

部分翻訳

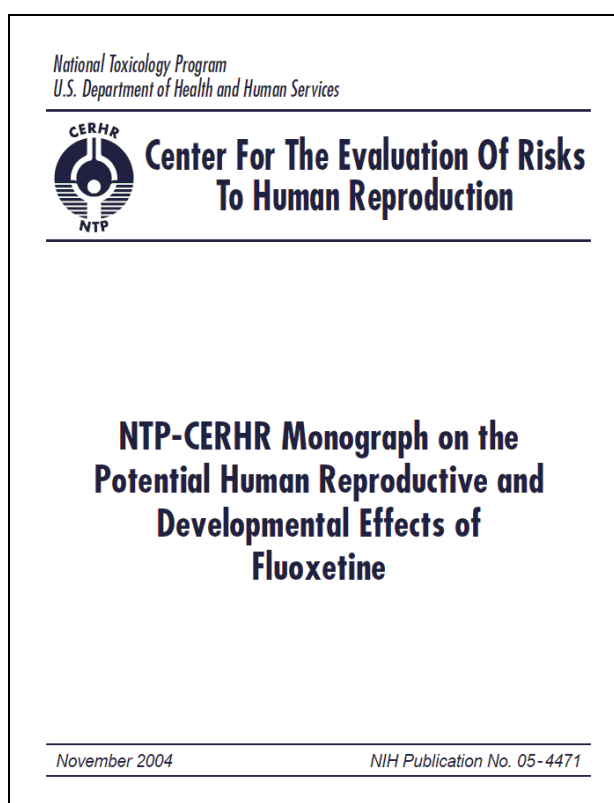
Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

**NTP-CERHR Monograph on the Potential
Human Reproductive and Developmental Effects of
Fluoxetine**

November 2004 NIH Publication No. 05-4471

**NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
フルオキセチンのヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ
November 2004 NIH Publication No. 05-4471**

フルオキセチン



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2011年7月

本部分翻訳文書は、フルオキセチンに関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 05-4471, November 2004)の NTP 要約 (NTP Brief on Fluoxetine)および付属書 II の Fluoxetine に関する専門委員会報告 (Appendix II. Fluoxetine Expert Panel Report)の第 5 章「要約、結論および必要とされる重要データ」を翻訳したものである。原文 (モノグラフ全文) は、http://cerhr.niehs.nih.gov/evals/fluoxetine/fluoxetine_monograph.pdf を参照のこと。

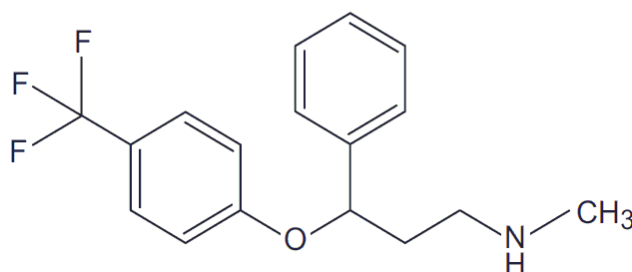
フルオキセチンに関する NTP の要約

フルオキセチンとは？

フルオキセチンとは、様々な精神障害、特にうつ病に処方される医療用医薬品である。フルオキセチンは、うつ病、月経前不快気分障害 (重度の月経前症候群)、強迫性障害、パニック障害および神経性過食症の治療に使用される。また、本薬剤は、7~17 歳の小児のうつ病および強迫性障害の治療薬として FDA (米国食品医薬品局) から認可されている。2004 年 10 月 15 日、FDA は、フルオキセチンを含む抗うつ薬の製薬製造業者に対して、「**黒枠**」警告 (医薬品添付文書やラベルに記載される警告文の中で最も強い警告) を、それらの抗うつ薬のラベルに掲載するよう指示する報道発表を行った。さらに、本薬物の治療を受けている患者に対する患者向け医薬品ガイドも策定される予定である。こうした予防措置が講じられている理由は、FDA が、抗うつ薬を服用している小児および青年に自殺念慮や自殺行動のリスクが増加していると判断したからである。

フルオキセチンは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) として分類される。本薬剤について推定される作用機序として、神経末端 (シナプス) における神経伝達物質セロトニン取り込みの特異的阻害が挙げられる。

