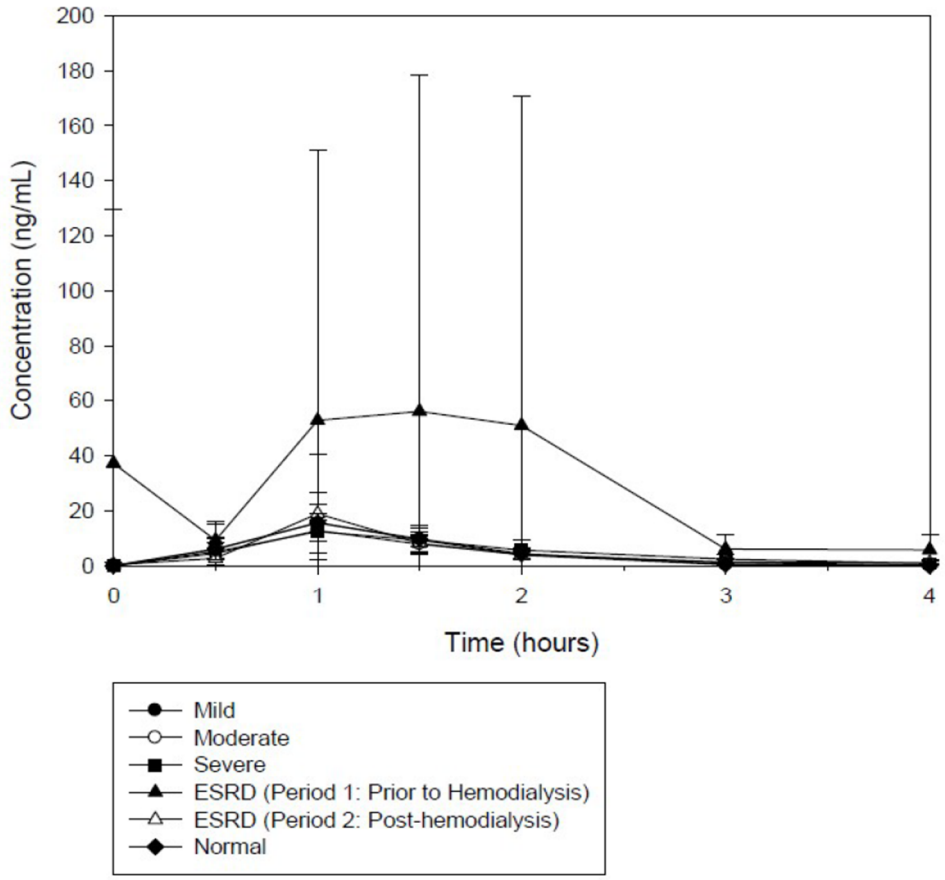
平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移を図 2.7.2.2-16 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-12 に示す．本剤 30 mg 投与後のリスデキサンフェタミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の算術平均値は，軽度，中等度及び高度腎機能障害者において，腎機能正常者と大きな差は認められなかった. 体重補正した CL/F の算術平均値は, 腎機能正常者 (17.0 L/hr/kg) と比較して，軽度及び中等度腎機能障害者では同程度 (19.3～20.4 L/hr/kg) であり，高度腎機能障害者では若干低かったものの大きな差は認められなかった (13.0 L/hr/kg)．また，全ての腎機能グループにおいて，T_{max} の中央値及び $t_{1/2,z}$ の算術平均値は，1.0～1.3 時間及び 0.5～0.7 時間であり概ね同程度であった．一方，ESRD 患者では，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の算術平均値が腎機能正常者と比較して高かった．しかしながら，ESRD 患者群においては，明らかに異常な高濃度を示す被験者 (002-2010) や明らかに異常な濃度推移を示す被験者 (002-2009，002-2014，002-2016 及び 002-2018) が認められた．それらの原因については特定出来ていないが，ESRD 患者群のリスデキサンフェタミンについての結果の解釈には注意が必要であると考える．なお，高速液体クロマトグラフィー/質量分析(LC/MS/MS) 法を使用した血漿中リスデキサンフェタミン濃度測定に

おける再分析や ISR (Incurred samples reanalysis) の評価結果では，分析単位間のバラつきは ESRD 患者群で大きかったことが報告されている．

リスデキサンフェタミンの薬物動態と腎機能の関係を評価するために，薬物動態パラメータと Cockcroft-Gault 法より算出したクレアチニンクリアランス推定値及び MDRD 式により算出した eGFR との回帰分析を実施した．なお，ESRD 患者の血液透析後である投与第 2 期のデータは回帰分析には含めなかった．その結果，腎機能の指標とリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータとの間に強い相関は認められなかった．

また，ESRD 患者の透析液中リスデキサンフェタミン濃度を測定したところ，リスデキサンフェタミンは透析液中にはほぼ回収されず，平均回収率は 0% (範囲 0～0.01%)であった．

図 2.7.2.2-16　腎機能正常者及び腎機能障害者に 30 mg カプセルを単回投与した時の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差)．　8 例/群．Mild = 軽度腎機能障害者．　Moderate = 中等度腎機能障害者．Severe = 高度腎機能障害者．Normal = 腎機能正常者．

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 2]

表 2.7.2.2-12　腎機能正常者及び腎機能障害者におけるリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能正常者 (N=8)	軽度腎機能障害者 (N=8)	中等度腎機能障害者 (N=8)	高度腎機能障害者 (N=8)	ESRD 患者	
					第 1 期 (透析前投与) (N=8)	第 2 期 (透析後投与) (N=8)
C_{max} (ng/mL)	15.7 (3.3)	16.0 (10.5)	12.8 (3.7)	13.9 (9)	60.7 (120.3)	37.7 (71)
T_{max} (hr)	1.0 (1.0, 1.5)	1.0 (0.5, 1.5)	1.0 (1.0, 1.1)	1.3 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 1.5)	1.0 (1.0, 48)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	17.5 (4.5)	16.7 (12.6)	15.5 (5.9)	19.2 (10)	1244.3 (2768.9)	864.5 (2094.1)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	23.7 (3.9) [a]	31.4 (24.5) [a]	17.9 (6.4) [b]	28.6 (6.4) [c]	24.0 (2.8) [a]	-
$t_{1/2,z}$ (hr)	0.5 (0.1) [a]	0.7 (0.3) [a]	0.7 (0.1) [b]	0.6 (0.2) [c]	0.7 (0.3) [a]	-
CL/F (L/hr/kg)	17.0 (2.6) [a]	19.3 (16.1) [a]	20.4 (4.7) [b]	13.0 (2.9) [c]	13.1 (1.7) [a]	-

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差). T_{max} は中央値 (最小値, 最大値).
[a] 2 例. [b] 5 例. [c] 4 例.

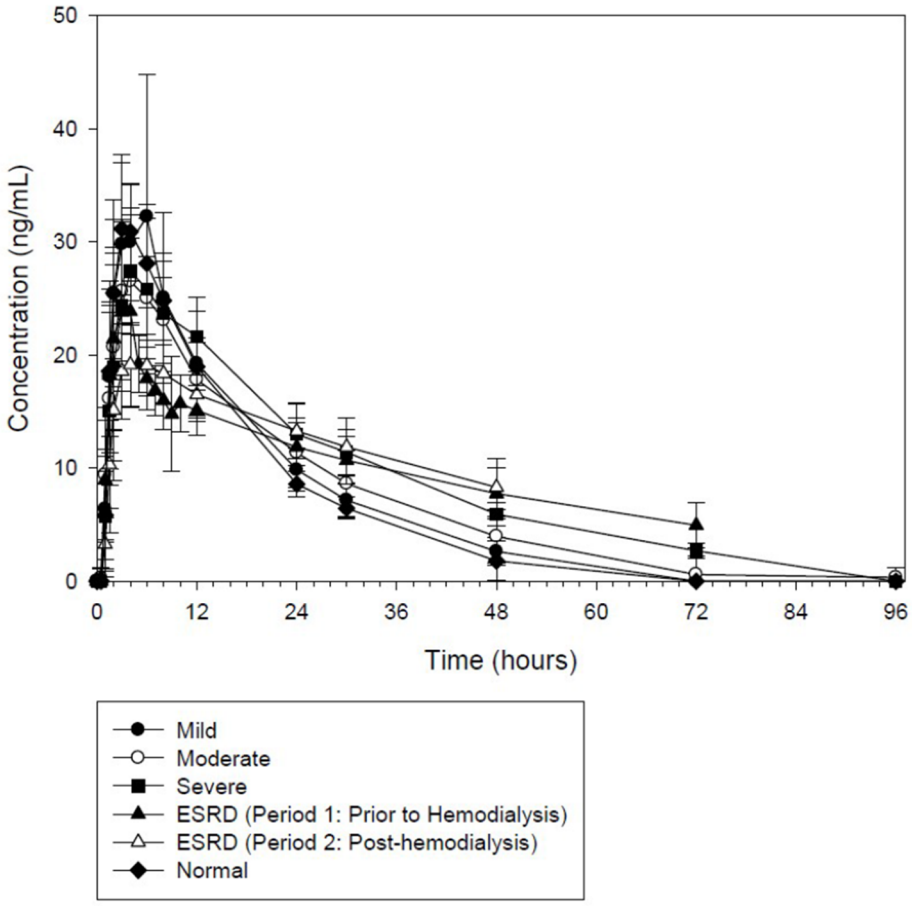
[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 13]

平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移を図 2.7.2.2-17 に，*d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-13 に示す．本剤 30 mg 投与後，腎機能正常者と比較して腎機能の低下に伴い *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の算術平均値は増加し，C_{max} の算術平均値は減少した．体重補正した CL/F の算術平均値は，腎機能正常者 (0.7 L/hr/kg) と比較して，ESRD 患者で最も低く (いずれの投与期でも 0.3 L/hr/kg)，約 50%低かった．また，$t_{1/2,z}$ の算術平均値は腎機能の低下に依存して延長し，腎機能正常者 (12.1 時間) で最も短く，ESRD 患者 (38.2～40.9 時間) で最も長かった．全ての腎機能グループにおいて，T_{max} の中央値は 3～4 時間であり，概ね同程度であった．ESRD 患者において，血漿中 *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータに，血液透析前後での大きな差は認められなかった．

各被験者の *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-inf}}$ 及び体重補正した CL/F と腎機能との関係を図 2.7.2.2-18 及び図 2.7.2.2-19 に示す．*d*-アンフェタミンの薬物動態と腎機能の関係を評価するために，薬物動態パラメータと Cockcroft-Gault 法より算出したクレアチニンクリアランス推定値及び MDRD 式により算出した eGFR との回帰分析を実施した．なお，ESRD 患者の血液透析後である投与第 2 期のデータは回帰分析には含めなかった．その結果，$AUC_{0\text{-inf}}$ および体重補正した CL/F と腎機能との間に強い相関が認められたが, その他の薬物動態パラメータについては腎機能との間に明らかな傾向は認められなかった．

また，ESRD 患者の透析液中 *d*-アンフェタミン濃度を測定したところ，*d*-アンフェタミンは透析液中にほとんど回収されず，平均回収率は 2.63% (範囲 2.18～3.30%) であった．

