

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 11 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年10月26日（水） 14：00～16：53

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （1）農薬（プロシミドン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、納屋副座長、石井専門委員、臼井専門委員、佐々木専門委員、
高木専門委員、津田専門委員、永田専門委員、八田専門委員、増村専門委員

（食品安全委員会委員）

長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、鈴木技術参与、
南係長、大田係員

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 プロシミドン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 プロシミドン論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 グルクロン酸抱合反応の種差

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただ今から第11回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日、評価第三部会の先生方10名に御出席をいただく予定でございますが、先ほど津田先生のほうから15分程度遅れられるという御連絡が、それから、事前に佐々木先生、1時間半ほど遅れますということで、3時半ごろ到着される旨の御連絡をいただいております。それから、食品安全委員会からも先生方、出席をいただく予定ではあるのですが、ちょっと隣で別件が入っている関係で今、廣瀬先生は来ていただい

ておりますけれども、出入りのある可能性がございます。

それでは、以後の進行を三枝先生、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

皆さん、どうもお忙しい中ありがとうございます。本日はプロシミドンについて審議したいと思います。親委員の先生方はお忙しいようではありますが、廣瀬先生、よろしく御指導をお願いいたします。

あと、本日は御案内したとおりクローズドの会として開催させていただきますので、よろしくお願いいたします。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料でございますが、議事次第、本日の座席表、それから専門委員の名簿に続きまして、資料 1 として農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 として本日御審議をいただきます農薬プロシミドンの評価書（案）たたき台、資料 3 として振り分けの際に用いましたプロシミドンの論点整理ペーパーと後ろに暫定基準の表、それから、机上配付資料といたしまして、永田先生のほうからグルクロン酸抱合の種差に関する資料をちょうだいしておりますので、机上配付をさせていただきます。

配付資料は以上でございますが、不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 三枝座長

資料はよろしいでしょうか。

よろしいようですから、審議に入りたいと思いますけれども、既に皆様、評価書案をごらんになっておわかりだと思っておりますけれども、かなりボリュームがあるようなので、おそらくは本日審議が終わらないだろうということが予想されます。それともう一つは、この剤の特徴としまして生殖発生毒性が主となると思っておりますので、それを主に審議したいと思います。それで、本日はいつもとちょっと順番を変えまして、最初に植物体内運命ということから始めさせていただいて、続きまして動物体内運命試験、それと関連しまして生殖発生毒性というような形で進めさせていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

それでは、堀部さんのほうから経緯から説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 に従いまして御説明をさせていただきます。まず、座長から御指示がございましたように植物から入りますけれども、その前に審議の経緯と剤の概要だけ簡単に御説明をさせていただきます。

評価書たたき台の 8 ページをお願いいたします。本剤はプロシミドンという殺菌剤でございます。構造式、27 行目に記載がございますけれども、ジカルボキシイミド系の殺菌剤ということでございます。植物病原菌に対して菌糸の伸張生育を阻害するというふう考えられております。1981 年に我が国での初回農薬登録がございまして、今回は小麦

に対する適用拡大申請がなされております。それから、暫定基準が設定されている剤でございますので、こちらのほうの見直しということもございます。海外でも数十か国で登録が取得されております。

それでは、安全性に係る試験の概要でございます。動物を飛ばしまして、植物にまいますので、17 ページをお願いいたします。17 ページ 14 行目から植物体内運命試験の概要でございます。本剤につきましては、きゅうり、いんげんまめ、レタス、ぶどうの 4 種類の品目で植物体内運命試験が実施されております。

まず、15 行目からきゅうりの試験でございます。処理葉、処理果実における放射能の分布と代謝物については表 9 のほうにまとめさせていただいておりますが、まず、処理部位から非処理部位への放射能の移行というのはほとんどないことが示唆されております。処理葉、処理果実における主要残留物は親化合物でございますが、代謝物としては C、E、G が微量に検出されているということでございました。

18 ページ 13 行目のボックスに臼井先生からのコメントがございますけれども、きゅうりについては本剤収穫前日まで使用できるので、なるべく処理後短期間の結果についての記載もあるとよろしいように思いますということで、果実処理の 5 日後の結果についての記述あるいは表 9 への追加等があるとよろしいように思いますとのコメントをちょうだいいたしました。なるべく処理後短期間ということでしたので、表 9 のほうに葉面処理 8 日後、それから果実処理 5 日後の結果を追記させていただいておりますので、御確認いただければと思います。

15 行目から、いんげんまめの試験結果でございます。結果のほうは 19 ページのほうにまとめさせていただいております。こちらでもやはり処理部位から非処理部位への放射能の移行はほとんどないということが示唆されており、処理葉における主要残留物というのが親化合物でございました。それから、土壌処理区でございますけれども、こちらでは処理 5 か月後に移植したいんげんまめでは処理 2 週間後の場合と比較して低濃度であったという結果でございました。こちらでも植物体における主要残留物は親化合物でございました。

19 ページ 22 行目に臼井先生からのコメントでございます。いんげんまめについては、通常土壌処理はされないので、土壌処理の試験というのは散布時に土壌に落ちた薬剤の吸収・移行、あるいは後作物への影響を調べる目的があったように思います。土壌処理の用量が茎葉処理より大きいことと、土壌中の代謝物の吸収もあるかもしれませんが、根からの吸収・移行が茎葉処理よりも大きい可能性があるように思いましたというコメントをちょうだいいたしました。

それから、20 ページにいきまして、2 行目から (3) としてレタスの試験でございます。成熟レタス葉における放射能分布、代謝物については 18 行目、表 11 に示させていただいております。こちらにつきましては、レタスの葉ではプロシミドンはほとんど代謝されず、葉面洗浄液、抽出液中の残留物の大半は親化合物でございました。代謝物はやはり C

と G、それから未同定のものが 8 種類あったということですが、生成量は極めて少ない状況にございました。

20 ページ 20 行目からぶどうの試験でございます。放射能分布と代謝物については 21 ページに示させていただいております。果実中の残留放射能の多くは果肉中に分布しております。果実における主要残留物は親化合物でございました。代謝物については、いずれも生成量は 3.3%TRR 以下ということでございました。全体として推定代謝経路としてはメチル基の水酸化、それからグルコースの抱合化があるもの、それから環状イミドの開環とかフェニル基 4 位の水酸化、それからそれに続くアミド結合の開裂というようなことが考えられる、全体の代謝マップとしてそのようなことが考えられるというふうに見受けられました。

21 ページ 6 行目から土壌中運命試験でございます。土壌中運命試験の内容につきましては、石井先生のほうから試験条件について加筆をいただきました。まず、7 行目から国内土壌での好氣的土壌中運命試験でございます。処理 6 か月後の放射能分布については 22 ページの 4 行目から表 13 に示させていただきました。試験期間中に揮発性成分生成量は経時的に増加しておりまして、主成分としては C¹⁴ ラベルした二酸化炭素でございました。半減期は軽埴土で 4、6 か月、砂質埴土壌及び壤質砂土では 6 から 7 か月でございました。分解物が幾つか検出をされておりますが、微量でございます。主にフルボ酸画分に分布していたということでございました。

22 ページ 6 行目に石井先生からのコメントをいただいております。この試験は試験後半の放射能の回収率が悪く、揮発性成分が十分に捕集されていない。捕集が十分に行われているのは 3 か月まで、甘く見ても 6 か月までかということでございました。

8 行目から海外土壌での好氣的土壌中運命試験の結果を記載しております。推定半減期といたしましては、砂壤土、砂土、埴土、シルト質壤土でそれぞれ 48 から 2,380 日ということでございました。こちらでも主要分解物は G ということでございました。

23 ページにまいりまして、11 行目から土壌表面光分解試験というのが行われております。推定半減期は光照射区で 494 日に対して、暗所対照区でも 455 日ということで、大きな差が認められておりませんので、土壌表面での分解に光の影響はほとんどないというふうに考えられております。

