2.6.6 毒性試験の概要文

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 1
略語及び名称一覧表 2
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 3
2.6.6.3 反復投与毒性試験 3
2.6.6.4 遺伝毒性試験 3
2.6.6.5 がん原性試験 3
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 3
2.6.6.6.1 [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：7 日齢のラットを用いた 21 日間反復経口投与幼若動物予備試験 3
2.6.6.6.2 [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 21 日間反復経口投与幼若動物用量設定試験 4
2.6.6.6.3 [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 4
2.6.6.6.4 [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 5
2.6.6.7 局所刺激性試験 6
2.6.6.8 その他の毒性試験 7
2.6.6.9 考察及び結論 7
2.6.6.10 図表 7

＊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

2.6.6.1 まとめ

フルボキサミン マレイン酸塩（以下，「フルボキサミン」）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，非臨床毒性試験に関する試験成績は初回承認申請時（平成 [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，GLP 基準に準拠して実施した幼若動物の毒性試験を 2.6.6.6 に記載する。その他に新たな毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当する試験なし

2.6.6.3 反復投与毒性試験

該当する試験なし

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当する試験なし

2.6.6.5 がん原性試験

該当する試験なし

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

以下に記載する幼若毒性試験は，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。類縁物質が添加されているものの，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。

2.6.6.6.1 [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：7 日齢のラットを用いた 21 日間反復経口投与幼若動物予備試験

（H.0114.4.009X［4.2.3.5.4-1］，参考資料，GLP 試験）

1 群雌雄各 12 例の 7 日齢のラットに 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 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。

試験期間を通じて，高用量群の雄 3 例及び雌 4 例，中間用量群の雄 2 例及び雌 3 例並びに低用量群の雌 1 例が死亡した。これらのうち 1 例を除いた動物では投与手技による物理的外傷がみられたことから，これらの死亡例と被験物質に関連はないと考えられた。

一般状態，体重，血液生化学的検査をはじめ，実施した諸検査では毒性学的意義のある変化はみられなかった。多くの生存動物では，肺の傷害等の投与手技に関連した所見が，対照群を含むすべての投与群でみられた。

以上の結果から，本試験における無毒性量は 160 mg/kg/日と考えられた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.6.6.6.2 ▓% Z-isomer, ▓% addition product, ▓% dimer, ▓% *不純物A 及び ▓% *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 21 日間反復経口投与幼若動物用量設定試験

(H114.7.002X [4.2.3.5.4-2], 参考資料, GLP 試験)

1 群雌雄各 4 又は 5 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 ▓%, ▓%, ▓%, ▓%及び ▓%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, 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。用量の設定は, 本試験に先立って実施した予備試験において明らかな毒性所見がみられなかった 160 mg/kg/日を低用量, 毒性所見がみられることを期待した用量として 320 mg/kg/日を高用量, また, 240 mg/kg/日をこれらの中間用量として設定した。

検査項目として, 一般状態, 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 尿検査, 剖検, 器官重量, 及び脾臓, 肝臓及び腎臓の病理組織学的検査（対照群及び高用量群のみ）を実施した。

中間用量群の雌 1 例及び低用量群の雄 2 例がそれぞれ Day 1, Day 9 及び Day 10 に死亡した。これらの死亡例の剖検所見から, 投与手技の過誤が示唆された。

高用量群及び中間用量群では, 雌で軽度の体重増加量減少及び試験期間を通じての摂餌量の減少, 雄では投与 2 週目及び 3 週目に摂餌量の減少がみられ, これらはいずれも被験物質の影響と考えらえた。

血液学的検査及び尿検査では被験物質に関連した変化はみられなかった。

被験物質投与群の雌雄で, 肝臓の器官重量が増加した。これらの変化は, 病理組織学的検査において著変がみられなかったことから酵素誘導による適応反応と考えられた。その他, 剖検及び病理学的検査において被験物質に関連した所見はみられなかった。

以上, 無毒性量は 160 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.3 ▓% Z-isomer, ▓% addition product, ▓% dimer, ▓% *不純物A 及び ▓% *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

(H0114.4.010X [4.2.3.5.4-3], 評価資料, GLP 試験)

1 群雌雄各 20 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 ▓%, ▓%, ▓%, ▓%及び ▓%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。その他, 対照群及び高用量群には雌雄各 10 例の休薬群を設定し, 6 週間の投与後, 交配まで 4 週間休薬した。交配は近親交配を避け, 高用量群の雄は高用量群の雌と, 対照群の雄は対照群の雌と交配させた。交配後, 雄は 3 週間飼育し, 雌は妊娠 13 日に安楽死させた。なお, 投与量設定については, 先立って実施した用量設定試験で 320 mg/kg/日が体重及び摂餌量の減少が軽度にみられる用量であったことから, それを上回る 400 mg/kg/日を高用量に, 160 mg/kg/日は毒性がみられない用量として, その中間用量として 260 mg/kg/日を設定した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