図 2.7.2.2-17 腎機能正常者及び腎機能障害者に 30 mg カプセルを単回投与した時の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 8 例/群. Mild = 軽度腎機能障害者. Moderate = 中等度腎機能障害者. Severe = 高度腎機能障害者. Normal = 腎機能正常者.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 5]

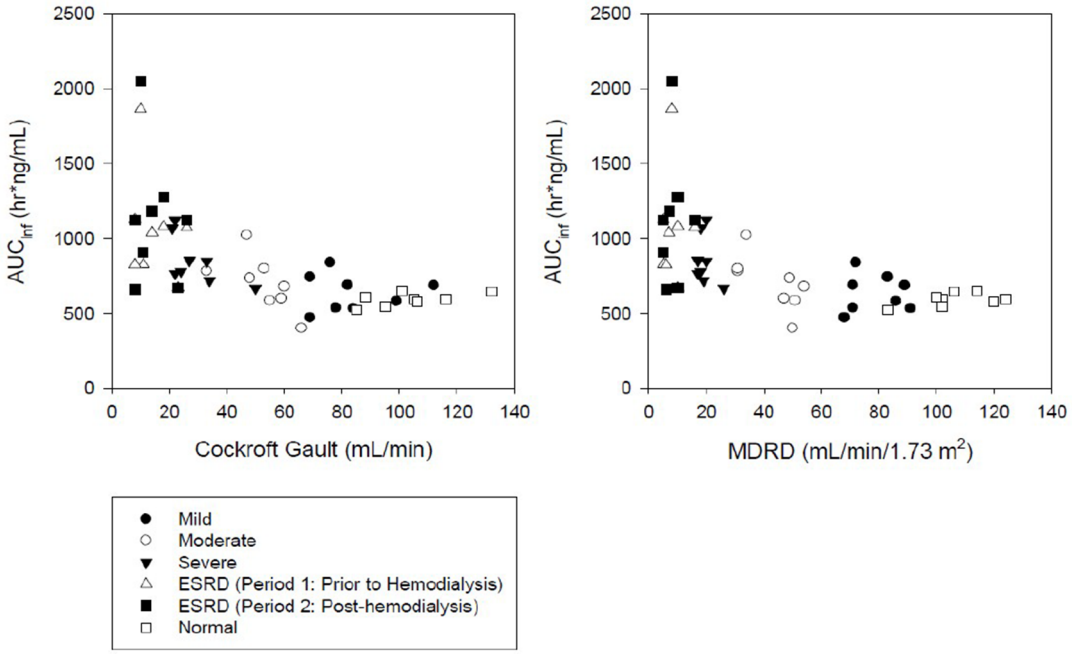
表 2.7.2.2-13 腎機能正常者及び腎機能障害者における *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能正常者 (N=8)	軽度腎機能障害者 (N=8)	中等度腎機能障害者 (N=8)	高度腎機能障害者 (N=8)	ESRD 患者	
					第 1 期 (透析前投与) (N=8)	第 2 期 (透析後投与) (N=8)
C_{max} (ng/mL)	32.2 (5.3)	35.1 (11.1)	27.5 (4.9)	28.4 (5.9)	25.5 (8)	20.1 (3.3)
T_{max} (hr)	3.5 (3, 4)	4 (2, 6)	4 (3, 6)	4 (2, 6)	3 (2, 4)	4 (2, 8)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	527.9 (69.9)	577.1 (117.9)	610.6 (170.7)	779.5 (146.1)	741.8 (134.8)	623.8 (102)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	597.9 (44.5)	637.7 (123.8)	702.7 (182.9)	856.9 (161.5)	1065.9 (360.4)	1126.3 (437.9)
$t_{1/2,z}$ (hr)	12.1 (2.5)	12.8 (2)	16.8 (5.2)	19.8 (1.9)	40.9 (16.3)	38.2 (16.5)
CL/F (L/hr/kg)	0.7 (0.1)	0.7 (0.1)	0.5 (0.1)	0.4 (0.1)	0.3 (0.1)	0.3 (0.2)

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差). T_{max} は中央値 (最小値, 最大値).

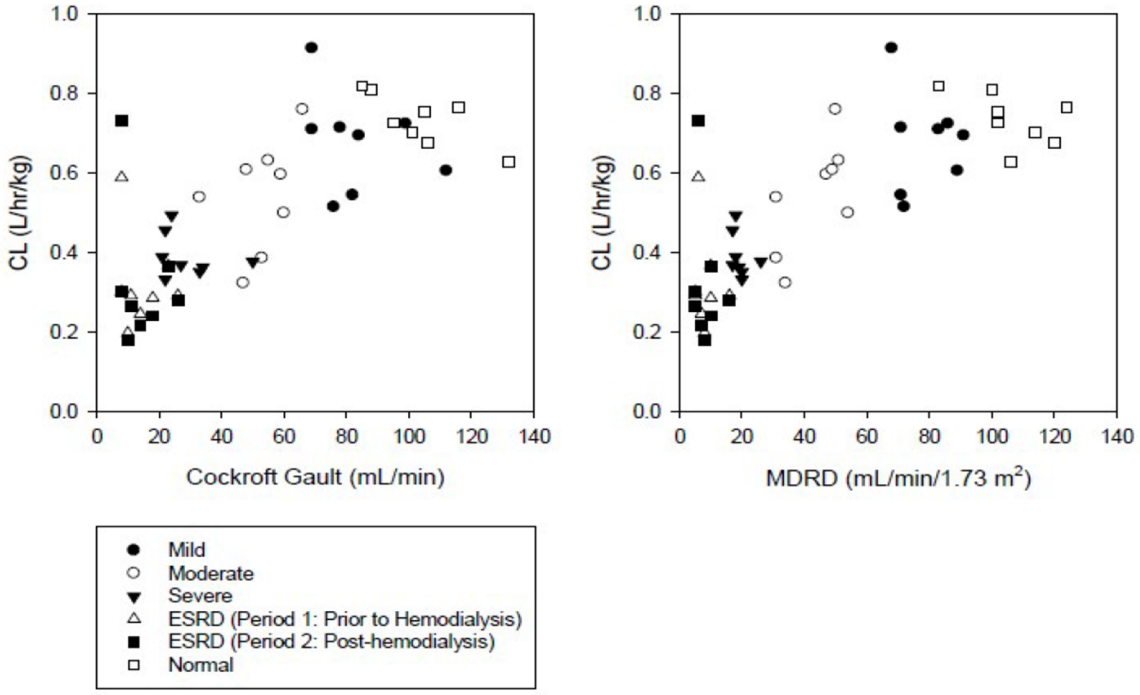
[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 15]

図 2.7.2.2-18 腎機能正常者及び腎機能障害者における *d*-アンフェタミンの $AUC_{0\text{-}inf}$ と腎機能の関係



8 例/群. Mild = 軽度腎機能障害者. Moderate = 中等度腎機能障害者. Severe = 高度腎機能障害者. Normal = 腎機能正常者.
[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 9]

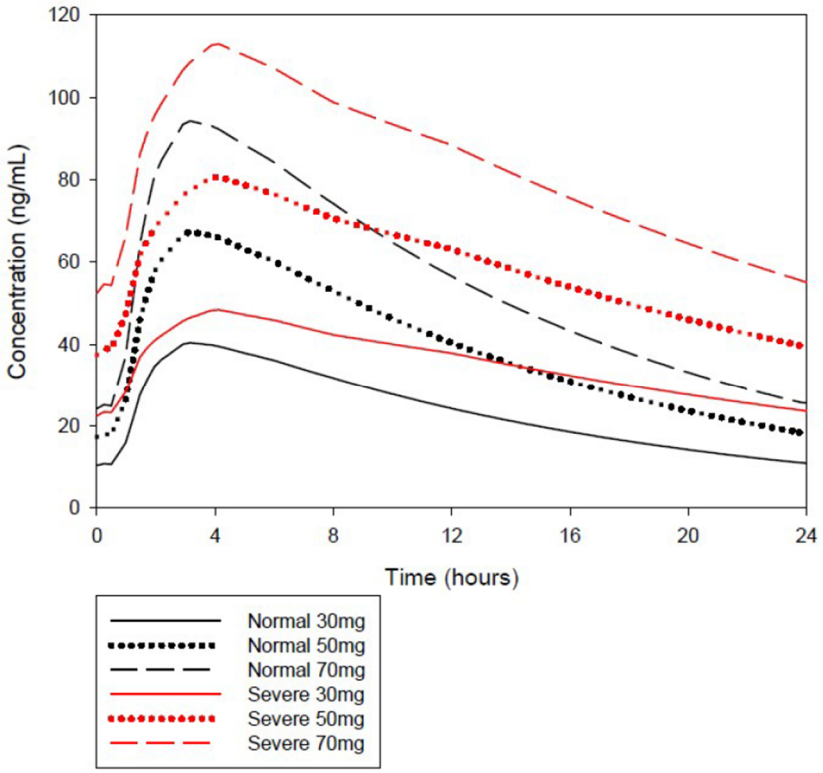
図 2.7.2.2-19 腎機能正常者及び腎機能障害者における *d*-アンフェタミンの体重補正した CL/F と腎機能の関係



8 例/群. Mild = 軽度腎機能障害者. Moderate = 中等度腎機能障害者. Severe = 高度腎機能障害者. Normal = 腎機能正常者.
[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 10]

高度腎機能障害が本剤投与時の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度に与える影響を検討するために，重ね合わせによるシミュレーションを実施した．腎機能正常者及び高度腎機能障害者を対象に，本剤 30, 50 及び 70 mg 投与時の定常状態の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度及び薬物動態パラメータのシミュレーション結果を，それぞれ図 2.7.2.2-20 及び表 2.7.2.2-14 に示す．その結果，高度腎機能障害者 (GFR 15 以上 29 mL/min/1.73 m^2 以下) での 50 mg 投与時の曝露は，腎機能正常者の 70 mg 投与時の曝露に相当することが示唆された．

図 2.7.2.2-20　シミュレーションによる腎機能正常者及び高度腎機能障害者における定常状態時の推定血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移



Normal = 腎機能正常者．Severe = 高度腎機能障害者．

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 11]

表 2.7.2.2-14　シミュレーションによる腎機能正常者及び高度腎機能障害者における定常状態での *d*-アンフェタミン薬物動態パラメータの推定値

	パラメータ	30 mg	50 mg	70 mg
腎機能正常者	C_{max} (ng/mL)	40.38	67.30	94.22
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	572.0	953.3	1334.6
高度腎機能障害者	C_{max} (ng/mL)	48.40	80.66	112.92
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	856.6	1427.7	1998.8

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 17]

以上の結果より，腎機能の低下に伴い，*d*-アンフェタミンの $t_{1/2,z}$ が延長し曝露は上昇したものの，腎機能正常者と軽度及び中等度腎機能障害者間で *d*-アンフェタミンの薬物動態に臨床的

に意味のある差はみられず，これらの腎機能障害を有する患者に対する用量調節の必要はないと判断した．一方で，シミュレーションの結果より，高度腎機能障害を有する患者 (GFR 15 以上 29 mL/min/1.73 m^2 以下) では, 最大用量を 50 mg/日に設定することが適切と判断した. また, 透析を要する患者及び GFR 15 mL/min/1.73 m^2 未満の ESRD 患者では更なる減量を考慮することが必要と考える.