それから、24 ページにいまして、3 行目から分解物 G の好氣的土壌中分解試験の結果でございます。土壌中で生成してくるのと、それから植物体内でも微量に生成してくる代謝物でございます。分解物 G の推定半減期は 5.5 から 18 日というふうに推定をされております。

11 行目にまいりまして、土壌溶脱試験の結果が示されております。それから、27 行目からは土壌吸着試験の結果でございます。吸着係数は 2.98 から 11.0、有機炭素含有率により補正した K_{oc} は 199 から 533 という結果でございました。

34 行目から水中分解試験でございます。35 行目から加水分解試験の結果を記載してお

ります。経時変化については 25 ページの 12 行目、表 16 に記載をさせていただきました。緩衝液中での推定半減期は pH4 で 87.7 から 99.0 日、pH7 で 16.7 から 17.2 日、pH9 で 0.05 から 0.07 日ということで、塩基性条件下で速やかに加水分解を受けたということでございます。

25 ページ 15 行目から水中光分解試験の結果でございます。推定半減期と、それから水中での分解物の経時変化を表 18 に示させていただいております。プロシミドンは弱塩基性の河川水及び海水で速やかに加水分解し、光照射の影響はわずかであったと考えられます。それから、2%アセトン水中においての分解が比較的緩慢であったことから、光増感は無かったというふうに考えられました。

26 ページ 15 行目から土壌残留試験の結果でございます。結果は表 19、27 ページのほうに示させていただいたとおりでございます。

27 ページ 5 行目から作物残留試験の結果でございます。プロシミドン親化合物の可食部における最大残留値は最終散布 31 日後に収穫したみかんの果皮での 17.6 mg/kg でございました。それから、代謝物 N と、それからアルカリ加水分解物により N を生ずる化合物を分析対象化合物とした作物残留試験が行われております。この代謝物 N というのは後ほど出てきますけれども、親よりも比較的急性毒性が強い代謝物でございます。まず、N でございますけれども、いずれの作物においても定量限界未満ということでございました。加水分解によって N を生ずる化合物の最大残留値は、いんげんまめで 0.65 mg/kg、きゅうりで 1.77 mg/kg ということでございました。ここまで以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、まず最初に石井先生のほうからコメントを加筆いただいておりますけれども、ほかに何かございますでしょうか。

○ 石井専門委員

植物代謝につきましてはあまりコメントすることがなくて、これは親化合物自身の分解がそんなに早くないものですから、代謝物ができても代謝物のほうがたまるということはないですね。だから、そういう意味で親化合物だけでよく目立って残っているというもの。それから、土壌中につきましても、加筆しましたのは土壌中の分解速度というのはやっぱり水分含量が非常に大事な因子でして、日本の土の場合は最大容水量の 60 ぐらいが一番適しているようなイメージなのですからけれども、ヨーロッパの人なんかは 40 ぐらいをよく使うのですけれども、そういうふうにやっぱり重要な条件だということでちょっと加筆いたしました。

それから、作物残留の代謝物 N のことなのですが、これ多分、アニリンの化合物なのですから、これアルカリで加水分解しますと 3,5-ジクロロアニリンができる、そういう代謝物ができているはずなのですね、この代謝経路からいきますと。ところが、一つ一つつかまえてやると、なかなかつかまらないのですが、トータルで分解してやると、これは親も含めてですけれども、アニリン化合物が分析できるのですけれども、必ずしも

それでやると高く出る場合もあるし、必ずしもそうならない場合もあるし、これちょっとはっきりしないのですけれども、もし N が問題になるならばそういうトータルアニリン法というような分析法をとるほうがいいのかもかもしれません。以上でございます。

○ 三枝座長

27 ページのところで N は定量限界未満であったというような話がありますけれども、これは……。

○ 石井専門委員

N のフリーは。だけれども、分解すると N になるものがあるという意味ですね。

○ 三枝座長

あと、先生から 22 ページのところで捕集が十分に行われていないのではないかとことで、これは何かデータを要求する必要はありますか。

○ 石井専門委員

これは土壌中の分解試験については、やっぱり半減期がはっきりするところまで本当は試験してもらいたいのです。これ、やってはありますけれども、後ろのほうは 9 か月とか 12 か月でしたか、もっと後までやってありますけれども、放射能の回収率が悪くて、そういうのはあまり評価、親だけの分解だけ見れば使えないことはないのですけれども、それでも 3 つ例が載せられてありますが、真ん中のものは一応半減期以上に分解している例が載っていますし、そうすると代謝物もはっきり出てきているので、ただ、試験が 6 か月で打ち切ったように見えるのもちょっと何かつけ加えたほうがいいかなと今ちょっと思っていたところなのですけれども、何か月ぐらいまで試験はやられたけれども、6 か月の例を出しているぐらいのことがどこかでわかればいいなとは思いますが。

○ 三枝座長

事務局のほうで今、石井先生のおっしゃったようなことを加筆できますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

評価書の 21 ページ 10 行目のところに一応 15 か月間インキュベートして試験は実施されたということは明記しておるので、15 か月試験のうちの 6 か月目のデータを示しましたということはちょっと離れたところではありますけれども、記載はさせていただいておりますが、なお加筆の必要があれば御指示いただければと思います。

○ 石井専門委員

では、何で 15 か月まで書かなかったのかというところに疑問が出るものだから、何かちょっと説明が要るかなと思ったのです。様子はこれでわかると思うのです。土の中の分解物のできぐあいとか分解の速度とかいうのは多分この 6 か月を見ればおよそ検討がつくと思います。事務局案でよろしいでしょうか、15 か月までは一応やったということ。

○ 三枝座長

ありがとうございます。臼井先生、よろしくお願いします。

○ 臼井専門委員

私のほうは今、石井先生のコメントで土壌代謝のほうは十分で、そのほか植物代謝のほうでもあまり問題ないとは思いましたが、きゅうりの抄録の 18 ページを見ますと、前日まで使用できるということで、特に果実のほうが問題になると思いましたがけれども、それに近い結果があればよろしいかなと思います。でも、結果を見ますと、5 日でも 12 日でも余り変わらないようですけれども、一応あったほうがよろしいかなと思いました。

それと、いんげんまめについての土壌処理も手法を見ると、そういう手法はないようなのですが、そこからこのように土壌に落ちたといいますか、散布時に土壌に落ちた薬剤あるいは後作への影響を調べたのではないかと思います。このようにコメントさせていただきました。結果的には土壌中の代謝が 19 ページの 10 行から 13 行目のほうに書いてありますけれども、茎葉処理よりちょっと代謝物が多いというふうなことがありましたので、ちょっと記載させていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。19 ページのところに先生のコメントがありますけれども、この可能性があるかもしれないということで何か資料を要求する必要はありますでしょうか。

○ 臼井専門委員

そうですね。後作への影響といいますか、そういうのが義務づけられているのであれば、その旨記載されてあるとよろしいかと思えますけれども、そういうのがあるのかないのか、ちょっと私はわかりませんでしたもので、今回の資料要求は、私は要らないのではないかと思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございました。あと、18 ページの表 9 はこのような記載ぶりによろしいでしょうか。

○ 臼井専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

それでは、植物体内運命試験のほうはよろしいようですので、最初に申し上げましたけれども、動物体内運命試験のほうに戻って、さらに生殖発生毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、10 ページにお戻りをいただきまして、まず、動物体内運命試験ラットの 1 本目でございます。この評価書中で動物体内運命試験の中に、特に前半のパートのほうなのですが、薬物動態学的パラメータに関する情報がございました。全体としてこの点について永田先生から薬物動態学的パラメータはないのか、あれば記載すべきという御指摘をいただいております。抄録中では確認ができませんでしたので、この点については申請者に確認する必要があるかなというふうに考えております。