Figure 1.
Chemical structure of Fluoxetine



本薬剤は、医薬品としてはフルオキセチン塩酸塩の形態で、プロザック (Prozac[®]) またはサラフェム (Sarafem[™]) の商品名で、イーライリリー社 (Eli Lilly and Company ; 米国インディアナ州インディアナポリス) から市販されている。FDA は、少なくとも 20 社に対してノーブラン

ド（ジェネリック）のフルオキセチン塩酸塩の製造を認可している。フルオキセチンおよびその脱メチル化代謝物であるノルフルオキセチンは、共に治療効果を有する。フルオキセチン塩酸塩は、10 mg、20 mg、40 mg の錠剤、20 mg/5mL の経口液剤、および、週 1 回服用の 90 mg のカプセル剤として市販されている。

フルオキセチンの年間生産量のデータは得られていないが、FDA によると、2002 年には、12 億錠あるいは茶さじ 12 億杯分のフルオキセチンが米国の薬局に販売され、約 2670 万件の処方箋がフルオキセチンに対して発行・調剤された。これら処方箋の内、120 万件は、小児および青年期患者（1～18 歳）に対して調剤され、840 万件は、妊娠可能年齢（19～44 歳）の女性に調剤された。

フルオキセチンへのヒトの曝露経路は？

フルオキセチンへのヒトの曝露経路は、投薬によるものである。フルオキセチンの自然環境での存在率に関する情報はほとんど得られていないが、水への混入は非常に少ないと見られている。製造、包装および流通に関連した職業曝露に関する情報は見つからなかった。フルオキセチンの推奨用量は、成人では 10 mg/日～80 mg/日もしくは週 1 回の服用で 90 mg、小児では 10 mg/日～60 mg/日である。推奨用量に幅があるのは、治療する障害の程度および患者の治療に対する反応に基づいて決められるためである。

フルオキセチンは、胎盤を通過し、母乳中に検出される。したがって、フルオキセチンを妊娠中または授乳中に服用すると、胎児または乳児が本薬剤に曝露される。フルオキセチンおよびその代謝物は、出生時の臍帯血で検出されている。また、フルオキセチンは、授乳中の女性の血液・母乳、またその乳児の血液中でも検出されている。乳児における血中濃度は、フルオキセチンの母体への投与量および母体のフルオキセチンおよびノルフルオキセチンの血清濃度に関連している。

フルオキセチンが、ヒトの発生や生殖に影響することはあるのか？*

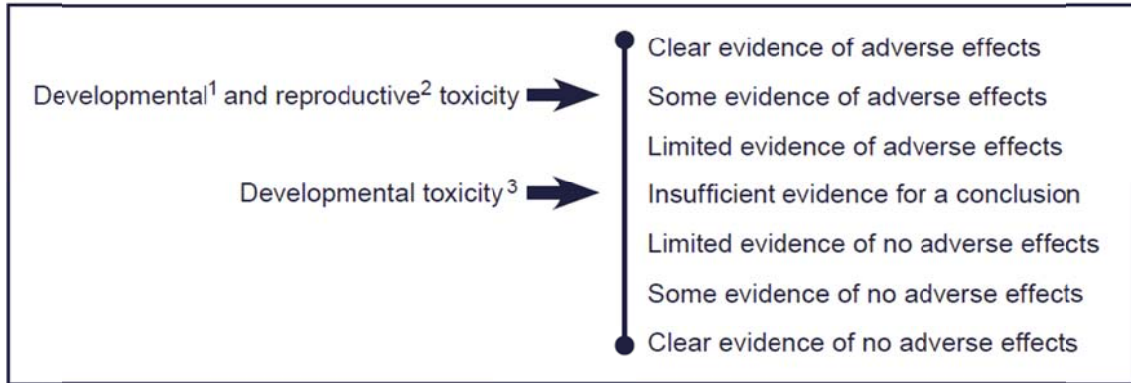
おそらく。

フルオキセチン専門家委員会が検討した試験データによると、妊婦が治療用量のフルオキセチンに経口曝露されることで、妊娠期間の短縮、生後 6 ヶ月中における乳児の成長抑制、および新生児の適応能力の低下（神経過敏、筋緊張低下、泣き声の減弱または欠如）の発生率増加などとして現れる、新生児に関わる発生・発達毒性が生じる場合がある（Figure 2a）。

