2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1
略語及び名称一覧表 2
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 3
2.6.4.2.1 操作及び測定条件 3
2.6.4.2.2 バリデーション結果 3
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.3.1 [redacted]% Z-isomer, [redacted]% addition product, [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マレイン酸塩のラットを用いた幼若動物毒性試験：3 週齢のラットを用いた 6 週間反復経口投与幼若動物毒性試験におけるトキシコキネティクス 4
2.6.4.3.2 [redacted]% addition product, [redacted]% Z-isomer, [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マレイン酸塩のラットを用いた幼若動物毒性試験：3 週齢のラットを用いた 6 週間反復経口投与幼若動物毒性試験におけるトキシコキネティクス 4
2.6.4.4 分布 4
2.6.4.5 代謝 4
2.6.4.6 排泄 4
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 5
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 5
2.6.4.9 考察及び結論 5
2.6.4.10 図表 5

＊新薬承認情報提供時に置換えた

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

2.6.4.1 まとめ

フルボキサミンマレイン酸塩は，成人のうつ病，強迫性障害及び社会不安障害を適応として米国，EU 及び日本を含め約 110 か国で承認されており，非臨床薬物動態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。今回，小児の強迫性障害の適応に対する承認申請に際し実施した幼若動物の毒性試験の中で実施したトキシコキネティクス試験及びその血漿中フルボキサミン濃度測定法について記載する。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 操作及び測定条件

（H0114.4.010X Annex 1［4.2.3.5.4-3］）

ラット血漿（0.250 mL）に内標準物質溶液（5 μg/mL フマル酸クロボキサミン）50 μL 及び 1%ジエチルアミン含有 1 mol/L 炭酸ナトリウム 1.00 mL を添加した。この試料を 3.00 mL のヘキサン：ジエチルエーテル（80：20）で抽出し，濃縮した有機層を高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（以下「LC-MS/MS」）法で分析した。LC の分離には逆相系のカラム（Waters Symmetry C-18）を用い，質量分析装置は，イオン化モード APCI で Multiple Reaction Monitoring にて測定した。

2.6.4.2.2 バリデーション結果

（H0114.4.010X Annex 1［4.2.3.5.4-3］）

濃度範囲 10.0～10000 ng/mL で直線回帰計算により検量線を作成した（n=3）ところ，直線性が認められ相関係数は 0.9978 以上であった。品質管理試料（25.0，750 及び 7500 ng/mL）の精度は 6.26%以下であり，真度の絶対値は 10.5%以内であった。1.67～12.5 倍希釈して 7500 ng/mL となるようにした品質管理試料の精度は 7.39%以内であり，真度の絶対値は 6.72%以内であった。血漿試料の凍結保存安定性は-70°C で 581 日まで保証された。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 [redacted]% Z-isomer, [redacted]% addition product, [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マレイン酸塩のラットを用いた幼若動物毒性試験：3 週齢のラットを用いた 6 週間反復経口投与幼若動物毒性試験におけるトキシコキネティクス

(H0114.4.010X [4.2.3.5.4-3], 参考資料, GLP 試験)

1 群雌雄各 13～17 例の 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マレイン酸塩を 160, 260 及び 400 mg/kg/日の用量で，6 週間反復経口投与した。6 週間投与後 0.5, 1, 2, 4, 8 及び 24 時間に各時点 1～3 例より採血し，血漿中フルボキサミン濃度を測定し，平均濃度推移からトキシコキネティクスパラメータを算出した。投与 6 週目のフルボキサミンの全身曝露量は，投与量に依存して増加した。その程度は 160 mg/kg/日と 260 mg/kg/日では投与量比を上回る程度（投与量が 1.6 倍のところ曝露量は最大 2.4 倍），260 mg/kg/日と 400 mg/kg/日では投与量比と同程度であった。フルボキサミンのラットに対する全身曝露量は 160 mg/kg/日では雌雄で同程度であったが，260 及び 400 mg/kg/日では雄よりも雌の方が最大 33%高かった。

2.6.4.3.2 [redacted]% addition product, [redacted]% Z-isomer, [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マレイン酸塩のラットを用いた幼若動物毒性試験：3 週齢のラットを用いた 6 週間反復経口投与幼若動物毒性試験におけるトキシコキネティクス

(S114.7.007 [4.2.3.5.4-4], 参考資料, GLP 試験)

1 群雌雄各 16～18 例の 3 週齢のラットに Addition product, Z-isomer, *不純物B , Dimer, *不純物A 及び *不純物C がそれぞれ [redacted]%, [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マレイン酸塩を 50, 160 及び 320 mg/kg/日の用量で，6 週間反復経口投与した。6 週間投与後 0.5, 1, 2, 4, 8 及び 24 時間に各時点 1～3 例より採血し，血漿中フルボキサミン濃度を測定し，平均濃度推移からトキシコキネティクスパラメータを算出した。フルボキサミンの全身曝露量は投与量に依存して増加した。AUC 及び C_{max} はそれぞれ最大で 1.4 倍及び 1.5 倍，雄よりも雌の方が高かった。