それでは、10 ページ 15 行目からラットの試験からまいります。20 行目から吸収でございます。したがって、ふだんですと、ここに薬物動態学的パラメータの表が入ったりするのですけれども、吸収率のみ記載とさせていただきました。尿中排泄率のデータから、経口投与による体内吸収率は 79.6%以上であると考えられました。

26 行目に分布でございます。まず、カルボニル基のカーボンラベルしたプロシミドンの単回投与群の雌のデータですけれども、投与放射能は投与後 3 時間で全身に分布し、3 から 6 時間後には膀胱を除く各組織の放射能濃度が最高に達しました。6 時間後では脂肪、脾臓、副腎、リンパ節、腸、肝臓に高濃度の放射能が分布したということでございます。特に脂肪、脾臓、副腎への分布が高い状況でございました。その後は速やかに消失し、投与 168 時間後にはすべての組織において 0.32 $\mu\text{g/g}$ 以下でございました。同じラベル体の反復投与の群でございますけれども、こちらでは永田先生から順番を高い順番に並べかえていただいておりますが、脂肪、それから坐骨神経、下垂体、副腎、甲状腺、リンパ節の順にやや高かったものの、最終投与 14 日後には 0.1 $\mu\text{g/g}$ 以下まで消失し、特定の組織への蓄積傾向は認められておりません。また、顕著な性差は認められなかったが、雌のほうが雄に比してやや高濃度の放射能分布を示したと思います。

11 ページ 4 行目のボックス後段でございますが、今申し上げた雌のほうが雄に比してやや高濃度の放射能分布を示したということなのですけれども、雌のみのデータしかないので、雄のほうも記載すべきという御指摘がございました。これは申請者に確認する必要があるかなと思っております。

それから、11 ページ 6 行目から本試験における代謝の結果でございます。雌ラットの試験でございますけれども、こちらの尿糞中の代謝物を表 1、12 ページの表 1 に、それから組織中の代謝物を表 2 のほうに示させていただきました。まず、排泄物中でございますけれども、親化合物はわずかでございまして、尿中の主要代謝物は D、J、K、それから G、H、M というようなものが検出されております。糞中においても同様の代謝物が同定されておりますけれども、いずれも 2%TAR 未満ということで低い濃度でございました。糞と尿中の代謝物で顕著な性差は認められておりません。

それから、単回投与群の組織の結果ですけれども、投与 6 時間後には親化合物が比較的高濃度に検出されておりますが、24 時間後には 10 分の 1 から 30 分の 1 に減少しております。代謝物についてもおおむね投与 24 時間後には低下しておりますけれども、代謝物 D のみは血液、肺ではあまり変化せず、逆に脂肪では増加したという結果でございました。主要代謝経路については、メチル基の水酸化とそれに続く酸化によるカルボン酸誘導体の生成、環状イミドの開環とそれに続くアミド結合の開裂であったということで、全体として永田先生から修文をちょうだいいたしました。

26 行目のボックスでございますが、こちら抄録には雌のみのデータしか記載されていないので、雄の話も書くべきだということ。それから、カルボキシルラベルのものとフェニル基の水素をトリチウムラベルしたものの尿中代謝物 D の量が 4 倍も違うけれども、

その理由は何かということでした。

それから、12 ページにまいりまして、6 行目から排泄試験の結果でございます。単回と反復経口投与群での尿糞中の排泄率について 13 ページの表 3、4、に示させていただいております。いずれの投与群でも投与放射能は速やかに体外へ排出されたという結果でございます。排泄率には性別、標識位置による差は認められず、主要排泄経路は尿中でした。

13 ページにまいりまして、6 行目から 2 本目のラットの動物体内運命試験の結果でございます。13 行目から吸収でございます。こちら吸収率のみの記載となっておりますが、経口投与による体内吸収率は、低用量では 80.9%以上、高用量で 69.2%以上であると考えられております。

20 行目から分布でございます。投与量、それから投与方法にかかわらず、最終投与 168 時間後における臓器及び組織中の残留放射能の量はわずかでございました。組織中の残留放射能濃度については、雌の脂肪では 0.006 µg/g 以下、高用量の投与群でも脂肪とカーカスを除いては 0.426 µg/g 以下ということでございました。永田先生から雌のデータであることを明確にいただきました。こちらについても永田先生のほうからは薬物動態学的パラメータについてのお尋ねいただいております。

14 ページ 4 行目にまいりまして、代謝でございます。尿糞中の代謝物は 17 行目からの表 5 に示されております。尿中では親化合物は確認されなくて、主要代謝物としては J または K でございました。糞中では親化合物が検出されておまして、少量の代謝物としては C、E、G が同定されております。そのほか未同定の代謝物が尿中では 31 種類、糞中では 6 種類検出されておりますけれども、8%TAR 以下ということでございました。

15 ページにまいりまして、2 行目のボックス、永田先生からのコメントでございます。代謝物 J と K について、前の 1 本目の試験では J と K というのが分離して表記をされているのですが、この実験では J プラス K ということで合算した形で記載をされておりますが、この理由を明記すべきであるということ。それから、代謝物 D の量がラット①の結果と大きく異なっている理由についての考察を求めるということでございます。

15 ページ 4 行目から排泄でございます。尿糞中の排泄は表 6 に示しております。低用量の単回経口投与群と反復投与群では 24 時間後には 90%TAR 以上が、それから、高用量投与群でも投与後 72 時間で約 90%TAR が尿糞中に排泄をされております。投与方法あるいは投与量にかかわらず、主要排泄経路は尿中でした。高用量の投与群では排泄がやや遅くて、低用量投与群に比べて糞中排泄率が高かったということでございます。排泄パターンに顕著な性差はないのですが、雄のほうが雌に比べて糞中排泄率が高かったという結果も示されておりました。

15 ページ 16 行目からラットの 3 本目の試験でございます。代謝物 L がプロシミドンの代謝物としてラットの体内運命試験で検出をされていなかったのも、ラットにおいてプロシミドンが代謝物 L に代謝される可能性を検討するために、これは *in vitro* での代謝

試験の結果でございます。カルボキシル基をカーボンラベルしたプロシミドンの溶液をSD ラットの血液、胃液または 0.1M の塩酸水溶液と混合しての *in vitro* での試験の結果でございます。結果としましては、主要残留物は親化合物でございましたが、胃液あるいは 0.1M の塩酸水溶液中では L の生成が認められております。血液中では、L は検出されなかったという結果でございました。

16 ページにまいりまして、ラットとマウスでの代謝の比較試験が行われました。5 行目から吸収でございます。吸収率はラットで 83.5%以上、マウスで 82.2%以上であると考えられております。11 行目から分布でございます。血液中の放射能濃度はラットで投与 12 時間後、マウスで投与 2 時間後に最高濃度に達しておりますけれども、両種ともに 2 から 12 時間後においてほぼ一定に推移をしております。その後、ラットで 12 時間、マウスで 10 時間の半減期で消失をしました。各組織中においても投与 2 から 12 時間で最高濃度に達した後、血中放射能濃度と同様の速度で各組織からは消失しておりまして、各組織における放射能濃度に顕著な種差は認められませんでした。体内分布はマウスのほうがラットよりやや速やかであったという結果でございました。

20 行目から代謝でございます。表 7 のほうにラットとマウスでの尿糞中の代謝物を記載させていただいております。尿糞中の代謝プロファイルに種差は見られませんでした。血液、脳、腎臓、肝臓、精巣中の代謝物プロファイルにも顕著な種差はなくて、いずれの組織においても親化合物が主要成分として認められました。

17 ページにまいりまして、3 行目のボックスに永田先生からのコメントですが、ラットの代謝物の量が表 5 の雄の結果と大きく異なっているけれども、その理由は何ですかということでございます。

17 ページ 5 行目から排泄試験の結果でございます。両種ともに投与放射能は速やかに体外に排泄され、主要排泄経路は尿中でのございました。排泄のパターンに顕著な種差はございませんが、マウスのほうがラットよりやや速やかに排泄されたという結果でございました。