検査項目として，一般状態，体重，摂餌量，血液生化学的検査，トキシコキネティクス，剖検，器官重量，病理組織学的検査を実施した。また，受胎能及び着床までの初期胚発生への影響を対照群及び高用量群で検討した。

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。

休薬群以外の群において，24 例の死亡がみられたが，これらは被験物質に起因するものではなかった。

260 mg/kg/日以上では，投与 4 週目までに一般状態変化（円背位，被毛粗剛等），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（雌の ALT 増加，ALP 増加等），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。

160 mg/kg/日では，数例に偶発的な一般状態変化，雌雄では摂餌量の軽微な減少，雄で軽微な体重増加量の減少，肝酵素の軽微な変化（雌の ALT 増加等），器官重量の軽微な変化（腎臓，肝臓及び前立腺），数例に肝臓の肉眼的肥大及び病理組織学的変化（小葉中心性の肥大）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への影響はみられなかった。

対照群と 400 mg/kg/日では 4 週間の休薬期間を設定し，一般状態，体重，摂餌量及び剖検を検討した結果，これらの検査でみられた変化に回復傾向がみられた。

本試験における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/日と推測された。

2.6.6.6.4 **[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**

(S114.7.007［4.2.3.5.4-4］，評価資料，GLP 試験)

1 群雌雄各 20 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]%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。その他，対照群及び高用量群には雌雄各 10 例の休薬群を設定し，5 週間と 6 日間の投与後，交配まで 3 週間休薬した。交配は近親交配を避け，高用量群の雄は高用量群の雌と，対照群の雄は対照群の雌と交配させた。交配後，雄は 3 週間飼育し，雌は妊娠 13 日に安楽死させた。なお，投与量設定については，先立って実施した 6 週間反復投与幼若動物毒性試験で 260 mg/kg/日が一般状態の変化（ラッセル音），体重増加量の減少，病理検査の変化（肝臓，腎臓及び脾臓）がみられる

＊新薬承認情報提供時に置換えた

用量であったことから，それを上回る 320 mg/kg/日を高用量に，毒性がみられない用量として 50 mg/kg/日を低用量，その中間用量として 160 mg/kg/日を設定した。

検査項目として，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，トキシコキネティクス，剖検，器官重量，病理組織学的検査を実施した。また，受胎能及び着床までの初期胚発生への影響を対照群及び高用量群で検討した。

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 1.4 倍及び 1.5 倍，雄よりも雌の方が高かった。

50 mg/kg/日群で 1 例，160 mg/kg/日群で 1 例，320 mg/kg/日群で 4 例の死亡がみられた。このうち 320 mg/kg/日の雄 1 例で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。

320 mg/kg/日において投与 5 週目までに中等度の一般状態変化（呼吸音の異常等），雄の体重増加量及び雌雄の摂餌量の減少，血液学的検査における変化（血小板の減少，軽微な雄のプロトロンビン時間延長等），肝臓の変化を示唆する血清肝酵素の変化（雌の ALP 増加等），器官重量の変化（腎臓，肝臓，脾臓及び副腎），肝臓及び雌の腎臓における病理変化（肝小葉中心性肥大，肝細胞空胞化，腎皮髄境界部の鉱質沈着等）がみられた。これらは肝臓，腎臓，脾臓及び副腎への影響を示唆した。

160 mg/kg/日において，雌で軽微な体重増加量の減少，軽微な血液パラメータの変化（コレステロールの増加，雄のプロトロンビン時間延長等），軽微な器官重量の変化（肝臓，腎臓及び副腎），病理変化（肝小葉中心性肥大，肝細胞空胞化，腎皮髄境界部の鉱質沈着等）がみられた。これらは肝臓，腎臓，脾臓及び副腎への影響を示唆した。

50 mg/kg/日において，軽微な血液学的パラメータの変化（ヘモグロビンの増加，雄のプロトロンビン時間延長）並びに雌の腎臓に病理組織学的変化（腎皮髄境界部の鉱質沈着）がみられた。ヘモグロビンの増加は用量依存性がみられず，また他の赤血球系パラメータの変化を伴っていなかったこと，腎皮髄境界部の鉱質沈着は雌のラットで散見される変化であり（4.3-1）対照群でもみられた変化であったことから，毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