* 本質問および以後の質問に対する回答：はい、おそらく、多分、おそらくいいえ、いいえ、不明。

フルオキセチン治療により、男性・女性両方に性機能障害、特にオルガズム遅延または不到達
が引き起こされることがある。また専門家委員会が検討した試験データによると、一部の女性
に対して月経周期長の変化が報告されている。実験動物では、発情行動の変化、性受容性の変
化、および性的意欲の低下が観察された (Figure 2b)。こうした試験結果は、ヒトにおける試
験での所見を支持している。

Figure 2a. The weight of evidence that fluoxetine causes adverse developmental or reproductive effects in humans

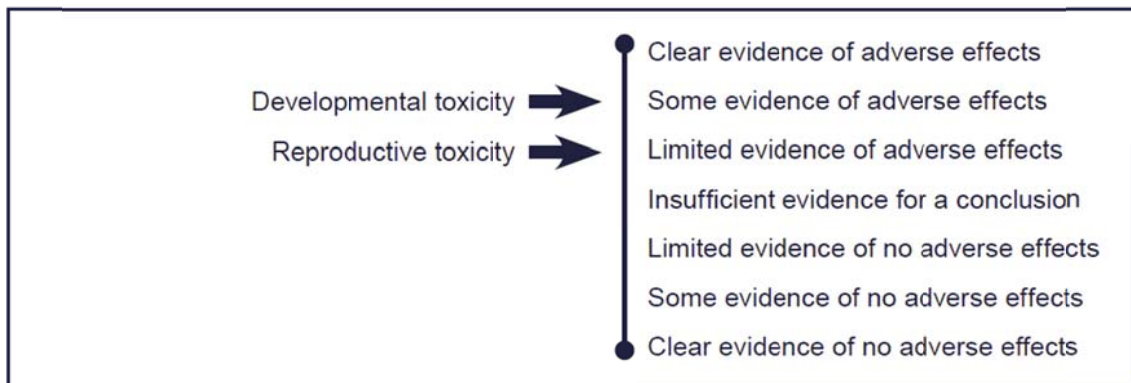


¹ for fetus/infant of pregnant/breastfeeding women

² adverse effects limited to orgasmic dysfunction

³ for children on fluoxetine therapy

Figure 2b. The weight of evidence that fluoxetine causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals



支持所見

専門家委員会報告書 (付属書 II) には、フルオキセチンに想定される生殖・発生毒性に関する
試験の詳細および引用が記載されている。専門家委員会は、母体へのフルオキセチン治療用量
(20 mg/日~80 mg/日) 投与で、新生児適応能力の低下 (例えば、神経過敏、呼吸促迫、低血
糖、低体温、筋緊張低下、泣き声の減弱・欠如、および授乳中の血中酸素濃度維持不能) の発
生率増加に特徴付けられるように、フルオキセチンはヒトに発達毒性を引き起こすと結論付け
た。こうした影響は、曝露が妊娠後期に起こると、より頻出した。専門家委員会では、こうし

た影響は一時的で可逆性であるが、想定される残留効果を検討する長期追跡調査は今まで実施されていないと指摘した。しかしながら、同専門家委員会によるその報告書の公表後に Ansoorge らの試験 (2004) が発表されており、そこでは若齢マウスに 10 mg/kg 体重/日のフルオキセチンを 4 日齢～21 日齢まで投与し、処置はその時点で終了させ、マウスが 12 週齢に達した時に、フルオキセチンへの早期曝露がそれら成体マウスの情動行動に影響を与えるかどうかを見極めるための検討を開始した。探索行動テスト、不安またはうつ病に関連した行動テスト、およびショック回避行動テストで観察された影響に基づいて、著者らは、若齢マウスをヒトの妊娠後期から 8 歳に相当する脳発達期間にかけてフルオキセチンに曝露することにより、成体時になって異常行動が引き起こされると結論付けた。さらに著者らは、こうしたマウスへの影響は、中枢神経系の初期発達期間において、フルオキセチンによってセロトニン輸送体の機能障害が誘発されたことが原因であると推察し、またヒトにおいて、「後に情緒機能に対する予期せぬリスクを招く可能性がある」と結論付けた。