とりあえず前半の動物体内運命試験は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。永田先生、よろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

最初メールで送っていただいて、普通どおりかなと思って、二、三日後に本格的に見出して、後ろにそれ以上にいっぱいあったので驚きまして、それで納屋先生がああいうメールを送っていただいたのかと理解しました。それで、まず全体の代謝の話をさせていただいて、後半は種差の話にさせていただきますので、最初の今のお話はラット、マウスでの代謝での話で進めさせていただきます。

それで、まず訂正のところは見えていただければいいと思うのですが、コメントとして、これは普通、単回投与等も含め、これは必ず雄、雌どこかでやらないといけないというふ

うにデータを出すようになっていきますし、実は文章の中に雄、雌でやったと書いてあるのですが、抄録の中には雄のデータがないのですね。実はこれを読み出して私が全体を疑うきっかけになったといいますか、何で出さないのだろうかと。何か隠しているようなニュアンスがとれたということなのですね。それで、まずはその 11 ページに書いておりますように、おそらくこれパラメータはあるのではないかと思いますのですが、ただ、この実験は GLP 対象にはなっていませんよね。だから、その辺がきちっとやられていないのかなという気がしたのですが、あれば出したほうがよろしいのかなと思います。ただ、後ろのほうに雌のデータがいっぱいありまして、それにパラメータが載っていますので、そちらで代用できれば、できないことはないのですが、でも、それでも雄のデータがないということになりますので、この辺をぜひあれば出していただく、必要であれば雄のデータを出してもらおうということを要求したいと思います。

それから、全体的に代謝量を見ると、各表によって投与量も必ずしも一緒ではないということがありますが、ただ、結構代謝の量に差があり過ぎるという印象がしました。特にいわゆる酸化物ですね。それで、この抄録 555 ページにとりあえずラットにおける予想代謝経路が載せてありますので、これで若干説明させていただきたいと思います。親化合物では、このプロシミドンはこのメチル基が酸化を受けて、それでさらに酸化を受けてカルボン酸になると。これがいわゆる薬物代謝酵素、おそらく P450 だと思うのですが、これに代謝されて最終的に排泄されるという形になりますけれども、この両わきの右と左に線を引っ張ってありますが、これはどうもノンエンザイマティックにいわゆる pH が先ほどの植物のところでも出ましたけれども、pH が中性部位で、そこではそれほど早くありませんけれども、いわゆるノンエンザイマティックに分解するということで、このカルボン酸の PA-2、要するに反対側の PA-1、それから下の PA-2 のカルボン酸、この 4 つはいわゆるノンエンザイマティックに分解してどうも出てきているようなものであると。先ほど代謝量が違うと言いましたのは、要するに表によって違うと言いましたのは、この酸化生成物ですね。いわゆる代謝を本当に受けたものの量がこの表の間でかなり違うので、そこをきちっとどれが正しいのかも含めて確認する必要があるかと思います。

それで、全体的な代謝に関しましては、先ほどからお話しありますように、非常に比較的低用量の場合はほぼ吸収されて、腎を経由して速やかに尿中に排泄すると、そういう剤の性質であります。後半の話に出てきますけれども、ラットの場合は、実は胆汁中にもかなり排泄されていて、それが腸肝循環によってまた戻ってくると。それが最終的に尿中に排泄されるというところで、今言いましたように腸肝循環がかなり高頻度起こって、その影響があるのではないかとこのところが問題になるかと思います。

あとは蓄積性もほとんどありませんので、この剤の性質としてはそれほど大きな問題といたしますか、動態に関しては、今言いました腸肝循環は大きな問題はないかと思います。

それから、15 ページの私のコメントですが、代謝物 J と K について、ここの表 5 の表記からこの J と K が代謝物を両方合わせた量としてここに書いてあります。意図はわか

るのですが、いわゆるこれは先ほど言いましたように、ノンエンザイマティックに水酸化体のできたものが分解してカルボン酸になると。だから一緒にしたのだらうというのはわかりますが、少なくとも前に別々で書いて、ここに一緒に合わせた量として示すのであれば、その理由をきちっとやっぱり欄外に明記することが必要ではないかと思いました。

マウスについても、大体さっきからお話しありますように、ラットと同じような代謝経路でいくということで、ほとんど大きな種差、このレベルではないという話になるかと思っています。私のコメントとしては以上ですけれども、やっぱり代謝量が大きく違うというところが非常に気になりますので、そこをぜひメーカーのほうに要請していただきたいと思っています。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。先生に伺いたいのですが、私も先生のコメントを見て随分違うなと思ったのですが、表 1 と表 7 は 48 時間後であって、表 5 が 168 時間後であるというこの時間的なものはあまり関係ないのですか。

○ 永田専門委員

大体この剤の全体の動態を見ると、代謝というのはおそらく 24 時間ぐらいの間に大抵もう代謝反応を行っていると思うのですね。だから、今のように言われた長い間の時間が違うというのは、その時間的な違いではなくて、やっぱりどこかに別のファクターがあるのではないかというふうな印象を持っています。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それと、細かいことなのですが、これは事務局のほうにお願いなのですが、16 ページの 16 行目のところで体内分布はマウスのほうがラットよりやや速やかであった、これは減っている量がということですか。組織から減っている減り方がという意味でしょうか。

○ 堀部課長補佐

抄録の 557 ページのところの文章にいささか引っ張られた傾向がございまして、ここに体内分布はラットに比較してマウスのほうが速い傾向にあったという記載がございしますので、いささかこれに引っ張られております。正確には吸収されたものが各組織に行く速度が若干速い。各組織への到達の速度が速いということを書かなければならないので、少し適切な表現にさせていただきます。すみません。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 永田専門委員

先生、追加でよろしいでしょうか。1 つ、ある意味では後でちょっと同じようなことが出てきますので、少し 17 ページの最後のラット、マウスにおける尿中、糞中に排泄ということで、すみません、その前に 15 ページの表 6 です。こちらのほうをちょっと見ていただきたいのですが、いわゆる投与量がふえますと親化合物の吸収がどうも落ちて、

そのまま未変化体として糞中に出てくるようです。実はこれもここでお話ししたのは、後のデータでイヌとかヒトよりはもっとその傾向がどうも強いみたい、そういう特徴があるということですね。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、永田先生のほうから申請者に対する要求をしていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。どうぞ。

○ 納屋副座長

専門外のところに口を挟んで恐縮です。実は永田先生にお伺いしたいこともあって、今ここでちょっとお尋ねしたいのですけれども、実は生殖試験が **Wistar** 系のラットを使って繁殖試験をやられていて、**SD** 系ラットを使って催奇性試験をやっているのですね。繁殖の試験である所見が見られたので、それをフォローするために催奇性試験で見ているのだけれども、変化がなかったからいいじゃないかというふうな論法でものを言っているのですが、実は使っている系統がそれぞれ違うのですね。同じ系統をやられてお話されるのだったら、まだもう少しそういったところにも理解はできるのですけれども、意地悪く解釈すれば、**SD** 系のほうは感度が悪い、そういうことを知った上で、**SD** 系で出ないからいいじゃないか、**Wistar** で出ても **SD** で出ないからいいじゃないかというふうなことをやっているのではないのだと。そういうこともなかったよということを我々は評価したいのです。そこで永田先生にお願いなのですけれども、例えば 16 ページにこの (4) で **SD** ラットと **ICR** ラットで比較しましたよと言っているのですが、それまでのデータは **Wistar** 系のラットのデータなのです、15 ページまでは。

○ 永田専門委員

ラット①がそうですね。あと、ラット②は **SD** ラットですね。

○ 納屋副座長

Wistar 系ラットと **SD** 系ラットで、同一用量で **ADME** を見たデータが全然ないので、本当に系統差を考えなくていいのかどうかというのがちょっと私のほうではわかりかねないのですが、この剤に関してラットについて系統差を確認しなくてもよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