2.7.2.2.5 薬物相互作用試験

2.7.2.2.5.1 オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (SPD489-113)

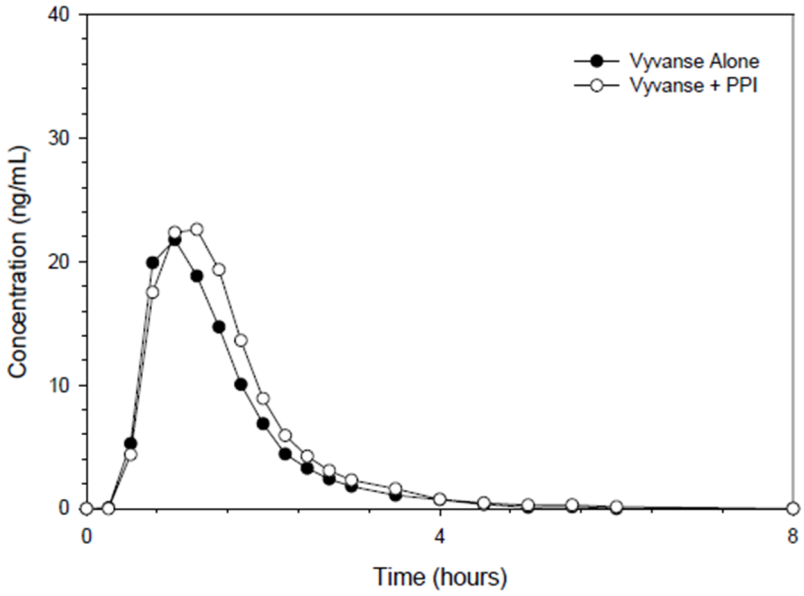
[添付資料 5.3.3.4-01]

本剤及び徐放性製剤の混合アンフェタミン (Adderall XR) の単独単回投与時及びプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール (PRILOSEC OTC™) 併用単回投与時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミンの薬物動態を検討した．薬物動態の解析ではモデルに依存しない方法を用いた.

外国人健康成人 24 例を対象とし，投与第 1～4 期で実施した．Day 1 (投与第 1 期) 及び Day 5 (投与第 2 期) に, 本剤 50 mg もしくは混合アンフェタミン 20 mg を 1 回ずつ単独単回経口投与, Day 9～22 にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与し, Day 15 (投与第 3 期) 及び Day 19 (投与第 4 期) に，本剤 50 mg もしくは混合アンフェタミン 20 mg とオメプラゾール 40 mg との併用単回経口投与を実施した.

本剤単独投与時及びオメプラゾールとの併用投与時の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移を図 2.7.2.2-21 に示す．また，リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-15 に示す．本剤単独投与時及びオメプラゾールとの併用投与時の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度は同様の推移を示した．両投与群の PK パラメータに顕著な差は認められなかった.

図 2.7.2.2-21　本剤単独投与及びオメプラゾールとの併用投与における平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移



24 例/本剤単独投与群．21 例/本剤 ＋ オメプラゾール併用群．
Vyvanse＝ 本剤 (S-877489)．PPI＝ オメプラゾール．

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 page 265]

表 2.7.2.2-15　本剤単独投与及びオメプラゾール併用投与におけるリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ

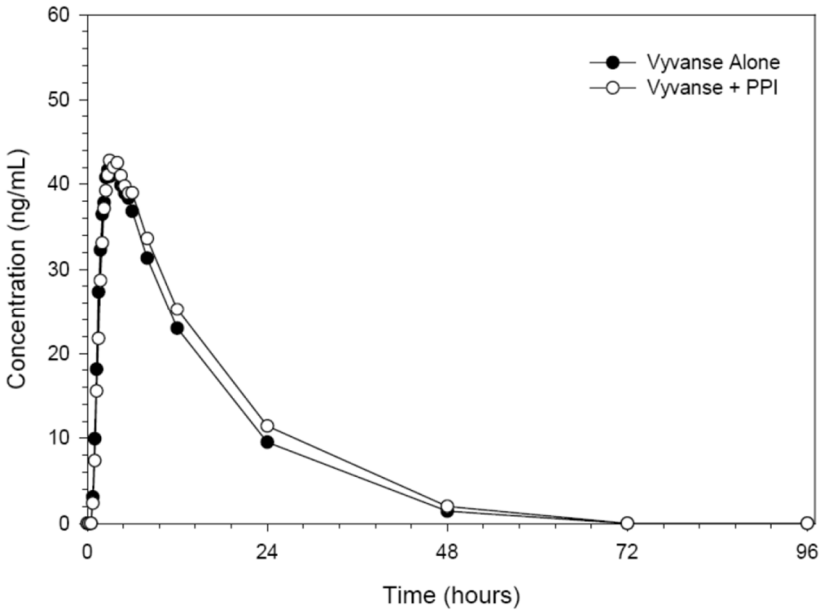
パラメータ	本剤単独投与 (N=24)	オメプラゾール併用投与 (N=21)
C_{max} (ng/mL)	24.46 (12.945)	26.124 (13.757)
T_{max} (hr)	1.25 (0.75，1.5) [a]	1.25 (0.75，1.75)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	28.288 (11.297)	32.569 (14.573)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	30.813 (9.791) [a]	34.723 (14.846) [b]
$t_{1/2,z}$ (hr)	0.74 (0.36) [a]	0.76 (0.3) [b]

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差)．T_{max} は中央値 (最小値，最大値)．
[a] 23 例．[b] 19 例．

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 1.6]

本剤単独投与時及びオメプラゾールとの併用投与時の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移を図 2.7.2.2-22 に示す．また，*d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-16 に，分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-17 に示す．本剤単独投与時に対するオメプラゾールの併用投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値の比の90%信頼区間は，いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった．また，両投与群における T_{max} の中央値は 3 時間であり，オメプラゾールの併用投与による T_{max} への影響は認められなかった．これらの結果より，本剤の薬物動態は胃内の pH による影響を受けないことが示唆された．

図 2.7.2.2-22 本剤単独投与及びオメプラゾールとの併用投与における平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移



24 例/本剤単独投与群．21 例/本剤 + オメプラゾール併用群．

Vyvanse = 本剤 (S-877489)．PPI = オメプラゾール．

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Figure 2]

表 2.7.2.2-16 本剤単独投与及びオメプラゾール併用投与における *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤単独投与 (N=24)	オメプラゾール併用投与 (N=21)
C_{max} (ng/mL)	45.037 (13.971)	46.335 (9.71)
T_{max} (hr)	3 (1.5，5.5) [a]	3 (2.5，5.5)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	626.267 (198.982)	686.998 (196.906)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	713.016 (134.745) [a]	761.573 (191.126)
$t_{1/2,z}$ (hr)	9.71 (1.55) [a]	10.43 (1.65)

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差)．T_{max} は中央値 (最小値，最大値)．
[a] 23 例．

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 1.7]

表 2.7.2.2-17 本剤単独投与及びオメプラゾール併用投与における *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ比較

	パラメータ	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
オメプラゾール併用投与 / 本剤単独投与	C_{max}	0.987	0.944	1.033
	$AUC_{0\text{-last}}$	1.026	0.955	1.102
	$AUC_{0\text{-inf}}$	1.048	1.002	1.096

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 12]

2.7.2.2.5.2 グアンファシンとの薬物相互作用試験 (SPD503-115)

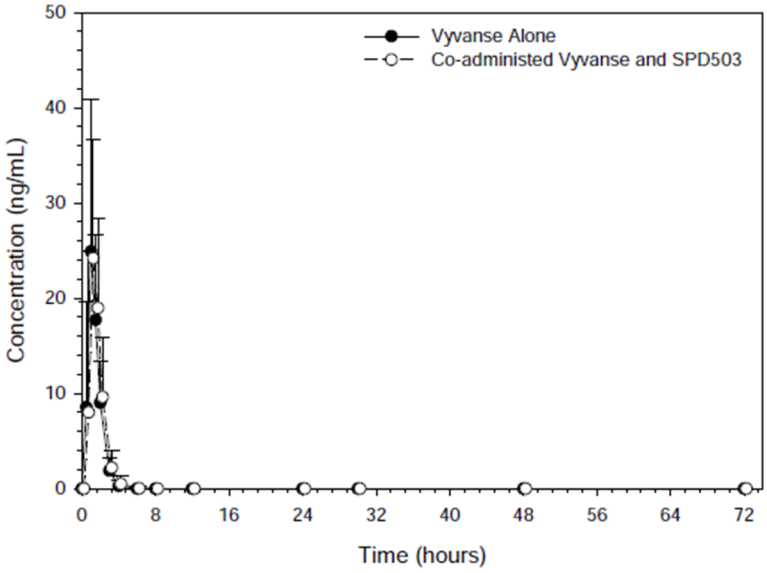
[添付資料 5.3.3.4-02]

本剤と選択的 α_{2A} アドレナリン受容体作動薬であり, 徐放性製剤のグアンファシン塩酸塩 (インチュニブ) を併用投与した時のリスデキサンフェタミン, *d*-アンフェタミン及びグアンファシンの薬物動態に及ぼす影響を評価した. 薬物動態の解析ではモデルに依存しない方法を用いた.

外国人健康成人を対象とし, 本剤 50 mg を単独単回経口投与, グアンファシン塩酸塩 4 mg (グアンファシンとして, 以下同様) を単独単回経口投与及び両薬剤を併用単回経口投与の 3 期で実施した. 各期の間には 1 週間の休薬期間を設けた. 本試験には計 42 例が参加し, 40 例が試験を完了した.

本剤単独投与時及びグアンファシン塩酸塩との併用投与時の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移を図 2.7.2.2-23 に示す. また, リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-18 に示す. 本剤単独投与時及びグアンファシン塩酸塩との併用投与時の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度は同様の推移を示した.

図 2.7.2.2-23　本剤単独投与及びグアンファシン塩酸塩との併用投与における平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 41 例/群.
注: 単独と併用時のデータ比較のため, プロットの時間を左右に適宜シフトした.
Vyvanse = 本剤 (S-877489). SPD503 = グアンファシン塩酸塩 (インチュニブ).