また、専門家委員会は、妊娠中のフルオキセチン曝露により、妊娠期間の短縮および正期産でも出生時体重の減少が引き起こされる可能性があるとして結論付けた。さらに、妊娠中ないしは授乳中の曝露により、生後 6 ヶ月未満の幼児に出生後成長遅延が引き起こされる可能性があるとも結論付けた。しかしながら、データ不足のため、専門家委員会は、こうした知見からどのような長期的影響が予想されるかを評価することができなかった。部分的ではあるが、これらの試験結果は、実験動物における発生・発達試験データにより支持されている。妊娠後期のラットを 12 mg/kg 体重/日 (1 日および体重 1 キロ当たりのミリグラム量) のフルオキセチンに曝露したところ、出生時体重の減少および生後生存率の減少が認められた。しかしながら、これらの動物における試験では、妊娠期間および妊娠維持能力のどちらも影響を受けなかった。

専門家委員会は、薬剤誘発性副作用と疾患経過そのものに由来する影響とを区別するのはしばしば困難であると論じた。しかしながら、最近の試験 (Andersson et al., 2004) では、うつ病性障害ないしは不安障害を有している女性と、これらの症状を有していない女性との間で、妊娠転帰について比較が行われている。著者らは、これら 2 群間での妊娠転帰に差異は無かったと結論付けた。別の試験 (Suri et al., 2004) では、女性の妊娠期間中に前向き追跡調査を実施し、うつ病ないしは抗うつ剤治療の妊娠転帰に対する影響を評価している。著者らは、妊娠中のうつ病またはフルオキセチン治療が、妊娠転帰に顕著な影響を及ぼす所見は認められなかったと報告している。

専門家委員会は、新生児における重要な奇形の発症率を評価するには、ヒトにおける試験データが不十分であると結論付けた。しかしながら、ラット (12.5 mg/kg 体重/日までの用量) およびウサギ (15 mg/kg 体重/日までの用量) を対象とした発生・発達試験で得られた所見は、妊娠中にフルオキセチンを経口投与しても奇形発症率が増加しないと結論付けるに十分なものであった。

専門家委員会は、性機能障害は、一般集団にもよくみられ、うつ病と関連付けることができる

ため、フルオキセチンを使用した治療に関連するヒトの性機能障害を評価するのは複雑であると論じた。しかしながら、ヒトにおける試験では、フルオキセチン治療による性機能、すなわちオルガズム到達能への影響は、20 mg/kg 体重/日以上用量で認められている。実験動物における試験から得られたデータは、ヒトでの所見を支持している。雌ラットに 10 mg/kg 体重/日を皮下または腹腔内投与すると、発情行動および性受容性に変化が現れるが、発情周期長への影響はなかった。雄ラットに 0.75 mg/kg 体重/日以上用量を腹腔内投与すると、射精機能低下が引き起こされ、10 mg/kg 体重/日では性的意欲低下が引き起こされる。

フルオキセチンへの曝露は、懸念を生じさせ得るか？

成人

おそらくいいえ。

フルオキセチンに曝露された成人において認められた唯一の明らかな生殖機能への影響は、一部の成人での生殖機能への影響、特にオルガズム遅延または不到達である。本影響は、フルオキセチン治療の中止で消失するものと思われる。