2.6.4.4 分布

該当する試験なし

2.6.4.5 代謝

該当する試験なし

2.6.4.6 排泄

該当する試験なし

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当する試験なし

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験なし

2.6.4.9 考察及び結論

2 種類の試験で 3 週齢のラットに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 160, 260 及び 400 mg/kg/日又は 50, 160 及び 320 mg/kg/日の用量で，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曝露量の用量比例関係が認められるようになった（H0114.4.010X では 260 mg/kg/日と 400 mg/kg/日の間，S114.7.007 では 160 mg/kg/日と 320 mg/kg/日の間）。いずれの試験のいずれの用量においてもフルボキサミンの AUC 及び C_{max} は，それぞれ最大で 1.4 倍及び 1.5 倍，雄よりも雌の方が高かった。

2.6.4.10 図表

なし

2.6.5 薬物動態試験概要表

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 1
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験－単回投与後の吸収 3
2.6.5.4 薬物動態試験－幼若ラット反復投与後の吸収 4
2.6.5.4 薬物動態試験－幼若ラット反復投与後の吸収（続き） 5
2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布 6
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿たんぱく結合 6
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 6
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 6
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 6
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 6
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 7
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 7
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 7
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 7
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 7
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 7

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質: フルボキサミンマレイン酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
吸収	Crl:CD（SD）幼若ラット	経口	[redacted] England	H0114.4.010X	4.2.3.5.4-3
	Crl:CD（SD）幼若ラット	経口	[redacted] England	S114.7.007	4.2.3.5.4-4
分布			新規試験実施せず		
代謝			新規試験実施せず		
排泄			新規試験実施せず		
薬物動態学的相互作用			新規試験実施せず		
その他			新規試験実施せず		

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質: フルボキサミンマレイン酸塩

マトリックス	分析対象物質	種	抽出	分離方法	検出	定量範囲	LLOQ	試験番号	CTD における記載箇所
血漿	フルボキサミン	ラット	液液	RP-HPLC	MS/MS	10.0–10000 ng/mL	10.0 ng/mL	H0114.4.010X	4.2.3.5.4-3

LLOQ - 定量下限
RP-HPLC - 逆相高速液体クロマトグラフィー; MS/MS - タンデム質量分析

2.6.5.3 薬物動態試験－単回投与後の吸収

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.4 薬物動態試験－幼若ラット反復投与後の吸収

被験物質: フルボキサミンマレイン酸塩*

試験番号 H0114.4.010X, CTD における記載箇所 4.2.3.5.4-3

性 (雄 / 雌)		雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		n = 16	n = 15	n = 16	n = 17	n = 15	n = 13
投与量 (mg/kg/日)		160	160	260	260	400	400
薬物動態パラメータ:							
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$ (ng•h/mL)	6820	6850	14300	16300	22700	30200
	C_{max} (ng/mL)	553	750	1030	1320	1640	2050
	T_{max} (h)	4.00	1.00	4.00	1.00	2.00	4.00

* [redacted]% Z-isomer, [redacted]% addition product, [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マレイン酸塩を 3 週齢のラットに 6 週間反復経口投与, 摂食条件：非絶食, 投与媒体：水, 試料：投与 6 週目の血漿, 分析対象物質：フルボキサミン

2.6.7.3（毒性試験概要表）参照

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.6.5.4 薬物動態試験－幼若ラット反復投与後の吸収（続き）

被験物質: フルボキサミンマレイン酸塩*

試験番号 S114.7.007, CTD における記載箇所 4.2.3.5.4-4

性 (雄 / 雌)		雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		n = 17	n = 18	n = 17	n = 18	n = 16	n = 16
投与量 (mg/kg/日)		50	50	160	160	320	320
薬物動態パラメータ:							
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$ (ng•h/mL)	609	710	6430	9040	14900	17800
	C_{max} (ng/mL)	254	385	635	818	1470	1710
	T_{max} (h)	1.00	1.00	2.00	4.00	8.00	4.00

* [redacted]% addition product, [redacted]% Z-isomer, [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マレイン酸塩を 3 週齢のラットに 6 週間反復経口投与，摂食条件：非絶食，投与媒体：0.5%（w/w）Poloxamer 及び 1%（w/w）methylcellulose 水溶液，試料：投与 6 週目の血漿，分析対象物質：フルボキサミン

2.6.7.3（毒性試験概要表）参照

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿たんぱく結合

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

新規試験を実施しなかった。