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Figure 9]

表 2.7.2.2-18　本剤単独投与及びグアンファシン塩酸塩併用投与におけるリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ

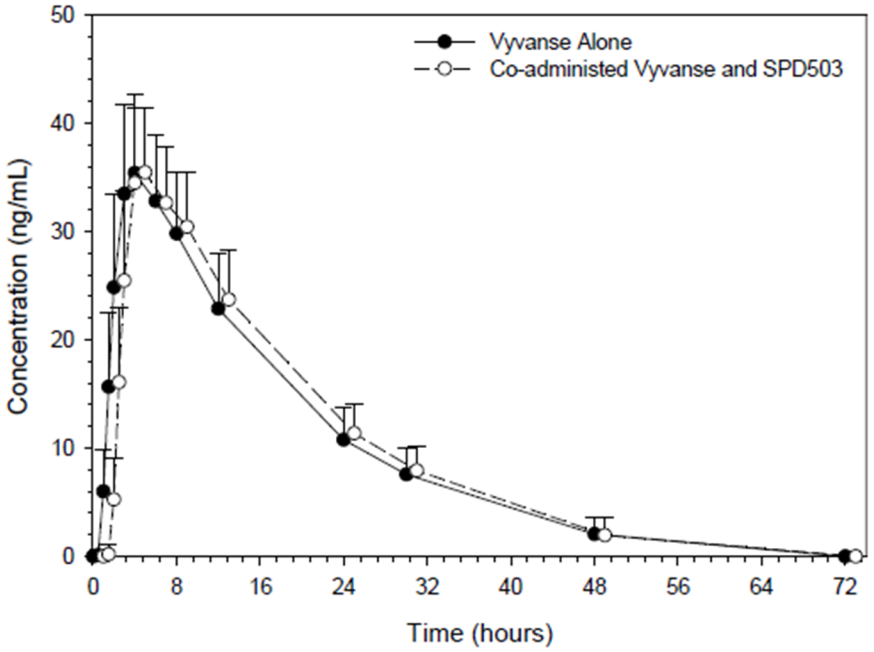
パラメータ	本剤単独投与 (N=41)	グアンファシン塩酸塩併用投与 (N=41)
C_{max} (ng/mL)	26.14 (15.37)	27.13 (15.49)
T_{max} (hr)	1 (1, 1.5)	1 (0.5, 1.5)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	32.1 (18)	33.2 (19.1)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	36.1 (18.9) [a]	37.1 (19.1) [b]
$t_{1/2,z}$ (hr)	0.5 (0.1) [a]	0.5 (0.1) [b]
CL/F (L/hr/kg)	21.71 (7.84) [a]	21.2 (7.41) [b]
Vz/F (L/kg)	16.04 (7.8) [a]	15.7 (5.49) [b]

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差). T_{max} は中央値 (最小値, 最大値).
[a] 33 例. [b] 36 例.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 2.5]

本剤単独投与時及びグアンファシン塩酸塩との併用投与時の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移を図 2.7.2.2-24 に示す. また, *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-19 に, 分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-20 に示す. 本剤単独投与時に対するグアンファシン塩酸塩の併用投与時の *d*-アンフェタミンの C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は, いずれも 0.80～1.25 の範囲内であり, グアンファシン塩酸塩との併用投与による *d*-アンフェタミンの薬物動態への影響は認められなかった. なお, 本剤単独投与及びグアンファシン塩酸塩との併用投与の両方を完了した被験者 40 例での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ について, 幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出したところ, それぞれ 0.991 (0.966 -1.017) 及び 1.016 (0.979 - 1.055) であり, 比の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった.

図 2.7.2.2-24 本剤単独投与及びグアンファシン塩酸塩との併用投与における平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移



算術平均値 (標準偏差). 41 例/群.
注: 単独と併用時のデータ比較のため，プロットの時間を左右に適宜シフトした.
Vyvanse = 本剤 (S-877489). SPD503 = グアンファシン塩酸塩 (インチュニブ).
[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Figure 6]

表 2.7.2.2-19 本剤単独投与及びグアンファシン塩酸塩併用投与における *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤単独投与 (N=41)	グアンファシン塩酸塩併用投与 (N=41)
C_{max} (ng/mL)	36.48 (7.13)	36.50 (6.00)
T_{max} (hr)	4 (3，6)	4 (3，8)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	628.9 (157.2)	642.2 (143)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	686.9 (159.8)	708.4 (137.8)
$t_{1/2,z}$ (hr)	11.2 (1.6)	11.2 (1.5)
CL/F (L/hr/kg)	0.99 (0.23)	0.95 (0.17)
Vz/F (L/kg)	15.58 (2.52)	15.11 (2.37)

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差). T_{max} は中央値 (最小値，最大値). [出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 2.6]

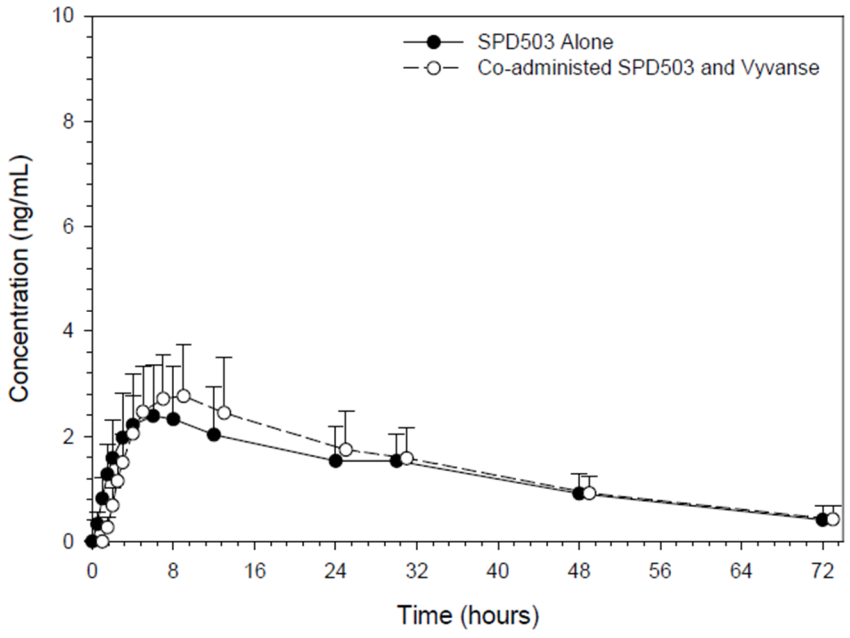
表 2.7.2.2-20 本剤単独投与及びグアンファシン塩酸塩併用投与における *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ比較

	パラメータ	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
グアンファシン塩酸塩併用投与/本剤単独投与	C_{max}	0.993	0.967	1.019
	$AUC_{0\text{-last}}$	1.007	0.968	1.048
	$AUC_{0\text{-inf}}$	1.02	0.983	1.06

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 2.9]

グアンファシン塩酸塩の単独投与時及び本剤との併用投与時の平均血漿中グアンファシン濃度推移を図 2.7.2.2-25 に示す．また，グアンファシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-21 に，分散分析によるグアンファシンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-22 に示す．グアンファシン塩酸塩の単独投与時に対する本剤併用投与時のグアンファシンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，0.80～1.25 の範囲内であった．また，グアンファシンの C_{max} は本剤の併用で約 19%増加した．これらの結果から，本剤併用によりグアンファシンの C_{max} はわずかに増加するものの，その変化は小さく，臨床的に意味のある影響はないと考える．なお，グアンファシン塩酸塩の単独投与及び本剤との併用投与の両方を完了した被験者 40 例での C_{max} 及びそのうち $AUC_{0\text{-inf}}$ が適切に算出された 35 例での $AUC_{0\text{-inf}}$ について，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出したところ，それぞれ 1.184 (1.063～1.319) 及び 1.064 (0.976～1.159) であった．

図 2.7.2.2-25　グアンファシン塩酸塩単独投与及び本剤との併用投与における平均血漿中グアンファシン濃度推移



算術平均値 (標準偏差).
40 例/グアンファシン塩酸塩単独投与群．41 例/グアンファシン塩酸塩 ＋ 本剤併用投与群.
注: 単独と併用時のデータ比較のため，プロットの時間を左右に適宜シフトした.
Vyvanse = 本剤 (S-877489). SPD503 = グアンファシン塩酸塩 (インチュニブ).
[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Figure 3]

表 2.7.2.2-21　グアンファシン塩酸塩単独投与及び本剤併用投与におけるグアンファシンの薬物動態パラメータ

パラメータ	グアンファシン塩酸塩単独投与 (N=40)	本剤併用投与 (N=41)
C_{max} (ng/mL)	2.55 (1.03)	2.97 (0.98)
T_{max} (hr)	6 (1.5，30)	6 (3，30)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	89.9 (26.9)	98.1 (28.8)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	104.9 (34.7) [a]	112.8 (35.7) [b]
$t_{1/2,z}$ (hr)	23.5 (10.2) [a]	21.4 (8.2) [b]
CL/F (L/hr/kg)	0.54 (0.17) [a]	0.5 (0.15) [b]
Vz/F (L/kg)	17.36 (7.54) [a]	15.33 (7.35) [b]

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差)．T_{max} は中央値 (最小値，最大値).
[a] 37 例．[b] 39 例.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 2.4]

表 2.7.2.2-22　グアンファシン塩酸塩単独投与及び本剤併用投与におけるグアンファシンの薬物動態パラメータ比較

	パラメータ	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
本剤併用投与/グアンファシン塩酸塩単独投与	C_{max}	1.187	1.066	1.321
	$AUC_{0\text{-last}}$	1.092	1.02	1.169
	$AUC_{0\text{-inf}}$	1.068	0.981	1.162

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 Table 2.7]

2.7.2.2.5.3 ベンラファキシンとの薬物相互作用試験 (SPD489-117)

[添付資料 5.3.3.4-03]

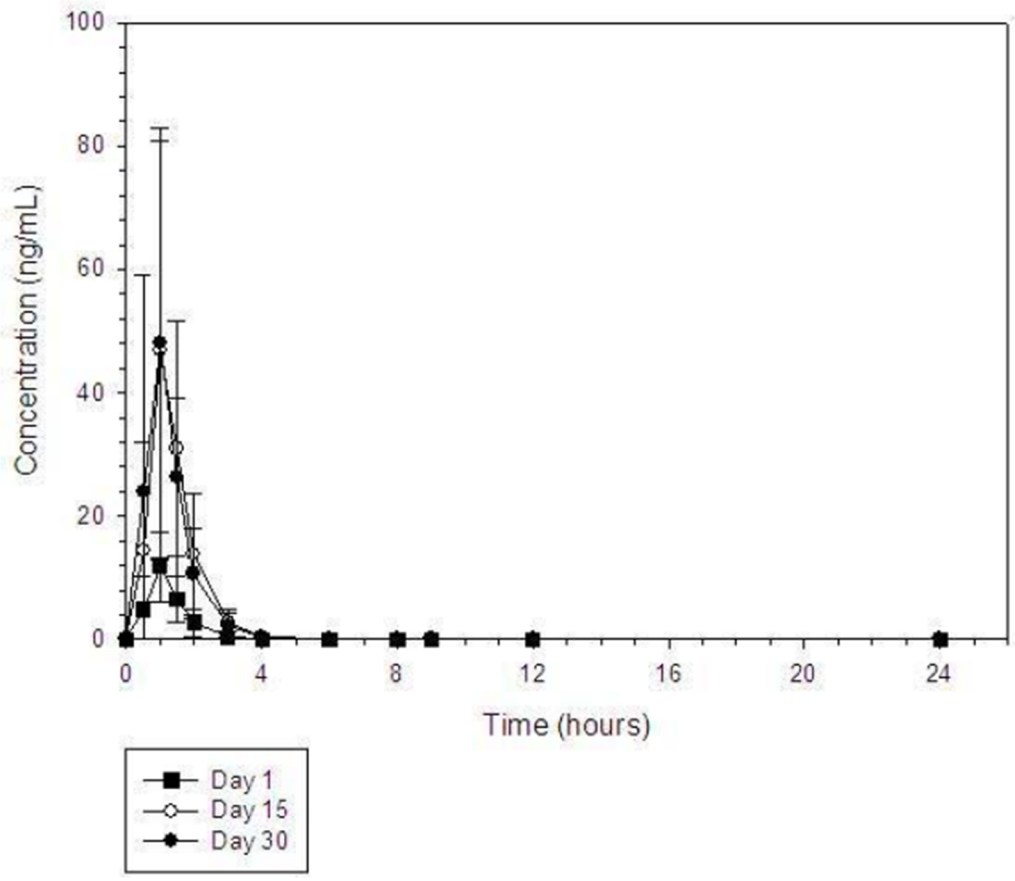
本剤とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり, 経口徐放性製剤のベンラファキシン塩酸塩 (イフェクサー) を併用投与した時のリスデキサンフェタミン及び *d*-アンフェタミン並びにベンラファキシン及び *O*-デスメチルベンラファキシン (ODV) の薬物動態に及ぼす影響を検討した．薬物動態の解析ではモデルに依存しない方法を用いた．なお，ベンラファキシンの代謝経路は，主に CYP2D6 による *O*-脱メチル化であり，CYP3A4 による *N*-脱メチル化も一部関与している．ベンラファキシンと活性代謝物である ODV の両方が，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用に加え弱いドーパミン再取り込み阻害作用をもつ.