妊婦

おそらく。

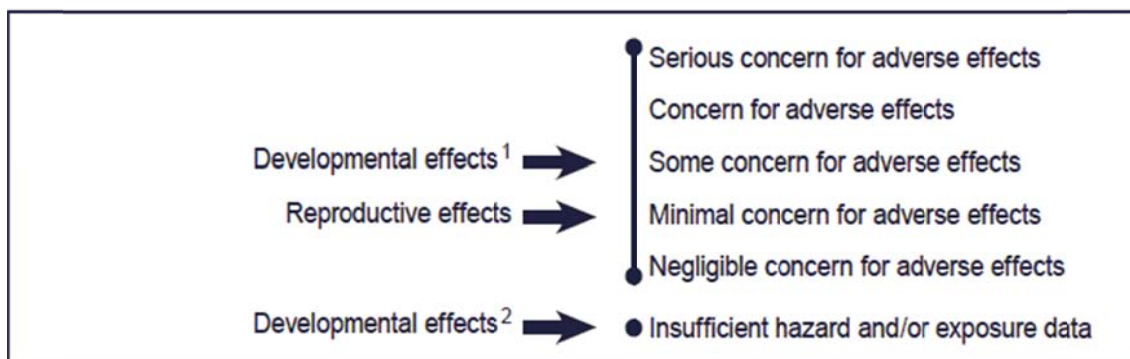
フルオキセチン治療は、妊娠期間の短縮および新生児の適応能力低下に関連している。長期神経行動学的影響または成長・発達への影響が、子宮内曝露が原因であるかどうかを判断するためにはデータは不十分である。

子供

不明。

授乳中または治療中にフルオキセチンに曝露された子供の発達に想定される影響を評価するためにはデータは不十分である (Figure 3)。

Figure 3. NTP conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to fluoxetine



¹ for the fetus and infant

² for pregnancy loss or for children exposed through breast milk or fluoxetine therapy

NTP は、CERHR フルオキセチン専門家委員会に同意し、治療用量(20 mg/日～80 mg/日)で、発生・発達に対する影響、特に妊娠期間の短縮および新生児の適応能力低下といった、いくらかの懸念があると判断する。

上記の結論は、フルオキセチンは、新生児における適応能力低下の発生率を増加させ、また妊娠期間中の曝露により妊娠期間の短縮および正期産出生時体重減少を引き起こす可能性があるという、ヒトを対象とした調査で得られた所見に基づくものである。専門家委員会が指摘しているように、フルオキセチン治療に関連したあらゆるリスクは、特に大うつ病のような疾患に治療を施さない場合のリスクと比較検討しなければならない。医療提供者と患者は、そのようなリスクを評価するためにこの上なく適格である。

NTP は、CERHR フルオキセチン専門家委員会に同意し、フルオキセチンに曝露された成人における生殖への悪影響に関しては、懸念はほとんど無いと判断する。

上記の結論は、フルオキセチンの治療用量の投与が、男性・女性両方において、可逆性の性機能障害、特にオルガズム遅延または不到達を引き起こす可能性があるとするヒトを対象とした調査で得られた所見に基づくものである。

NTP は、CERHR フルオキセチン専門家委員会に同意し、母乳または治療によるフルオキセチンへの曝露がどのように発生・発達に影響を与えることがあるかについて結論を導き出すためには、データが不十分であると判断する。

マウスにおける早期フルオキセチン曝露が成体時の行動に影響を与え得るという報告 (Ansorge et al., 2004) は、こうした知見を確認・展開し、そのような影響が場合によってヒトに生じる可能性があるかどうかを判断するには、さらなるデータが必要であることを示唆している。

NTP は、CERHR フルオキセチン専門家委員会に同意し、妊婦のフルオキセチン治療と不育症との関連性について結論を導き出すためには、データが不十分であると判断する。

上述した諸々の結論は、本要約作成時に入手した情報に基づいている。毒性および曝露に関する新たな知見が蓄積されれば、本結論で述べた懸念のレベルが上下する根拠となり得る。

参考文献

Andersson L, Sundström-Poromaa I, Wulff M, Åström M, Bixo M. Neonatal outcome following maternal antenatal depression and anxiety: A population-based study. *American Journal of Epidemiology* 159:872-881 (2004)

Ansorge M, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich J. Early-Life Blockage of the 5-HT Transporter Alters Emotional Behavior in Adult Mice. *Science* 306:879-881 (2004)

FDA. Available at <<http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm>> (cited November 16, 2004)

Suri R, Altshuler L, Hendrick V, Rasgon N, Lee E and Mintz J. The impact of depression and fluoxetine treatment on obstetrical outcome. *Archives of Women's Mental Health* 7:193-200 (2004).