以上，一般状態，体重増加量，摂餌量並びに肝臓及び腎臓等の器官に変化がみられたが，これらの作用機序は明らかではなかった。一方，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。対照群と 320 mg/kg/日では 3 週間の休薬期間を設定し，一般状態，体重及び摂餌量に対する影響を検討した結果，雌の体重減少がみられたが，それ以外の変化には回復傾向がみられた。

本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 320 mg/kg/日と推測された。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当する試験なし

2.6.6.8 その他の毒性試験

該当する試験なし

2.6.6.9 考察及び結論

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，3 週齢の幼若ラットにフルボキサミン 50，160，260，320 及び 400 mg/kg/日を 6 週間投与したときの影響について検討した。

幼若ラットの反復投与試験でみられた変化は，死亡（320mg/kg/日 1 例，原因不明），一般状態の変化，体重増加量及び摂餌量の減少，血液パラメータの変化，肝臓，腎臓，脾臓，卵巣及び前立腺における器官重量の変化，肝臓，腎臓，肺及び脾臓における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。これらの変化のうち，2 回の 6 週間幼若動物毒性試験において再現され，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。

また，最低用量の 50 mg/kg/日では，雌で軽微なヘモグロビンの増加及び腎臓の腎皮髄境界部の鉱質沈着がみられたが，ヘモグロビンの減少は用量依存性がみられず，また他の赤血球系パラメータの変化を伴っていなかったこと，腎皮髄境界部の鉱質沈着は雌のラットで散見される変化であり（4.3-1）対照群でもみられた変化であったこと，また雄では認められていないことから，いずれの変化も雌の幼若ラット特有の変化であり，ヒトへの外挿性は低い変化であると考えられる。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/日と推測された。

一方，本試験の 3 ヵ月間反復投与試験（5，20，80，320mg/kg/日，無毒性量 20 mg/kg/日）では，一般状態の変化，体重増加量及び摂餌量の減少，血液パラメータの変化（白血球の増加等），肝臓重量の増加，肝臓（肝細胞空胞化），消化管（うっ血）及び肺（泡沫細胞）の病理組織学的変化がみられ，中間用量の 80 mg/kg/日では雄で肝臓重量の増加がみられた。18 ヵ月間反復投与試験（10–240 mg/kg/日，無毒性量 10 mg/kg/日）では，体重増加量及び摂餌量の減少，肝臓重量の増加，卵巣重量の増加，肝臓（肝細胞空胞化），腎臓（好塩基性変化及び慢性炎症）及び肺（泡沫細胞）の病理組織学的変化がみられ，中間用量の 40 mg/kg/日では雄で肝臓（肝細胞空胞化），腎臓（好塩基性変化及び慢性炎症）がみられた。

以上のことから，幼若動物と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特に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。

2.6.6.10 図表

該当なし。

2.6.7 毒性試験概要表

目次

2.6.7 毒性試験概要表 1
略語及び名称一覧表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験の一覧表 4
2.6.7.3 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験成績の一覧 5
2.6.7.4 毒性試験－被験物質一覧 6
2.6.7.5 単回投与毒性試験 6
2.6.7.6 反復投与毒性試験－重要な試験以外の試験 6
2.6.7.7 反復投与毒性試験 6
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 6
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 6
2.6.7.10 がん原性試験 6
2.6.7.11 生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験 6
2.6.7.12 生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 7
2.6.7.13 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験 7
2.6.7.14 生殖発生毒性試験－出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 7
2.6.7.15 新生児を用いた試験 8
2.6.7.15 新生児を用いた試験（続き） 9
2.6.7.16 局所刺激性試験 10
2.6.7.17 その他の毒性試験 10

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

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
単回投与毒性試験	-	-	-	-	-	-	-	-
反復投与毒性試験	-	-	-	-	-	-	-	-
遺伝毒性試験	-	-	-	-	-	-	-	-
がん原性試験	-	-	-	-	-	-	-	-
生殖発生毒性試験	-	-	-	-	-	-	-	-
幼若動物毒性試験								
3 週間予備試験	Rat / Crl:CD(SD)	経口	3 週間	16, 50 及び 160	適	[redacted]	H.0114.4.009X	4.2.3.5.4-1
3 週間用量設定試験	Rat / Crl:CD(SD)	経口	3 週間	160, 240 及び 320	適	[redacted]	H114.7.002X	4.2.3.5.4-2
6 週間反復投与試験	Rat / Crl:CD(SD)	経口	6 週間	160, 260 及び 400	適	[redacted]	H0114.4.010X	4.2.3.5.4-3
6 週間反復投与試験	Rat / Crl:CD(SD)	経口	6 週間	50, 160 及び 320	適	[redacted]	S114.7.007	4.2.3.5.4-4
局所刺激性試験	-	-	-	-	-	-	-	
その他の毒性試験	-	-	-	-	-	-	-	