外国人健康成人を対象とし，投与は漸増期，併用投与期及び漸減期で実施した．投与群 A では漸増期 Day 1～15 に，本剤 30，50 及び 70 mg を各 5 日間ずつ 1 日 1 回漸増反復投与し，併用投与期 Day 16～30 では, 本剤 70 mg と併用で, ベンラファキシン塩酸塩 75, 150 及び 225 mg (ベンラファキシンとして，以下同様) を各 5 日間ずつ 1 日 1 回漸増反復投与した．投与群 B では漸増期 Day 1～15 に，ベンラファキシン塩酸塩 75，150 及び 225 mg を各 5 日間ずつ 1 日 1 回漸増反復投与し，併用投与期 Day16～30 では，ベンラファキシン塩酸塩 225 mg と併用で，本剤 30，50 及び 70 mg を各 5 日間ずつ 1 日 1 回漸増反復投与した．両投与群共に Day 31～38 までを漸減期とし，ベンラファキシン塩酸塩 150 及び 75 mg を各 4 日ずつ漸減反復投与した．投与

群 A ではベンラファキシン塩酸塩が本剤の薬物動態に与える影響を，投与群 B では本剤がベンラファキシン塩酸塩の薬物動態に与える影響を検討した．本試験には計 80 例 (投与群 A は 42 例，投与群 B は 38 例) が参加し，64 例が試験を完了した．

本剤単独投与時及びベンラファキシン塩酸塩との併用投与時の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移を図 2.7.2.2-26 に示す．また，リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-23 に示す．本剤 70 mg 単独反復投与時 (投与群 A の Day 15) とベンラファキシン塩酸塩との併用反復投与時 (投与群 A の Day 30) の平均血漿中リスデキサンフェタミン濃度は同様の推移を示し，T_{max} の中央値は 1 時間，$t_{1/2,z}$ の算術平均値は 0.4 時間であった．

図 2.7.2.2-26　本剤単独投与時及びベンラファキシン塩酸塩併用投与時の血漿中リスデキサンフェタミン濃度推移 (投与群 A)



算術平均値 (標準偏差)．40 例/Day 1，32 例/Day 15 及び Day 30.
Day 1 = 本剤 30 mg.
Day 15 = 本剤 70 mg.
Day 30 = 本剤 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩 225 mg.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Figure 3]

表 2.7.2.2-23　本剤単独投与及びベンラファキシン塩酸塩併用投与におけるリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ (投与群 A)

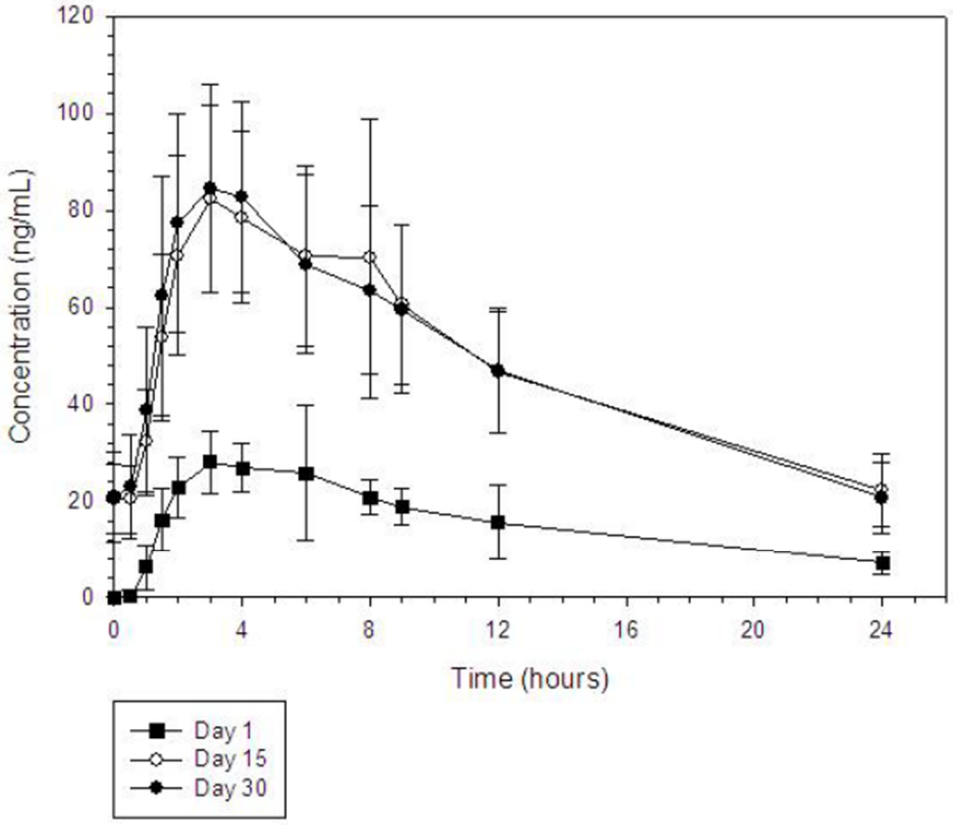
パラメータ	本剤 30 mg (Day 1) (N=40)	本剤 70 mg (Day 15) (N=32)	本剤 70 mg +ベンラファキシン塩酸塩 225 mg (Day 30) (N=32)
C_{max} (ng/mL)	12.25 (5.74)	49.06 (32.25)	49.84 (34.3)
T_{max} (hr)	1 (0.5, 1.5)	1 (1, 2)	1 (0.5, 2)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	12.6 (7)	65.5 (44) [a]	63.9 (43.7) [b]
$t_{1/2,z}$ (hr)	-	0.4 (0.1) [a]	0.4 (0.1) [b]

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差). T_{max} は中央値 (最小値, 最大値).
[a] 23 例. [b] 25 例.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 9]

本剤単独投与時及びベンラファキシン塩酸塩との併用投与時の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移を図 2.7.2.2-27 に示す. また, *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-24 に示す. 本剤 70 mg 単独反復投与時 (投与群 A の Day 15) とベンラファキシン塩酸塩との併用反復投与時 (投与群 A の Day 30) の平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度は同様の推移を示し, T_{max} の中央値は 3 時間, $t_{1/2,z}$ の算術平均値は 9.8～10.4 時間であった. 分散分析による *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-25 に示す. 本剤単独投与時 (Day 15) に対するベンラファキシン塩酸塩併用投与時 (Day 30) の *d*-アンフェタミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は, 生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) の範囲内であった.

図 2.7.2.2-27 本剤単独投与時及びベンラファキシン塩酸塩併用投与時の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移 (投与群 A)



算術平均値 (標準偏差). 40 例/Day 1, 32 例/Day 15 及び Day 30.
Day 1 = 本剤 30 mg.
Day 15 = 本剤 70 mg.
Day 30 = 本剤 70 mg + ベンラファキシン塩酸塩 225 mg.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Figure 4]

表 2.7.2.2-24 本剤単独投与及びベンラファキシン塩酸塩併用投与における *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ (投与群 A)

パラメータ	本剤 30 mg (Day 1) (N=40)	本剤 70 mg (Day 15) (N=32)	本剤 70 mg +ベンラファキシン塩酸塩 225 mg (Day 30) (N=32)
C_{max} (ng/mL)	32.11 (14.19)	88.91 (26.87)	88.91 (22.72)
T_{max} (hr)	3 (2, 12)	3 (1.5, 8)	3 (1.5, 6)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	365.8 (83.6)	1143.4 (292.8) [a]	1135.4 (301.5)
$t_{1/2,z}$ (hr)	-	10.4 (1.8) [a]	9.8 (1.7)

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差). T_{max} は中央値 (最小値, 最大値).
[a] 31 例

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 10]

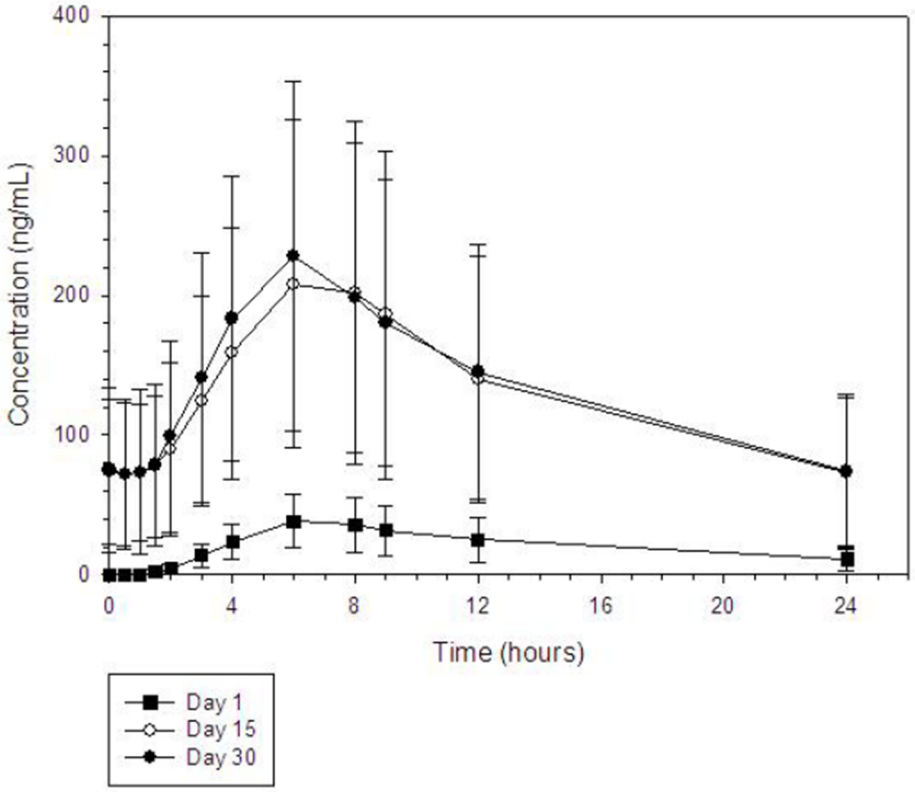
表 2.7.2.2-25　本剤単独投与及びベンラファキシン塩酸塩併用投与における *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ比較 (投与群 A)