実は僕も読んでいて、最初 **Wistar** 系で、後は **SD** ラットで、私の今までラットを使った実験で、前も一回お話ししたと思うのですけれども、**Wistar** 系と **SD** 系ラットはかなりピーオムの発現量が違うのですね。それがどうしてわかったかというのと、自分の研究をやっていてピーオムを生成すると、**SD** 系の方法でやるとちゃんととれるのですけれども、**Wistar** 系の方法のほうから同じようにやってもとれないのですね。それでかなり違うなという印象はあります。それで、実は私もそれを見ながらつついそのままほうっていて、今おっしゃられて、「あ、しまった」と今反省したのですが、実はこの **Wistar** 系、①のラットが **Wistar** ラットですよ。あとが **SD** ですよ。だから、①番目の雄のデータを

出していないのではないかと思いますのですね。

もう一つ問題なのは、ラットの場合は雄と雌のピーオムの代謝というのはかなり違うのですね。例えばヘキソバルビタールをラットに投与しますと、大体雌のほうが 3 倍長く催眠がきくぐらい、それだけ代謝が違いますので、だから個々の代謝物等を見ると、これ雄と雌の間でかなり差があるのではないかと。実は昔話になるのですが、慶応にいたとき、カトウ先生が次を申請するときには雌を使えと。雄は代謝が強いから非常にややこしいデータになるので、雌はあまり代謝がいかないから雌を使ったほうがよいという話をされたのを思い出して、だから、ここら辺のところで雄をあえて出していない、やったと書いておきながらあえて出していないところにはそういうものがひょっとしてあるのかなというふうに思いまして、だから今、納屋先生がおっしゃったように、これはやっぱりきちっと Wistar 系あるいは SD 系で分けてデータを出す、あるいは必要であれば要求することが要るかなと思うのですね。

○ 三枝座長

ありがとうございました。納屋先生、よろしいでしょうか。いろいろと問題はあるようですが、それはそれとして次に進みたいと思います。

それでは、生殖発生試験のほうに進みたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

先生、生殖にいきますか、それともその他試験のほうの動態にいきますか。

○ 三枝座長

こういう現象というか試験結果があったのでこれを調べたという意味では、先に生殖発生毒性をしていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、40 ページから生殖発生毒性試験の結果でございます。ちょっと評価書が飛び飛びになってしまいますが、それでは、そちらから説明をさせていただきます。

まず、40 ページ 4 行目からラットでの 2 世代繁殖試験の結果でございます。各投与群で認められた毒性所見は、すみません、ちょっと細かいのですが、41 ページの 12 行目から表 40 に示させていただきました。書きぶりについては八田先生、納屋先生から削除あるいは修正をちょうだいしております。主に雌のほうには体重増加抑制ですとか摂餌量の減少とかというようなことが主な所見なのですが、雄のほうの特に生殖器系、それから精囊ですとか前立腺といったようなところにかかなりの毒性所見が見られているというふうに見受けられました。750 ppm 投与群の F₁、F₂ の雄の親動物で外生殖器の異常、尿道下裂等が観察され、F₁ 雄の繁殖率が低下しております。児動物でも 750 ppm 投与群の F₁、F₂ の雄で肛門外尿道口間距離の短縮が認められ、F₂ 雄には親動物と同様の外生殖器の異常が見られております。

本試験における無毒性量でございますが、まず、一般毒性に対する無毒性量ですが、親動物の雄では 250 ppm 以上投与群で精巣の絶対及び補正重量の増加が、それから、

雌では 750 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められましたので、まず親動物については雄で 50 ppm、雌で 250 ppm、それから児動物につきましては、250 ppm 以上投与群の雄で精巣絶対重量及び補正重量の増加と、それから、同群雌で肝の絶対及び補正重量の増加というのが認められましたので、児動物では 50 ppm というのが無毒性量になると考えられております。

それから、繁殖能に対する無毒性量ですけれども、750 ppm 投与群の雄で外生殖器の異常及び繁殖率の低下が認められたので、250 ppm というふうに考えられております。

41 ページの 10 行目からボックスでございますが、納屋先生からのコメントとして、繁殖率低下の原因が形態学的異常のみなのか、機能異常の可能性が完全に排除できているのかを確認する必要があるというようなことで、それから、抄録 261 ページの記載からいくと、精子に原因があったとしても不自然ではないというコメントをいただきました。また、八田先生のほうからは前ページの肛門外尿道の外という字を入れたこととの関連だと思えますけれども、すべて肛門外尿道口間距離の短縮とすべきです。これは陰茎の形成障害により、二次的に距離が短くなったと推測できます。アンドロゲンインヒビターで生じる外陰部の奇形で陰茎の短小化に伴って外尿道口が肛門に近づくのはしばしばあることですというようなことでございます。最終的にいずれにおいても、この薬剤によって陰茎の発生異常が誘発されることを強く示唆している所見だと思います。もしもそうであるならば、陰茎の奇形ととらえるべきなのか、催奇形性の有無を判定するという意味で判断に悩むところですよというコメントをいただきました。

42 ページでございますけれども、2 行目に事務局からの事前の投げかけとして、抄録では 250 ppm 投与群の臓器重量の変化というのが軽度で、組織変化を伴わないことから毒性学的に有意ではないとしていますが、評価書案では絶対重量と補正重量両方が増加をしていたということから毒性としましたが、この点についてのコメントをお願いいたしましたら、納屋先生のほうからは事務局の判断を支持しますというコメントをいただきました。それから、病理の所見については申請者が統計解析を実施中です。提出されましたら、有意差があった、なかったということはもう一度確認をさせていただきたいと思えます。

それから、42 ページ 4 行目からラットでの 1 世代の繁殖試験の結果でございます。8 行目から結果を記載しております。37.5 mg/kg 体重/日投与群において、P 世代では雌の親動物に体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率の低下、雄に食餌効率の低下が認められました。F₁ の雄児動物では体重増加抑制、精巣の絶対及び比重量の増加、副生殖腺、これは前立腺と精囊の絶対及び比重量の現象が認められまして、頻度は低いのですけれども、尿道下裂が発現をしておりました。それ以下の投与群では毒性影響は認められておりません。その後の結論の部分を納屋先生から削除いただいております。43 ページ 2 行目のボックスにこの試験の目的というのは 10 週齢までの雄の児動物の主要生殖器官に及ぼす影響を観察することで、繁殖能の評価は目的ではないということで結論を削除していただきました。

43 ページの 4 行目からは、ラットの 3 世代繁殖試験です。これは 44 ページの 4 行目に事務局からのボックスに記載しましたが、本試験は IBTL で実施された古い non-GLP の試験で、かつ供試動物が少なく Jmpr でも評価対象外とされていたので、参考資料としております。これについて、まず納屋先生からは、根拠としては供試動物が少ないことを理由にすればよいでしょうということ、それから、八田先生からも参考資料としての扱いに同意していただいたということで、参考資料の扱いとなっております。この試験において認められた毒性所見は表 42、44 ページのほうに示させていただきました。この試験におきましては、1,000 ppm 投与群の F₁ 雄で肝の絶対及び比重量の減少、それから 300 ppm 以上投与群の P 雌で体重増加抑制が認められ、児動物では 1,000 ppm 投与群の F_{3b} 児動物で統計学的な有意差は見られないが、出生児数減少、死産率上昇及び出生率低下が認められたということで、納屋先生から後段を削除いただきました。20 行目のボックスですけれども、これについては、抄録中では Charles River の白色ラットということだけが記載されておりますが、これについて系統の詳細を求めてくださいというコメントをいただいております。