5.0 要約、結論および必要とされる重要データ

5.1 生殖毒性・発生毒性の要約

5.1.1 発生毒性

フルオキセチン専門家委員会は、ヒトにおける発生毒性の評価を可能にする所見は十分存在すると結論した。出生時体重、早産または妊娠期間短縮、新生児適応能力、初期乳児成長（6ヵ月未満）を評価することはできたが、重要な奇形の発生率、長期神経行動学的発達、および幼児（6ヵ月～24ヵ月）の成長を検討するためのデータは不十分であった。フルオキセチンへの曝露が出産前である場合と出産後である場合での、出世後成長へ及ぼす影響を区別するためのデータは不十分であった。専門家委員会は、小児期の治療のためのフルオキセチンへの曝露が発達に及ぼす影響を評価することはできなかった。観察された影響の説明として基礎疾患の影響は排除できなかったが、うつ病や他の基礎疾患を有する妊婦に加療を施した場合と施さなかった場合との比較データを提示する調査は、数えるほどしか行われていない。

専門家委員会は、妊娠後期における治療用量のフルオキセチンへの曝露（20 mg/日～80 mg/日、経口）が、新生児適応能力の低下（例えば、神経過敏、呼吸促迫、低血糖、低体温、筋緊張低下、呼吸窮迫、泣き声の減弱または欠如、疼痛反応減少、または授乳時の酸素飽和度低下）、および、特別ケア育児室（special care nursery）への入院件数増加と関連していると結論付けた。委員会はまた、妊娠期間の短縮および正期産出生時体重の減少についても憂慮を示した。フルオキセチンへの授乳を介しての曝露は、乳児期初期における出生後成長の低減を引き起こす場合がある。しかしながら、このような成長低減が、出生後曝露よりもむしろ出生前曝露に関連している可能性を排除することはできなかった。これらの知見から示唆される長期的影響については、さらなる時系列データ無しには評価することはできない。

5.1.2 生殖毒性

人間の生殖は、高度に相関する時宜的な一連の過程から構成されており、性機能、月経、精液性状、排卵、受胎、および着床後不育などの広範な評価項目を調査する必要がある。同等の評価項目が、実験動物における研究に適用できる。

ヒトでの所見は、フルオキセチン曝露と、男性・女性両方のオルガズム障害および女性における月経周期長変化との関連を支持する重要性を持つ。専門家委員会は、男性・女性両方のオルガズム障害（オルガズム遅延または不到達）を生殖毒性の所見と考えている。オルガズム障害が受胎率へ及ぼす影響については不明である。オルガズム障害に関する影響は可逆的であり、薬理学的作用機序と関連している可能性があることに留意することは重要である。専門家委員会は、本影響が可逆性であるからとあって、この生殖毒性の知見が無視できることにはならないと考えている。他の生殖毒性の所見は、一部の女性について報告された月経周期長の変化で

ある。

実験動物における所見は、生殖に関する評価項目について大きく欠落している。さらに、それらのデータは、大部分の試験において単回投与が適用され、また関連性のない曝露経路が用いられていることにより限定的なものとなっている。発生毒性試験において、妊娠期間や雌の妊娠維持能力がフルオキセチン曝露に影響を受けたことは示されていない。

5.2 ヒトにおける曝露データの要約

フルオキセチンは、セロトニン再取り込み阻害薬とよばれる治療薬の一種に属している。本薬は、FDAによる審査を受け、成人の大うつ病性障害、強迫性障害、神経性過食症、パニック障害および月経前不快気分障害の治療、および7～17歳の小児の大うつ病性障害および強迫性障害の治療に認可されている。小児で適応外使用も行われていることが知られている。事実上全てのフルオキセチン曝露は投薬によるものであり、自然環境でのフルオキセチン曝露はほぼないと見られる。フルオキセチンの推奨用量は、成人で10 mg/日～80 mg/日または90 mg/週であり、小児では10 mg/日～60 mg/日である。2002年には、2670万件のフルオキセチン処方箋が発行・調剤され、その内、120万件は小児患者および青年期患者（1歳～18歳）および840万件は妊娠可能年齢（19歳～44歳）の女性に調剤された。