2.6.7.2 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験の一覧表

毒性試験	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	報告書番号
幼若動物毒性試験	Rat / Crl:CD(SD)	経口	160, 260 及び 400	適	H0114.4.010X
幼若動物毒性試験	Rat / Crl:CD(SD)	経口	50, 160 及び 320	適	S114.7.007

2.6.7.3 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験成績の一覧

投与量 (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng•h/mL)		C_{max} (ng/mL)	
	雄	雌	雄	雌
50*	609	710	254	385
160*	6430	9040	635	818
160**	6820	6850	553	750
260**	14300	16300	1030	1320
320*	14900	17800	1470	1710
400**	22700	30200	1640	2050

*: 報告書番号，S114.7.007，**:報告書番号，H0114.4.010X

2.6.7.4 毒性試験－被験物質一覧

該当なし。

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当なし。

2.6.7.6 反復投与毒性試験－重要な試験以外の試験

該当なし。

2.6.7.7 反復投与毒性試験

該当なし。

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験

該当なし。

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

該当なし。

2.6.7.13　　生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

該当なし。

2.6.7.14　　生殖発生毒性試験－出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当なし。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

被験物質: フルボキサミン マレイン酸塩

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/day)	動物数	特記所見	報告書番号
Rat (Crl:CD(SD))	経口, 10 mL/kg (Purified Water)	3 週間	16, 50 及び 160	雄: 12 雌: 12	多くの動物で投与ミスに起因すると考えられる死亡がみられた。	H.0114.4.009X
Rat (Crl:CD(SD))	経口, 16 mL/kg (Purified Water)	3 週間	160, 240 及び 320	雄: 5 雌: 4 又は 5	240 及び 320 mg/kg : 体重及び摂餌量の減少。	H114.7.002X
Rat (Crl:CD(SD))	経口, 10 mL/kg (Purified Water)	6 週間	160, 260 及び 400	雄: 20 又は 30 雌: 20 又は 30	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 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。 260 mg/kg/日以上では, 中等度の一般状態変化 (円背位, 被毛粗剛等), 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 (雌の ALT 増加, ALP 増加等), 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。 160 mg/kg/日では 260 mg/kg 以上と比較して軽微な変化。 なお, 本試験では対照群 1 例, 160 mg/kg/日群 8 例, 260 mg/kg/日群 4 例, 400 mg/kg/日群 15 例で本薬に起因しない死亡がみられた。	H0114.4.010X

2.6.7.15 新生児を用いた試験（続き）

被験物質: フルボキサミン マレイン酸塩

動物種/系統	投与方法（溶媒）	投与期間	投与量 (mg/kg/day)	動物数	特記所見	報告書番号
Rat (Crl:CD(SD)	経口，10 mL/kg (0.5% (w/w) poloxamer 188 and 1% (w/w) methylcellulose)	6 週間	50，160 及び 320	雄: 20 又は 30 雌: 20 又は 30	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。 50 mg/kg：軽微な血液学的パラメータの変化（ヘモグロビンの増加，雄のプロトロンビン時間延長）並びに雌の腎臓に病理組織学的変化（腎皮髄境界部の鉱質沈着）がみられた。 160 mg/kg：雌において軽微な体重増加量の減少，軽微な血液パラメータの変化（コレステロールの増加，雄のプロトロンビン時間延長等），軽微な器官重量の変化（肝臓，腎臓及び副腎），病理変化（肝小葉中心性肥大，肝細胞空胞化，腎皮髄境界部の鉱質沈着等）がみられた。これらは肝臓，腎臓，脾臓及び副腎への影響を示唆した。 320 mg/kg：中等度の一般状態（呼吸音の異常等），雄の体重増加量及び雌雄の摂餌量の減少，血液学的検査における変化（血小板の減少，軽微な雄のプロトロンビン時間延長等），肝臓の変化を示唆する血清肝酵素の変化（雌の ALP 増加等），器官重量の変化（腎臓，肝臓，脾臓及び副腎），肝臓及び雌の腎臓における病理変化（肝小葉中心性肥大，肝細胞空胞化，腎皮髄境界部の鉱質沈着等）がみられた。 なお，本試験では 320 mg/kg/日の 1 例で，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。又，50 mg/kg/日群 1 例，160 mg/kg/日群 1 例及び 320 mg/kg/日群 3 例で本薬に起因しない死亡がみられた。	S114.7.007

2.6.7.16　　局所刺激性試験

該当なし。

2.6.7.17　　その他の毒性試験

該当なし。