	パラメータ	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
ベンラファキシン塩酸塩併用投与/本剤単独投与	C_{max}	0.967	0.821	1.139
	$AUC_{0-\tau}$	0.95	0.806	1.121

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 11]

ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び本剤との併用投与時の平均血漿中ベンラファキシン濃度推移を図 2.7.2.2-28 に示す．また，ベンラファキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-26 に示す．平均血漿中ベンラファキシン濃度は，ベンラファキシン塩酸塩 225 mg 単独反復投与時 (投与群 B の Day 15) に比べ，本剤との併用反復投与時 (投与群 B の Day 30) でわずかに高い推移を示した．単独及び併用投与時共に，T_{max} の中央値は 6 時間，$t_{1/2,z}$ の算術平均値は約 11 時間であった．分散分析によるベンラファキシンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-27 に示す．ベンラファキシン塩酸塩単独投与時 (Day 15) に対する本剤併用投与時 (Day 30) のベンラファキシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，それぞれ 0.881～1.38 及び 0.88～1.45 であり，上限が生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) の範囲外であった．これらの結果から，血漿中ベンラファキシン濃度は本剤との併用投与によりわずかに上昇することが示唆された．

図 2.7.2.2-28 ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び本剤併用投与時の血漿中ベンラファキシン濃度推移 (投与群 B)



算術平均値 (標準偏差). 37 例/Day 1, 35 例/Day 15, 34 例/Day 30.
Day 1 = ベンラファキシン塩酸塩 75mg.
Day 15 = ベンラファキシン塩酸塩 225mg.
Day 30 = ベンラファキシン塩酸塩 225mg + 本剤 70mg.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Figure 5]

表 2.7.2.2-26 ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び本剤併用投与におけるベンラファキシンの薬物動態パラメータ (投与群 B)

パラメータ	ベンラファキシン塩酸塩 75 mg (Day 1) (N=36)	ベンラファキシン塩酸塩 225 mg (Day 15) (N=35)	ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + 本剤 70 mg (Day 30) (N=34)
C_{max} (ng/mL)	39.89 (19.11)	210.98 (120.6)	228.89 (124.42)
T_{max} (hr)	6 (6, 8)	6 (6, 8)	6 (4, 8)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	494.6 (278.3)	2900 (1919.3) [a]	3202.6 (1942.5)
$t_{1/2,z}$ (hr)	-	10.8 (2.7) [a]	11.2 (3.1)

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差). T_{max} は中央値 (最小値, 最大値).
[a] 32 例.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 12]

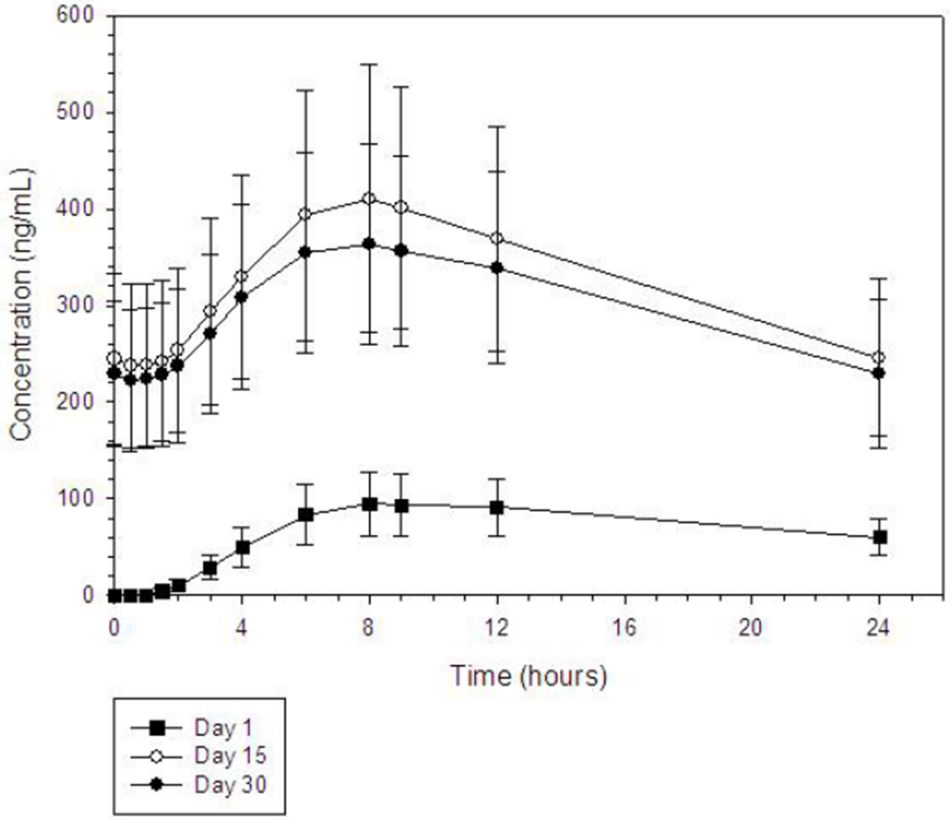
表 2.7.2.2-27　ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び本剤併用投与におけるベンラファキシンの薬物動態パラメータ比較 (投与群 B)

	パラメータ	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
本剤併用投与/ベンラファキシン塩酸塩単独投与	C_{max}	1.103	0.881	1.38
	$AUC_{0-\tau}$	1.129	0.88	1.45

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 13]

ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び本剤との併用投与時の平均血漿中 ODV 濃度推移を図 2.7.2.2-29 に示す. また, ODV の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-28 に示す. 平均血漿中 ODV 濃度は，ベンラファキシン塩酸塩 225 mg 単独反復投与時 (投与群 B の Day 15) に比べ，本剤との併用反復投与時 (投与群 B の Day 30) でわずかに低い推移を示した．T_{max} の中央値は単独投与，併用投与共に 8 時間，$t_{1/2,z}$ の算術平均値は 19.5～20.9 時間であった．分散分析による ODV の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-29 に示す．ベンラファキシン塩酸塩単独投与時 (Day 15) に対する本剤併用投与時 (Day 30) の ODV の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，それぞれ 0.777～1.058 及び 0.713～0.956 であり，下限が生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) の範囲外であった．これらの結果から血漿中 ODV 濃度は，本剤との併用投与によりわずかに低下することが示唆された.

図 2.7.2.2-29 ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び本剤併用投与時の血漿中 ODV 濃度推移 (投与群 B)



算術平均値 (標準偏差). 37 例/Day 1, 35 例/Day 15, 34 例/Day 30.
Day 1 = ベンラファキシン塩酸塩 75mg.
Day 15 = ベンラファキシン塩酸塩 225mg.
Day 30 = ベンラファキシン塩酸塩 225mg + 本剤 70mg.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Figure 6]

表 2.7.2.2-28 ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び本剤併用投与における ODV の薬物動態パラメータ (投与群 B)

パラメータ	ベンラファキシン塩酸塩 75 mg (Day 1) (N=36)	ベンラファキシン塩酸塩 225 mg (Day 15) (N=35)	ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + 本剤 70 mg (Day 30) (N=34)
C_{max} (ng/mL)	99.99 (28.31)	420.55 (139.67)	371.54 (104.92)
T_{max} (hr)	9 (8, 12)	8 (6, 11)	8 (6, 12)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	1668.6 (450.3)	8363.3 (2168.1) [a]	6955.1 (1962.8) [b]
$t_{1/2,z}$ (hr)	-	19.5 (6) [a]	20.9 (6.7) [b]

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差). T_{max} は中央値 (最小値, 最大値).
[a] 21 例. [b] 23 例.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 14]

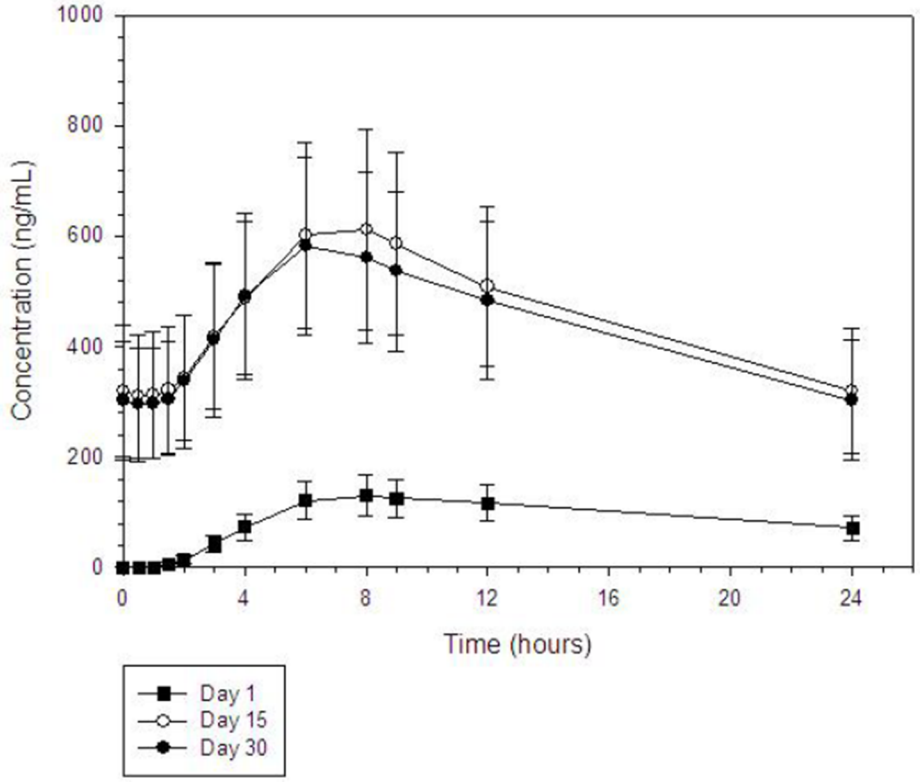
表 2.7.2.2-29　ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び本剤併用投与における ODV の薬物動態パラメータ比較 (投与群 B)

	パラメータ	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
本剤併用投与/ベンラファキシン塩酸塩単独投与	C_{max}	0.907	0.777	1.058
	$AUC_{0-\tau}$	0.826	0.713	0.956

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 15]

ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び本剤との併用投与時のベンラファキシンと ODV の総濃度 (以下，総濃度と記載) での平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-30 に示す．また，薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-30 に示す．総濃度としての C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の算術平均値は，ベンラファキシン塩酸塩 225 mg 単独反復投与時 (投与群 B の Day 15) に比べ，本剤との併用反復投与時 (投与群 B の Day 30) においてわずかに低い値を示した．T_{max} の中央値は単独投与及び併用投与において 6～8 時間，$t_{1/2,z}$ の算術平均値は 16.9～18.4 時間であった．分散分析による総濃度としての薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-31 に示す．ベンラファキシン塩酸塩単独投与時 (Day 15) に対する本剤併用投与時 (Day 30) の総濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，それぞれ 0.84～1.089 及び 0.848～1.126 であり，生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) の範囲内であった．

図 2.7.2.2-30 ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び本剤併用投与時の血漿中の総濃度 (ベンラファキシン ＋ODV) での濃度推移 (投与群 B)



算術平均値 (標準偏差). 37 例/Day 1, 35 例/Day 15, 34 例/Day 30.
Day 1 = ベンラファキシン塩酸塩 75mg.
Day 15 = ベンラファキシン塩酸塩 225mg.
Day 30 = ベンラファキシン塩酸塩 225mg + 本剤 70mg.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Figure 7]

表 2.7.2.2-30 ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び本剤併用投与における総濃度 (ベンラファキシン ＋ODV) の薬物動態パラメータ (投与群 B)

パラメータ	ベンラファキシン塩酸塩 75 mg (Day 1) (N=36)	ベンラファキシン塩酸塩 225 mg (Day 15) (N=35)	ベンラファキシン塩酸塩 225 mg + 本剤 70 mg (Day 30) (N=34)
C_{max} (ng/mL)	134.62 (29.04)	624.56 (179.7)	588.68 (158.79)
T_{max} (hr)	8 (6, 12)	8 (6, 9)	6 (6, 9)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	2166.6 (479.1)	10738 (3273.3) [a]	10342.2 (3096.1)
$t_{1/2,z}$ (hr)	-	16.9 (4.3) [a]	18.4 (5.6)

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差). T_{max} は中央値 (最小値, 最大値).
[a] 33 例.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 16]

表 2.7.2.2-31　ベンラファキシン塩酸塩単独投与時及び本剤併用投与における総濃度 (ベンラファキシン ＋ODV) の薬物動態パラメータ比較 (投与群 B)

	パラメータ	幾何平均値の比	比の 90%信頼区間	
			下限	上限
本剤併用投与/ベンラファキシン塩酸塩単独投与	C_{max}	0.957	0.84	1.089
	$AUC_{0-\tau}$	0.977	0.848	1.126

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 Table 17]

これらの結果より，本剤単独投与時とベンラファキシン塩酸塩併用投与時で，*d*-アンフェタミンの薬物動態に変化は認められなかった．また，ベンラファキシン塩酸塩単独投与時と比較して本剤併用投与時では, ODV の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はわずかに減少し, ベンラファキシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はわずかに増加した．一方，ベンラファキシンと ODV の総濃度としての C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，本剤との併用による影響は受けなかった．以上より，本剤 (*d*-アンフェタミン) は CYP2D6 に対し弱い阻害作用を有することが示唆されたものの，その影響は小さく，併用による臨床的に意味のある影響は認められなかった．

2.7.2.2.5.4 カクテル基質との薬物相互作用試験 (SPD489-122)

[添付資料 5.3.3.4-04]

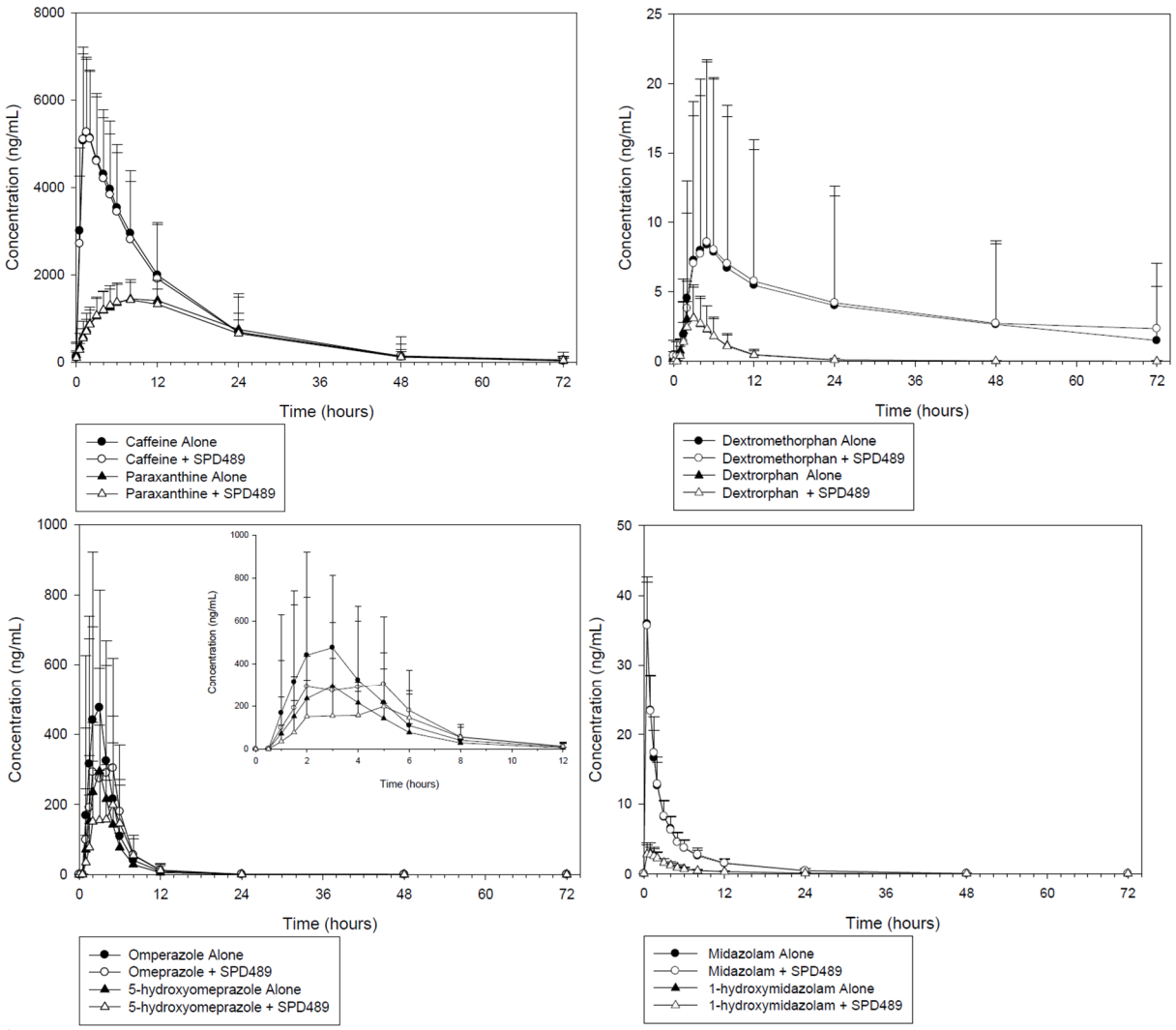
CYP1A2，CYP2D6，CYP2C19 及び CYP3A の選択的基質 (それぞれカフェイン，デキストロメトルファン，オメプラゾール及びミダゾラム) をプローブ薬剤としてカクテル (Cooperstown cocktail) [9，10] とし，単独投与又は本剤と併用投与することで，本剤の各酵素活性に対する影響を検討した．薬物動態の解析ではモデルに依存しない方法を用いた．

外国人健康成人を対象とした 2 群 2 期のクロスオーバーデザインで実施し, 各投与期の Day 1 にカクテル単独あるいはカクテルと本剤 70 mg を併用で空腹時単回経口投与した. 投与後 72 時間までの薬物動態を評価し, 各期の間には 7 日間の休薬期間を設けた. 各期の投与日 (Day 1) に，カフェイン 200 mg，デキストロメトルファン 30 mg 及びオメプラゾール 40 mg を 240 mL の室温の水とともに経口投与した. カクテルと本剤 70 mg 併用投与では, 本剤 70 mg をオメプラゾール投与後 (ミダゾラム静脈内投与前) に 240 mL の室温の水と共に投与した．全ての経口薬は 1 分以内に投与することとし，経口薬投与後 3 分以内に，ミダゾラム 0.025 mg/kg を 1 分間で急速静脈内投与した．30 例が本試験に参加し，29 例が試験を完了した．

4 種のプローブ薬剤とその代謝物のカクテル単独投与時及び本剤併用投与時の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-31 に示す．また，分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-32 に示す. カフェイン及びパラキサンチン, 並びにミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はいずれも，カクテル単独投与時に対する本剤併用時の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) の範囲内であり，本剤併用による CYP1A2 及び CYP3A 活性への影響は認められないことが示唆された．また，デキストロメトルファンの AUC_{0-inf}, デキストロファンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準の範囲内であった．デキストロメトルファンの C_{max} でのみ 90%信頼区間の上限

(1.384) が生物学的同等性の判定基準の上限を超えたものの幾何平均値の比は1.181と1に近く，本剤併用によるCYP2D6活性への影響は小さいことが示唆された．オメプラゾール及び5-ヒドロキシオメプラゾールの C_{max} の幾何平均値の比の90%信頼区間は，それぞれ0.527～0.900及び0.596～0.899で，併用により C_{max} が減少する傾向が認められた．また，オメプラゾールの T_{max} は併用により約1時間遅延した．一方，$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比の90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準の範囲内であり，併用による $AUC_{0\text{-}inf}$ への影響は認められなかった．また，オメプラゾール (親化合物) /5-ヒドロキシオメプラゾール (代謝物) 比に，併用による変化はみられなかった．これらの結果から，本剤は，オメプラゾール及び5-ヒドロキシオメプラゾールの総曝露量 ($AUC_{0\text{-}inf}$) と，オメプラゾールから5-ヒドロキシオメプラゾールへの変換率に影響を及ぼさないものの，CYP2C19活性又はオメプラゾールの吸収のいずれかに影響を及ぼす可能性が示唆された．

図 2.7.2.2-31　Coopertown cocktail 単独投与時及び本剤併用投与時のプローブ薬及びその代謝物の平均血漿中濃度-時間推移



算術平均値 (標準偏差)．30例/Cocktail．29例/Cocktail＋ 本剤．
SPD489＝ 本剤 (S-877489).　　[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Figure 2, Figure 7, Figure 12, Figure 17]