本薬剤投与には、妊娠中の母体曝露、関連する子宮内および授乳期曝露、そして小児の直接的曝露が包含される。妊娠後期における胎児の曝露濃度および授乳期中の母体と乳児の曝露濃度を推定するためのデータベースは十分存在する。フルオキセチンが代謝されると、やはり薬理活性のあるノルフルオキセチンになる。フルオキセチンを20 mg/日～40 mg/日投与中の妊婦（妊娠36週～37週）では、フルオキセチンおよびノルフルオキセチンの最低血漿濃度は、それぞれ 47 ± 33 ng/mLおよび 109 ± 22 ng/mLと測定された。分娩後の時期には、フルオキセチンおよびノルフルオキセチンの母体血中濃度はきわめてばらつきが大きく、用量依存性があった（それぞれ21 ng/mL～506 ng/mLおよび43 ng/mL～674 ng/mL）。子宮内胎児曝露濃度は、出産直後のフルオキセチン臍帯血中濃度によれば、26 ng/mL～112 ng/mLの範囲であった。ノルフルオキセチン臍帯血中濃度は、54 ng/mL～209 ng/mLと測定された。

授乳中の女性では、フルオキセチンおよびノルフルオキセチンの母乳中濃度は、それぞれ <2 ng/mL～384 ng/mLおよび <2 ng/mL～321 ng/mLである。乳児では、フルオキセチンおよびノルフルオキセチンの血中濃度は、それぞれ検出不能レベルから340 ng/mLおよび検出不能レベルから265 ng/mLである。母乳/血漿比は、フルオキセチンで0.05～6.09およびノルフルオキセチンで0.085～2.08の範囲であったが、大部分は1未満であった。乳児ノルフルオキセチン血清濃度は母体へのフルオキセチン投与量およびフルオキセチンとノルフルオキセチンの母体血清濃度と高い関連性があり、これによって乳児の曝露量が推定しやすくなる。20 mg/日で少なくとも4週間投薬を受けた8歳～12歳の小児（ $n = 52$ ）では、フルオキセチンおよびノルフルオキセチンの定常状態血中濃度は、それぞれ 145 ± 76 ng/mLおよび 167 ± 60 ng/mLで

あった。同様に、13歳～17歳の小児(n = 42)では、定常状態血中濃度はそれぞれ 79 ± 49 ng/mL および 113 ± 41 ng/mL であった。

5.3 全体の結論

5.3.1 発生毒性

フルオキセチンには、標準的な治療用量(経口摂取で 20 mg/日～80 mg/日)の母体服用により、新生児適応能力の低下(例えば、神経過敏、呼吸促迫、低血糖、低体温、筋緊張低下、呼吸窮迫、泣き声の減弱または欠如、疼痛反応減少、または授乳時の酸素飽和度低下)の発生率増加に特徴付けられるように、発生毒性を示すと専門家委員会が結論付けるのに十分な証拠が存在する。こうした影響は、妊娠後期での子宮内曝露により発現しやすくなると考えられる。観察された毒性は可逆性であると思われるが、残留効果を調査するための長期追跡調査はこれまで実施されていない。得られた証拠から、発生毒性は、妊娠期間の短縮および正常産出生時体重の減少という形でも起こりうることを示唆されている。

ヒトにおける調査結果は、動物におけるデータにより支持された。特に、Vorhees らは、妊娠後期に 12 mg/kg 体重/日のフルオキセチンに曝露されたラットにおいて、出生時体重の減少および仔動物の生存率減少の形で発生毒性を観察している。

5.3.2 生殖毒性

専門家委員会は、ヒトにおいて、可逆性の性機能障害、特にオルガズム障害として発現したように、フルオキセチンにより男性・女性共に生殖毒性が引き起こされ得るという十分な証拠が存在すると結論付けた。

動物における生殖毒性データは、関連性のない曝露経路、そして大部分は単回投与を取り入れた試験デザインから得られているが、フルオキセチン治療が発情行動の変化、性受容性の変化および性的意欲低下を引き起こす可能性があることと定性的に証明するのに十分なものであった。こうした試験データは、ヒトにおける所見を支持しているものと言える。