44 ページ 6 行目にまいりまして、ラットでの発生毒性試験の 1 本目でございます。こちらでは先ほど御指摘ございましたように、繁殖試験は Wistar でやられていて、発生毒性試験では SD のラットが用いられた試験でございますが、この試験においてはいずれの投与群でも母動物、胎児ともに毒性影響は認められておりませんので、無毒性量は母動物及び胎児ともに本試験の最高用量である 300 mg/kg 体重/日であると考えられたと結論づけられております。催奇形性は認められなかったというところについて、納屋先生から削除をいただいておりますけれども、13 行目のボックスに記載されているように、最高用量で母動物、胎児に毒性が出ておらず、ガイドラインに合致していないので、用量設定根拠を明記すること。それから投与量が低い、最高用量の妥当性が示されないままですと、投与量が低いと考えられるので、この試験からは催奇形作用の有無を判断することができないのではないかということでございました。それから、種差の関係は先ほど納屋先生から御発言のあった内容でございます。45 ページにまいりまして、八田先生からも胎児毒性が認められる投与量の設定が必要という御指摘をいただきました。

1 行目のボックスですが、事務局から 100 mg/kg 体重/日以上投与群での抄録では検体投与に起因する変化ではないという胎児の性比の問題ですけれども、これについての根拠が示されていないということでございましたけれども、申請者からの回答といたしまして、投与期間を妊娠 6 から 15 日の 10 日間から妊娠 6 から 19 日の 14 日間に延長した試験、これは次の試験でございますが、これより高用量においても性比への影響は認められなかったということで、本試験での対照群における性比が 57.5%と高い値を示していることから、偶発的に有意差が認められたものと考えられたという回答がまいっております。この点についても何かコメントがありましたら、後ほどお願いいたします。

45 ページ 3 行目にまいりまして、発生毒性試験、ラットの 2 本目でございます。2 世

代の繁殖試験においては、最高用量である 750 ppm の雄の児動物で生殖器系への影響が認められたものの、発生毒性試験、先ほどの試験では最高用量である 300 mg/kg 体重/日で影響が認められなかったということから、2 本目の試験として投与期間を延長し、生後の観察を含めて次世代の発生に対する影響を詳細に調べる目的での試験が実施されました。この試験で認められた毒性所見は表 43、46 ページに示されております。12.5 mg/kg 体重/日投与群以上の雄の胎児で肛門尿道口間距離の短縮が認められ、自然分娩による生後 1 から 21 日の出生児においては 12.5 mg/kg 体重/日以下での投与群では同様の変化が見られなかった。それから、125 mg/kg 体重/日以上投与群の離乳後の雄児動物では尿道下裂が高頻度に認められた。これは 125 mg/kg の投与群で 154 分の 132、500 mg/kg の投与群では 121 分の 121 ということで、全動物で認められております。

結論でございますが、本試験においては、母動物では 125 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制と、胎児では 12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で肛門尿道口間距離の短縮が、それから出生児では 125 mg/kg 体重/日以上投与群で尿道下裂等が認められたので、無毒性量としては、母動物と出生児では 12.5 mg/kg 体重/日、胎児で 3.5 mg/kg 体重/日であると考えられたとされております。この試験における胎児の無毒性量というのが今御提案をさせていただいている ADI の設定根拠になっているものでございます。

先ほど繁殖の試験のところで八田先生のほうから肛門外尿道口間距離というふうに外という字を入れていただきました。この辺はすべてのところで同じように修正をしたほうが良いということで……。

○ 八田専門委員

はい。尿道口外と内がありますので、内の尿道口だと膀胱の中なのですね。ですので、外が全部ついたほうが良いと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、以降のところもすべて同じように修正をさせていただきます。

それから、すみません、途中で伺ってしまいましたけれども、46 ページの 1 行目、上のボックスについてもこれは納屋先生から動物の品種の問題についてコメントをいただきました。それから、46 ページ 5 行目からのボックスでございますけれども、事務局からのお問い合わせとして、抄録上では 12.5 mg/kg 体重/日投与群の雄の胎児で見られた肛門外尿道口間距離の短縮というのは回復するものということで毒性とはとっておりませんでしたけれども、この点についてのとらえ方をあらかじめお伺いいたしました。納屋先生からは事務局の判断は適切であり支持しますというコメント、八田先生からは陰茎の低形成が出生後にキャッチアップするという意味でしょうかと。いずれにしても、陰茎の形成障害が認められている可能性が高いので、毒性と考えるべきと思います。事務局の判断に同意しますというコメントをいただいております。

47 ページの 2 行目からウサギにおける発生毒性試験の 1 本目でございます。この試験におきましては、いずれの投与群でも母動物、胎児に毒性影響は認められておりません。

ただ、10 行目からの納屋先生のコメントでございますが、ここでも用量設定根拠が示されなくて、最高用量で母動物、胎児ともに毒性が出ていないという状況でございますので、現状では催奇形の有無を判断することはできないというコメントをいただきまして、無毒性量並びに催奇形性についての記載を削除いただきました。

47 ページ 12 行目からウサギにおける発生毒性試験の 2 本目でございます。こちらでは、まず 1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 5 及び第 6 胸骨分節未骨化が見られる胎児数が有意に増加をしたけれども、これは背景データの範囲内であって検体投与の影響ではないと考えられております。

結論でございますが、20 行目から、本試験においていずれの投与群でも毒性影響が認められておりませんので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったとされております。その後、納屋先生から加筆をいただいております。ただし、胎児の外生殖器に対する影響を観察するための投与期間としては不十分であるとして、申請者は別途検討を行っている。これはその他試験のほうに収載をさせていただいております。その結果、NZW ウサギの妊娠 6 から 28 日に 125 mg/kg を経口投与した場合には、胎児の外生殖器に影響はなかったと報告しているということでございます。

27 行目ボックスでございますが、納屋先生からのコメントで、試験実施施設における骨格検査の背景データを提示すること。それから、八田先生のほうから、抄録には親及び胎児ともに、精巣、外生殖器に対する検査項目がないのですが、これは調べられていないということでしょうか、確認をしてくださいということでございました。御指摘のとおり、抄録上はその点、確認ができませんので、申請者に確認する必要があるかなというふうに考えます。生殖発生毒性は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、まず、納屋先生のほうからよろしくお願いします。

○ 納屋副座長

事前にコメントを差し上げているように、なぜ 2 つの系統を使い分けたのかがよく理解できない。もしかして自分たちの都合のいいように系統を使い分けていることはないのか。それを確認しない限り、次の評価には進めません。

それと、2 世代繁殖試験の検体摂取量というのが出ているのですが、これも農薬抄録を見てもそのとおりしか書いていなくて、それを本当に信用していいのかわからない。というのは、ヨーロッパの評価では、この摂取量が半分になっていて、そこがたしか ADI の根拠が何かになっているのですね。そういうことであれば、この数字に至った経過を全部確認したいと思いますので、ここの根拠データを求めていただきたいと思います。あわせてラットの発生毒性試験が ADI の根拠になっていいのかは系統の問題を解決してからでないと先には進めないかと思います。大まかなところは以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。八田先生、いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

私は細かいところかどうか、気になったところなのですが、結局これはアンドロゲンのインヒビターの作用ですね。外生殖器のところいろいろ出てくるのですが、ほとんど二次的なものだと思います。だから、一番のプライマリーはやっぱり精細管のところを見るべきで、ガイドラインを私もう一回見直してみたのですが、発生毒性ですかね、繁殖毒性試験のところとか見ていきますと、やっぱり病理学的な検査をそこですべきであるとガイドラインに出ていまして、これをざっと見渡すと 1 個しか組織を見たのはないのですね。津田先生のところにかかわってくるのだと思うのですが、胎児といいますか新生児についても、やっぱりそれはそこがおそらくプライマリーなターゲットなのだろうから、それを見るべきだと思うのです。あと、骨格の検査とかすごい細かくしてあるのですけれども、肝心なところを調べていないものが多い。やっぱり標的の臓器が出てきますので、そこをきちっと見ていくようにしていかないと評価できないのではないのかなというのが私の感想でした。