表 2.7.2.2-32 Coopertown cocktail 単独投与時及び本剤併用投与における各プローブ薬剤及びその代謝物の薬物動態パラメータ比較

分子種	プローブ薬剤及びその代謝物	パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比 (90%信頼区間)
			Cocktail (n=30)	Cocktail + 本剤 (n=29)	Cocktail + 本剤 /Cocktail
CYP1A2	カフェイン	C_{max} (ng/mL)	5370	5246	0.977 (0.945, 1.010)
		$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	56207	56688	1.009 (0.959, 1.060)
	パラキサンチン	C_{max} (ng/mL)	1520	1473	0.969 (0.924, 1.016)
		$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	36380	35809	0.984 (0.910, 1.065)
CYP2D6	デキストロメトルファン	C_{max} (ng/mL)	2.43	2.87	1.181 (1.007, 1.384)
		$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	34.85	37.27	1.069 (0.965, 1.185)
	デキストロファン	C_{max} (ng/mL)	2.54	2.38	0.938 (0.849, 1.037)
		$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	21.47	21.80	1.016 (0.913, 1.129)
CYP2C19	オメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	677.9	466.9	0.689 (0.527, 0.900)
		$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1428.0	1499.0	1.049 (0.990, 1.112)
	5-ヒドロキシオメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	396.5	290.2	0.732 (0.596, 0.899)
		$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1106.0	1116.0	1.009 (0.975, 1.045)
CYP3A	ミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	35.23	35.11	0.996 (0.952, 1.043)
		$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	92.07	93.04	1.011 (0.978, 1.044)
	1-ヒドロキシミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	2.89	2.75	0.953 (0.888, 1.022)
		$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	14.41	13.77	0.955 (0.916, 0.997)

[出典：添付資料 5.3.3.4-04 Table 10，Table 13，Table 16，Table 19]

2.7.2.2.6 薬力学を検討した試験

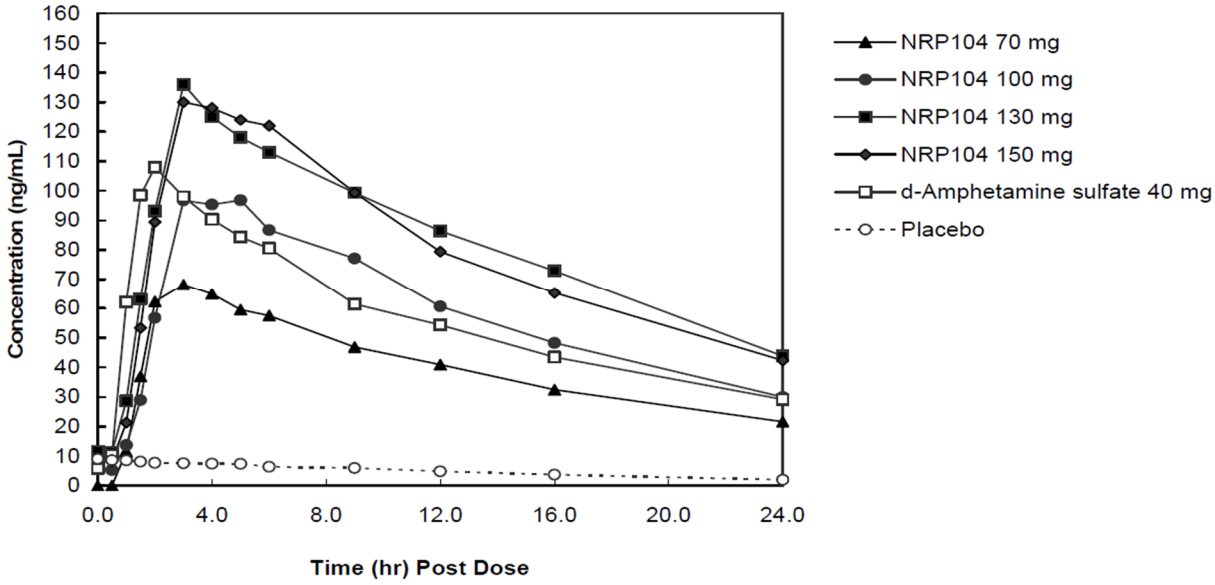
2.7.2.2.6.1 薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A01)

[添付資料 5.3.5.4-01]

中枢刺激薬乱用歴のある外国人健康成人を対象に，本剤を単回経口投与した時の薬物嗜好性を，*d*-アンフェタミン硫酸塩及びプラセボの単回経口投与時との比較により評価した．スクリーニングにおいて，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR) の中枢刺激薬乱用に関する基準に合致するかの確認及び乱用していた薬剤の記録のために中枢刺激薬乱用履歴を聴取した．各被験者を 3 コホートのうちの 1 つに無作為に割付け，用量漸増評価期において，本剤 4 用量に加え，対照薬及びベースライン評価として，即放性 *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 及びプラセボを 48 時間以上の投与間隔で空腹時単回経口投与した．コホート 1 での本剤の用量は，30，50，70 及び 100 mg，コホート 2 では，50，70，100 及び 130 mg，コホート 3 では，70，100，130 及び 150 mg であり，それぞれのコホートで，本剤 4 用量と *d*-アンフェタミン硫酸塩及びプラセボをランダムな順序で投与し，本剤 4 用量の投与順序は漸増となるようにした．Drug Rating Questionnaire-Subject (DRQS) 評価による薬物嗜好性に関する Liking Score のベースラインからの最大変化量を主要評価項目とし，また，Drug Rating Questionnaire-Observer (DRQO) 評価による Liking Score のベースラインからの最大変化量についても評価した．各投与日の投与前，投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，9，12，16 及び 24 時間後に，DRQS 及び DRQO を評価した．血漿中 *d*-アンフェタミン濃度も上記と同じ評価時点で測定した．12 例の中枢刺激薬乱用歴のある健康成人男性が本試験に参加し，11 例が試験を完了した．1 例の被験者は 2 期での *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 投与後の反応性高血圧のために脱落した．

コホート 3 での各薬剤投与後の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度推移を図 2.7.2.2-32 に，*d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-33 に示す．全てのコホートにおいて本剤投与後のリスデキサンフェタミンの $t_{1/2,z}$ の算術平均値は 0.44～0.76 時間，*d*-アンフェタミンでは 10.11～13.96 時間であり，*d*-アンフェタミンの曝露量は用量に依存して増加した．アンフェタミン遊離塩基の含量が本剤 100 mg と同等である *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 投与時の T_{max} の中央値は 2 時間であるのに対し，本剤 100 mg 投与後の *d*-アンフェタミンの T_{max} の中央値は 3.07～4.00 時間と遅く，また，投与後 4 時間までの AUC は低かった．

図 2.7.2.2-32　コホート 3 での本剤，*d*-アンフェタミン硫酸塩及びプラセボ投与時の血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移



算術平均値．4 例/本剤 70 mg 及び *d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg，3 例/本剤 100 mg，130 mg，150 mg 及びプラセボ．NRP104 = 本剤 (S-877489).

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Figure 3]

表 2.7.2.2-33　コホート 3 での本剤，*d*-アンフェタミン硫酸塩及びプラセボ投与時の *d*-アンフェタミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 70 mg (N = 4)	本剤 100 mg (N = 3)	本剤 130 mg (N = 3)	本剤 150 mg (N = 3)	*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg (N = 4)	プラセボ (N = 3)
C_{max} (ng/mL)	68.7 (11.5)	104 (14.1)	136 (10.2)	138 (7.93)	111 (8.44)	9.13 (6.57)
T_{max} (hr)	3.50 (2.98, 4.00)	3.97 (3.00, 4.98)	3.00 (2.98, 3.00)	3.00 (3.00, 6.00)	2.00 (1.50, 2.00)	0.00 (0.00, 1.00)
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	942.4 (94.12)	1384 (144.3)	1943 (125.5)	1872 (213.3)	1354 (243.2)	121.8 (109.4)
$t_{1/2,z}$ (hr)	13.96 (5.77)	12.46 (3.70)	13.07 (3.86)	13.51 (2.05)	13.30 (2.14)	14.62 (3.40)

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差)．T_{max} は中央値 (最小値，最大値).

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 page 109-121 (PK Report)]

DRQS 及び DRQO の Liking Score のベースラインからの最大変化量について，分散分析により解析した．治験薬投与前から投与 6 時間後までの DRQS 及び DRQO の Liking Score の最小二乗平均値 (標準誤差) を治験薬ごとに表 2.7.2.2-34 に示す．*d*-アンフェタミン硫酸塩及び本剤投与時には，プラセボ投与時と比較して Liking Score の最大変化量が大きく，自覚症状が認められた．しかしながら，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg と比較して，アンフェタミン遊離塩基の含量が同等 (100 mg) もしくは高い用量で本剤を投与した時，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 投与時と比較して薬物嗜好性効果 (DRQS Liking Score) は低く，またその最大効果到達時間は遅かった．また，本剤 30～150 mg の用量範囲では，明らかな用量比例性はみられず，DRQS Liking Score と DRQO Liking Score 間の明らかな相関も認められなかった．

表 2.7.2.2-34　治験薬投与前から投与 6 時間後までの DRQS 及び DRQO の Liking Score の最大変化量

	最大変化量		最大変化量までの時間	
	最小二乗平均値	標準誤差	最小二乗平均値	標準誤差
1) Do you like the drug effect you are feeling now? (Liking – Subject)				
プラセボ	0.591	2.139	0.671	0.307
d-アンフェタミン硫酸塩 40 mg	7.833	2.006	1.292	0.254
本剤 30 mg	0.171	3.725	0.490	0.565
本剤 50 mg	5.539	2.563	0.888	0.431
本剤 70 mg	7.167	2.006	2.058	0.387
本剤 100 mg	5.227	2.139	1.431	0.330
本剤 130 mg	7.831	2.759	1.729	0.430
本剤 150 mg	1.730	4.330	1.760	0.565
2) Does the subject like the drug? (Liking – Observer)				
プラセボ	0.473	1.932	0.839	0.313
d-アンフェタミン硫酸塩 40 mg	6.417	1.813	1.375	0.259
本剤 30 mg	-0.168	3.366	0.294	0.577
本剤 50 mg	2.993	2.315	0.146	0.440
本剤 70 mg	5.167	1.813	1.764	0.395
本剤 100 mg	4.110	1.932	1.242	0.337
本剤 130 mg	6.269	2.493	1.876	0.439
本剤 150 mg	8.420	3.912	1.324	0.577

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Table 4]

また，全コホートを通した投与前から投与後 24 時間までの血漿中 *d*-アンフェタミン濃度と DRQS 及び DRQO Liking Score から，Pearson の相関係数を算出した．*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 投与時では，DRQS 及び DRQO Liking Score と血漿中 *d*-アンフェタミン濃度間の Pearson の相関係数は有意に大きく ($P < 0.01$)，その相関係数は DRQS Liking Score で 0.813，DRQO Liking Score で 0.711 であった．一方，プラセボ投与時では，DRQS 及び DRQO Liking Score と血漿中 *d*-アンフェタミン濃度間の Pearson の相関係数は小さく，DRQS Liking Score で 0.231，DRQO Liking Score で 0.222 であり，有意差はなかった．本剤 30～150 mg 投与時では，Pearson の相関係数は DRQS Liking score で 0.472～0.624，DRQO Liking score で 0.036～0.668 であり，血漿中 *d*-アンフェタミン濃度と Liking Score 間の相関は，*d*-アンフェタミン硫酸塩 40 mg 投与時