フルオキセチンが生殖・発生毒性を引き起こす機序は不明である。しかしながら、専門家委員会は、本剤および他のセロトニン再取り込み阻害剤(SRI)の有害および望ましい薬理作用の両方とも、セロトニン作動活性が介在しているのではないかと推察している。このことから、専門家委員会は、多くの場合において、薬剤誘発性副作用を、疾患の経過自体によって誘発された影響もしくは本剤の薬理作用から区別することは不可能であると認識している。さらに、当専門家委員会は、フルオキセチン治療に伴うあらゆるリスクを、特に大うつ病のような疾患を治療しない場合に伴う既知のリスクと比較考察しなければならないことも認識している。このようなリスク・ベネフィット分析は、当該患者およびその医療提供者によって行われるのが

最適であり、本報告書の評価や結論も当該分析に役立つものと思われる。

専門家委員会は、フルオキセチンに授乳を介して曝露された幼児またはフルオキセチン治療を受けた小児における、薬物誘発毒性への懸念についての結論を下すためには、データが不十分であると結論付けた。また、不育症につながる母体毒性ないしは胚・胎児毒性に、当該薬物が関連している可能性についてのデータも不十分である。専門家委員会は、治療で用いられる曝露レベル（20 mg/日～80 mg/日）において、フルオキセチンが妊娠期間短縮および新生児適応能力低下に関連している懸念はいくらかあると結論付けた。それは特に後者において、長期神経行動学的評価項目が影響を受けるかどうかについて判断するための追跡調査データが得られていないからである。最終的に専門家委員会は、治療による曝露レベルにおけるフルオキセチン誘発生殖毒性（オルガズム障害）が可逆性であること、および上記評価項目とフルオキセチンの薬理作用とを区別することが困難であることに基づいて、上記影響についての懸念は僅かであることを表明する。

5.4. 必要とされる重要データ

必要とされる重要データは、ヒトでの生殖・発生リスク評価における不確実性を大幅に低減させ、その信頼性を大幅に高める情報を提供する調査・試験データである。フルオキセチン専門家委員会は、ヒトにおける調査データが、標本数が少ない点で統計的検出力において概して限定的であり、また基礎疾患による影響と治療による影響とを明確に区別できるように計画・報告されていないという所感を表明した。妊婦において、治療が及ぼす妊娠転帰への影響と非薬物療法（例えば、認知行動療法や対人関係療法）による影響とを比較することのできるデータは、ほとんど得られていない。さらに、うつ病診断の基準および疾患の重篤度に関する情報が概して不足していた。加えて、交絡因子（例えば、喫煙、アルコール摂取、栄養補助食品を含む他の薬物の服用、年齢、出産暦や内科的合併疾患など）が適切に報告・総括されていないことが多かった。今後の試験では、このような因子を考慮すべきである。なぜならば、そのようにすることで、曝露データや他の関連する共変量を長期的に把握することができるからである。フルオキセチンの影響と他の SRI の影響との比較を、よりよい方法でさらに実施する必要がある。専門家委員会は、具体的に以下を必要とされる重要データであると判断した。

発生毒性

ヒトにおける調査・試験：

- hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）が検出される全ての妊娠について把握して受胎時および受胎直後を含むヒト発生の臨界時期に対するフルオキセチンによる影響を判断するための、妊娠を計画している女性を対象とした、前向きコホート調査のデータ
- フルオキセチンによる、妊娠期間、早産、胎児成長および新生児適応能力に関して推

定される影響についての追加データ

- 出生前フルオキシセチン曝露が、出生後の成長、神経構造、および神経行動発達に影響を与えるかどうかについての長期前向き調査のデータ
- 授乳を介してフルオキシセチンに曝露された新生児における新生児成長および神経行動機能に関する調査データ
- 本薬剤を服用中の小児を対象とした、標準化された高感度測定法を用いた神経心理学的機能に関する長期前向き調査のデータ

実験動物における試験：

- 現行の試験ガイドラインに準拠したげっ歯類における試験データ
- 脳組織学を含む、発生神経行動学的試験のデータ
- 海馬発生に対する出生前曝露の影響調査データ

生殖毒性

ヒトにおける調査・試験：

- フルオキシセチンによる男性および女性の受胎能力への影響に関するデータ
- 治療による影響を基礎疾患による影響から切り離せるようにする、自然流産に関するデータ
- 基礎疾患（治療適用すべきもの）に基づく性機能調査の追加データ

実験動物における試験：

- 精液性状、排卵、受胎、および不育症への影響に関するデータ