○ 三枝座長

ありがとうございます。そうしますと、病理組織検査の結果も申請者に……。

○ 八田専門委員

あと、これを見ますと、精子の検査をしると。それも繁殖のところに出てきていますよね。これは、親はいいにしても新生児とか子供の精子というのも見られるわけですから、何かすごく重要なところではないかなというふうに考えました。以上です。

○ 三枝座長

例えば 46 ページの表 43 には出生児の離乳後の精巣の検索もしていますけれども、こういうことをすべての実験でデータを求めたほうがよろしいですか。

○ 八田専門委員

と思うのですけれども。

○ 三枝座長

事務局のほうで申請者に病理組織学的な検索の結果を請求していただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

おそらくあるものはある、ないものはないという答えにはなってしまうと思うのですけれども、とりあえず請求をすることはできるかと思います。

○ 三枝座長

あと、八田先生に伺いたいのですけれども、41 ページのボックスの中で陰茎の奇形ととらえるべきかというこの……。

○ 八田専門委員

これは納屋先生に実はお聞きしたかったのですが、結局奇形と低形成の区別というのは、先天異常の学会でも線引きができないアナログなものであるというふうな書き方ですので、

ただ、ここを私、挙げたところは、これは催奇形性の試験ではないので、奇形の判定をここでする必要はないと思うのですが、形成障害という意味では胎児の発生の障害ですから、それはありと判定すべきだろうということでもちょっとここを挙げたのですが、後で肛門の距離が短いのをもって、それが出ているのに奇形はないという文章がどこかにあって、納屋先生がそれをぴっと消されておられて、さすがと思って私、そのまま何もせずに消されたままで同意していたのですが、それはやっぱり奇形としてとらえるべきではないのでしょうか。どうなのでしょうね。生後に追いついてきているということなので、いかがでしょう、先生。

○ 納屋副座長

大変難しい質問をいただきましたが、尿道下裂という見方でとらえますと、間違いなく奇形の所見になりますので、そういう意味では催奇形性ありですね。その用量が低いときには肛門と外生殖器間の距離が短いだけであって、用量が上がっていけば尿道下裂に至ると。これは一連の全部所見のはずなのですね。ですから、肛門生殖器間距離が短いけれども、大きくなったらキャッチアップするよというのは、それは用量だけの問題で、それは用量を上げていけば尿道下裂に至るはずですから、大人になったら消えるからいいよねとごまかしているのはやっぱり無理がありますし、あまりにもばかにしたような書き方ではなかろうかなと思います。今のお答えでよろしゅうございますでしょうか。

すみません、もう一か所、今度は事務局にお尋ねしたいのですが、私この評価書案をいただいたときに比較的早くお返ししました。申請者に確認していただきたいこともあるからということも含めて早くお返しいたしました。ところが、本日まで返ってきたのは 45 ページのボックス、事務局から申請者の回答と、ここだけですよね。ほかは一切返ってこなくて、ここだけは回答が返ってきたというふうに考えてよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

これは申請者のほうの責任ではなく、むしろ事務局のほうで取りまとめさせていただいたのですけれども、ほかのところとまとめて質問したほうがよいのではないかと事務局のほうで勝手判断をいたしまして、申請者側への要求をとめたというのが現実でございます、申しわけございません。したがって、ここに関しては申請者側に非はございません。すべて事務局のほうのとめたので、この後要求事項として取りまとめて、すぐに申請者側に投げさせていただきたいと思います。申しわけございません。

○ 納屋副座長

今を確認しますと、45 ページのボックスの 1 行のところ、事務局よりというのは、ここだけは事務局があらかじめ申請者に確認をされたということですか。

○ 堀部課長補佐

そうです。評価書を作成している途中の段階で事前に投げていたものなので、先に回答が返ってきたもので、先生方からのコメントに対するものは今後投げさせていただきます。申しわけございません。

○ 納屋副座長

先ほどここにこういうふうな回答が来ているからコメントを寄せとおっしゃったのですけれども、すべての回答をいただいた後で一括してお返ししたいと思いますけれども、それでも構いませんか。

○ 堀部課長補佐

はい、それで結構でございます。

○ 三枝座長

納屋先生に伺いたいのですけれども、発生毒性試験の①と②があるのですけれども、①で不備があったから②をやったというような表現がありますけれども、①に対して先生のほうからこの要求は引き続き出したほうがよろしいですか。

○ 納屋副座長

最高用量 300 mg までですよね。①のほうの試験ですけれども、ラットの発生毒性試験①は最高用量 300 mg までで親動物並びに胎児に何の毒性変化も出ていないということを申請資料として出してきたこと自体がけしからんことなのですね。出してきた以上はこれが正しいということを申請者は保障しなければなりません。農薬抄録を見ましても、投与量設定の根拠が書いてございませんので、この試験が妥当だったかどうかということを私は評価できませんでした。出してきた以上は、きちんと自分たちでこのデータを保障すべきですので、ここに書いたことは今後も要求していただきたいと思っております。ウサギの試験につきましても、最高用量が低過ぎたものは全く同じことです。なおかつこのラットの発生毒性試験に関しましては、繁殖試験と系統が違いますので、その系統が違うことの理由が一番の大きい問題になろうかと思います。

○ 三枝座長

では、45 ページのボックスの中に納屋先生からのコメントがありますけれども、この辺を強調していただいて、それで申請者のほうに根拠を問うような形でやっていただきたいと思います。

あと、津田先生、急に振って申しわけないのですけれども、例えば 46 ページの出生時の組織の所見なのですけれども、停留精巢限局性又はび慢性萎縮というこれは精細管と入れなくていいのですか。

○ 津田専門委員

組織を見せてもらわないと何とも言えないけれども、精巢と言えば精細管を中心に見ているので、そのように想像はされますけれども。

○ 三枝座長

あと、クエスチョンマークがついた精巢上体壊死というもの、これも写真を見ないとちょっとわかりませんか。

○ 津田専門委員

これは精巢とは別の組織ですので、壊死があればどこかの腺管構造に壊死があったとい

うふうに想像されます。

○ 廣瀬委員

すみません、これおそらく精巣上体の上皮の壊死でなくて、精巣上体の中にセルデブリースというか変性した精細管上皮の細胞が集まっている所見だと思うのですけれども、こういうふうに急激に精細管が萎縮すると、こういう所見はよく起こりますので、それだと思います。その辺ちょっと事務局で確認していただけますか。

○ 三枝座長

では今、廣瀬先生から御指摘もありましたけれども、上皮の壊死なのか管腔内のセルデブリーなのかということも含めて精巣上体壊死の確認をお願いしたいと思います。

○ 津田専門委員

ただ、この毒性部があるところですね、これ。毒性病理のタイトルを持った人が何人もいるところでそういうふうに見違えるというのはちょっと考えにくいと思います。

○ 納屋副座長

農薬抄録の 286 ページに今おっしゃった出生時の病理組織所見がございます。もう一度申します。286 ページです。精巣上体については壊死性の生殖細胞という表現がございます。ですから、廣瀬先生がおっしゃったようなものだろうとは思いますが、写真だとかを要求してもいいのかなと。いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

文章どおりとれば、精子が真ん中で、腺管の中で固まって変性壊死していたと、そういうことですね。

○ 納屋副座長

抗アンドロゲンでラットの繁殖障害の一番の問題になるようなところと関連する所見かもしれませんので、これは病理の先生にちょっと御確認をしていただいたほうがいいのかなとも思います。

○ 津田専門委員

写真を見せていただければ難しい話ではないと思います。

○ 三枝座長

では、写真を要求してください。それと事務局にお願いなのですが、抄録のこの言葉だとイメージはわくのですけれども、精巣上体壊死となると、ちょっと全く余分なことを考えてしまうので、その表現ぶりはこれから正確を期していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

言いわけをするわけではないのですけれども、当初は壊死性生殖細胞というふうに記載をしていましたが、これは抄録で忠実に書いていたつもりだったのですけれども、修正をいただいたので、それを反映した形にはなっていたのですが。

