2.4 非臨床試験の概括評価

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 1
略語及び名称一覧表 2
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬物動態試験 3
2.4.3 毒性試験 3
2.4.4 結論 5
2.4.5 参考文献一覧 5

表一覧

表 2-4-1. 毒性試験一覧 4

略語及び名称一覧表

略語	名称
Z-isomer	2-{[(Z)-{5-methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pentylidene}amino]oxy}ethan-1-amine
addition product	N-(2-{[(E)-{5-methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pentylidene}amino]oxy}ethyl)aspartic acid
dimer	N1-(2-{[(E)-{5-methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pentylidene}amino]oxy}ethyl)ethane-1,2-diamine
*不純物A	[redacted]
*不純物B	[redacted]
*不純物C	[redacted]

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.4.1 非臨床試験計画概略

フルボキサミン マレイン酸塩（以下，「フルボキサミン」）は選択的セロトニン再取り込み阻害剤であり，成人のうつ病，強迫性障害並びに社会不安障害に対する適応で日本を含め約 110 か国で承認され，その有効性及び安全性は既に十分確立されている。一方，小児の強迫性障害に対する適応は，約 90 か国で承認されているものの，本邦においては承認されていない。非臨床試験に関する試験成績は初回承認申請時（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に提出済である。本申請にあたって提出する幼若動物試験は，現在製造販売されている製剤に含まれる可能性のある類縁物質を添加して実施した。不純物が添加されていたものの，フルボキサミンの幼若動物における毒性を考察する際の参考となると考え，今回の承認申請に際し参考資料及び評価資料として提出する。当該幼若動物毒性試験は次の GLP 基準に準拠して実施した。

1. United Kingdom Statutory Instrument 1999 No. 3106, The Good Laboratory Practice Regulations 1999, as amended by the Good Laboratory Practice (Codification Amendments Etc) Regulation 2004.
2. OECD Principles on Good Laboratory Practice (revised 1997, Issued Jan 1998) ENV/MC/CHEM(98) 17.

2.4.2 薬物動態試験

3 週齢のラットを対象とした 2 種類の幼若動物毒性試験（H0114.4.010X 及び S114.7.007，表 2-4-1）において少量の分解物を添加したフルボキサミンマレイン酸塩を 6 週間反復経口投与し，投与 6 週目のトキシコキネティクスを検討した。いずれの試験においても高用量になるに従いフルボキサミンの曝露量の用量比例関係が認められるようになった。両試験を通してフルボキサミンの曝露量は，雄に比べ雌の方が最大で 1.5 倍高かった。

2.4.3 毒性試験

8 歳から 17 歳までの小児に対するフルボキサミンの影響を評価するために，表 2-4-1 に示す，幼若ラットにおけるフルボキサミンの 3 週間反復投与試験及び 6 週間反復投与試験を実施した。

表 2-4-1.　　毒性試験一覧

試験の種類／期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	動物種	報告書番号
幼若動物毒性試験				
3 週間予備試験	経口	16, 50 及び 160	ラット (7 日齢)	H.0114.4.009X
3 週間用量設定試験	経口	160, 240 及び 320	ラット (21 日齢)	H114.7.002X
6 週間反復投与試験	経口	160, 260 及び 400	ラット (21 日齢)	H0114.4.010X
6 週間反復投与試験	経口	50, 160 及び 320	ラット (21 日齢)	S114.7.007

7 日齢のラットにフルボキサミンを 16，50 及び 160 mg/kg/日の用量で，21 日間反復経口投与した予備試験を実施した。その結果，投与手技の過誤による死亡がみられた以外，著変はみられなかった。また，21 日齢のラットにフルボキサミンを 160，240 及び 320 mg/kg/日の用量で 21 日間反復経口投与した用量設定試験を実施した。その結果，無毒性量は 160 mg/kg/日と考えられた。

3 週齢のラットに Z-isomer，Addition product，Dimer，*不純物A 及び *不純物C がそれぞれ [redacted]%，[redacted]%，[redacted]%，[redacted]%及び [redacted]%含有するように添加したフルボキサミンを 160，260 及び 400 mg/kg/日の用量で，6 週間反復経口投与した幼若動物毒性試験を実施した。その結果，中等度の一般状態変化，体重増加量及び摂餌量の減少，肝臓の変化を示唆する血清肝酵素の変化，器官重量の変化（腎臓，肝臓，脾臓，卵巣及び前立腺），肝臓の肉眼的肥大，病理組織学的変化（肝細胞の小葉中心性肥大，腎の鉱質沈着，肺のマクロファージ泡沫細胞，脾臓の髄外造血等）がみられた。発育分化，行動及び機能の発達，交配並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に影響はみられなかった。その結果，一般毒性の無毒性量は 160 mg/kg/日未満，受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 400 mg/kg/日と考えられた。

3 週齢のラットに [redacted]% Z-isomer，[redacted]% Addition product，[redacted]% *不純物B ，[redacted]% Dimer，[redacted]% *不純物A 及び [redacted]% *不純物C を添加したフルボキサミンを 50，160 及び 320 mg/kg/日の用量で 6 週反復経口投与した。その結果，50 mg/kg/日群で 1 例，160 mg/kg/日群で 1 例，320 mg/kg/日群で 4 例の死亡例がみられた。このうち 320 mg/kg/日の雄 1 例では呼吸音異常がみられた以外，その他一般状態，剖検及び病理組織学的所見に著変はみられておらず死因は特定されなかった。残り 5 例については被験物質に起因するものではなかった。その他の動物においてみられた変化は先に実施された 6 週間反復投与による幼若動物の毒性試験と同様，用量依存性がみられた変化は，体重増加量及び摂餌量の減少，肝臓及び腎臓における器官重量並びに病理組織学的変化であった。50 mg/kg/日においては，用量依存性がみられず，他の赤血球系パラメータの変化を伴わない軽微なヘモグロビンの減少と，対照群でもみられ，雌の若齢ラットで散見される腎皮髄境界部の鉱質沈着は変化がみられたが，ヒトへの外挿性は低い変化であると考えられた。発育分化，行動及び機能の発達，交配並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に影響はみられなかった。一般毒性の無毒性量は 50 mg/kg/日，受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 320 mg/kg/日と考えられた。

2.4.4 結論

8 歳から 17 歳までの小児に対するフルボキサミンの影響を評価するために，フルボキサミンの 50，160，260，320 及び 400 mg/kg/日を 3 週齢ラットに 6 週間投与した幼若動物毒性試験を実施した。その結果，薬物に由来する変化は，体重増加量及び摂餌量の減少，肝臓及び腎臓における器官重量並びに病理組織学的変化であった。発育分化，行動及び機能の発達，交配並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に影響はみられなかった。幼若ラットの反復投与試験における一般毒性の無毒性量は 50 mg/kg/日，受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 400 mg/kg/日と推測された。

一方，初回申請時に提出した 5 週齢ラットの 3 ヵ月（無毒性量 20 mg/kg/日）及び 18 ヵ月間（無毒性量 10 mg/kg/日）反復投与毒性試験でみられた変化の主な標的器官は肝臓及び腎臓であった。

以上のことから，幼若動物及び成熟動物におけるフルボキサミンの主な標的臓器は肝臓及び腎臓であり，幼若動物において毒性が強く発現することはなく，成熟動物にはみられない幼若動物に特徴的な毒性発現及び器官・機能の発達に対する影響もないと考えられた。これらの毒性試験の結果から，小児における使用において，成人と異なる新たな注意喚起の必要性を示唆する所見はみられなかった。

2.4.5 参考文献一覧

なし