○ 八田専門委員

私がおかしいのではないかと。意味がよくわからなかったのですね。

○ 堀部課長補佐

ということだと思います。

○ 八田専門委員

精巢上体壊死性生殖細胞はどういう細胞なのかなと思ひまして、それが正しいのですかということだったのですけれども。

○ 津田専門委員

精子が中に詰まって死んでいるということですね。

○ 八田専門委員

というのはそういう表現をされるのですかね。

○ 三枝座長

マチュレーションがうまくできなくて、そのまま脱落してきたと。

○ 八田専門委員

そういう言葉があるのであれば、それで構わないと思います。

○ 堀部課長補佐

いずれにしても、写真を要求した上で、もしかしたら用語の修正等が入る可能性があるという理解でよろしいですか。

わかりました。それでは写真、先ほど上の停留精巢限局性またはび慢性移植のほうは、これはもうこのままの表現で確認ですけれども、よろしいということで、では下のほうに關しては写真または関連の所見なり、どういう状況だったのかということをお問うということとさせていただきます。すみません。

○ 三枝座長

ここまで進んできましたけれども、この発生毒性に問題ありということていろいろ追加の実験をしていますので、その他の試験の中のこれに催奇形性種差検討試験というところに入りしたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、また飛びまして、53 ページでございます。53 ページの 16 行目から (2) として催奇形性種差検討試験というのがございます。ここについてなのですから、先生、いかがいたしましょう。①、②、③、④、⑤、⑥までありますけれども、どこまで説明をさせていただきますでしょうか。全部一気にいってよろしいですか。

○ 三枝座長

いや、1 つずついきましょう。

○ 堀部課長補佐

それでは、まず①の催奇形性の詳細検討というところでございます。先ほど来御議論いただいておりますように、プロシミドンによって雌性化、肛門外尿道口間距離の短縮及び尿道下裂等というのに種差があるということが示唆されたため、種差の有無を詳細に検討

するという目的で、被験動物としてラット、ウサギ、サルを用いての試験が行われております。

22 行目からまず a といたしまして、ここはまずラットでの雄の外生殖器に対する最小毒性量を検討された試験でございます。使用された動物は SD ラットでございます。自然分娩をさせて、離乳時まで保育をさせた後、雄の児動物については生後 56 日まで観察が続けられております。表 51 のほうには母動物の血漿中の薬物動態学的パラメータが示されております。T_{max} が 2 時間から妊娠 19 日での低用量投与群で 4 時間という結果でございました。それから、毒性所見については表 52 のほうに示させていただいております。37.5 mg/kg 体重/日以上投与群の離乳後の F₁ 雄において、尿道下裂等の外生殖器の異常が認められております。尿道下裂の発生頻度ですけれども、122 分の 14 あるいは 134 分の 55 という結果でございました。先ほど御説明した繁殖試験と、それから発生毒性試験のほうでは 12.5 mg/kg 体重/日投与群の児動物で尿道下裂が認められておりませんので、両方の試験から雄の児動物の外生殖器に対する影響の最小毒性量が 37.5 mg/kg 体重/日であることが考えられました。

54 ページにいきまして、6 行目から、こちらはウサギの試験でございます。検体投与の影響として認められたのは、母動物の摂餌量の低値のみでございまして、胎児の観察ではいずれの検査項目においても対照群と検体投与群との間に差は見られなかったという結論でございました。

また、17 行目からサルでの試験でございます。こちらでは母動物、胎児ともに検体投与に関連した異常は認められておらず、胎児の肛門生殖突起間距離にも対照群と投与群の間で統計学的な有意差は認められなかったということでございます。

この後に 26 行目から種差についての考察を記載していたのですが、55 ページの 2 行目、納屋先生からのコメントのボックスにありますように、もしも書くとすれば、ラットに尿道下裂が発現する用量である 125 mg/kg をウサギやサルの器官形成期に投与したところ、ウサギやサルの胎児には外生殖器に対する影響は見られなかったとなるのでしよう。それから、後ほど出てきますけれども、非妊娠のラット、ウサギ、サルに単回経口投与して血中濃度を検討しているように、125 mg/kg の投与群でのラットの AUC と比較すると、ウサギでは 4 分の 1、サルが 2 分の 1 ということで、AUC が等しかった場合であれば、もしかしたら類似の所見が発現する可能性は否定できないということで、種差に関する考察を削除いただいております。まず、詳細検討①のところは以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。納屋先生、よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

先ほどの生殖試験のときでも系統を使い分けているということを問題にしております。ここでは SD 系ラットでしか検討されていらない。Wistar 系ラットに投与したときどうなるかということのデータが全くございませんので、その感受性に差がないこと

とか、Wistar と SD で AUC だとか $T_{\max}$ だとか $C_{\max}$ だとかアドメそのものも含めて差がないのだと。我々はどっちの動物を見ても間違いなくきちんと評価ができるのだということがまずありませんと、このデータを素直に見ることはできません。

それから、ウサギやサルでは出ていないというのは事実ですが、同じほど AUC は上がっておりませんので、もしも同じ AUC 依存型だとすれば、この彼らの種差はあるのだという論法も成り立たなくなる可能性があるかと思いますので、このあたりはぜひともまた永田先生にもコメントをいただければと思います。

○ 三枝座長

永田先生、今の AUC の話はいかがでしょう。

○ 永田専門委員

今、私もこの AUC を見ていたのですが、24 時間までしか見ていないですね。おそらくもうちょっと 48 時間ぐらいでももう少しあがってくるのではないかと思います。だから、それのところを 72 時間ぐらいまではやはり見たほうがいいのではないかと思いますね。いわゆるある程度減ってくるフェーズまで入れてどのくらい全体的な AUC があつたかというのを出す必要があるかと思います。

○ 三枝座長

事務局のほうから今、永田先生からコメントをいただきましたけれども、このウサギやサルでの AUC でのデータがもしあれば要求していただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、ウサギやサルの AUC 等の血漿のパラメータについては、血漿中のものですが、この後出てまいります③の b、58 ページ以降のところではラット、それからウサギ、サルの血漿中の薬物動態学的パラメータのところだと、一番長期ですとマックスまで、最大限まで見たものの AUC が入っておりますが、これでは不足でしょうか。

○ 三枝座長

これを見ますと、ウサギやサルはラットに比べてかなり低いというような印象を受けまうけれども、永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

いや、実は私もちょっとここのところを正直言ってみ落としていたのですが、この表 51 というのは要するに妊娠ラットの場合の結果で、後ろは今おっしゃったので、妊娠のこともありますけれども、この 58 ページからこの辺のものはいわゆる妊娠した状況ではないような感じに見受けるのですよね。だから、ここのところの今のお話、少なくともこのラットのパラメータに関しては、母親の妊娠した状況ですから、これは別途にやはりもうちょっと AUC の時間を延ばして見たほうがいいかなというふうに思いますけれども。

○ 三枝座長

今、永田先生のほうから妊娠している動物での成績がということなのですが、それを後ろのほうは妊娠していない動物ですから、こういう場合は大分違うものなのでしょ

うか。

○ 永田専門委員

いや、そこまで私も何とも言いがたい。ただ、結局妊娠してどのぐらいの胎児が大きさによるかで、後で分布が出てきますけれども、そこにどのくらい残るかというのが問題になると思うのですね。代表的にはそんな大量に移行するようなものではないみたいなので、大きな問題はないかと思えますけれども、明らかに個体といいますか、状況が違いますので、やはり今の議論にあるような催奇形性に問題があるというのであれば、そこはやっぱりきちっと出したほうがいいのではないかと思いますけれども。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

抄録の 355 ページをごらんいただきますと、血漿中のプロシミドン濃度は 24 時間目までの測定というふうにプロトコールでなっているので、この先はおそらく測定がされていないのではないかと思います。したがって、ここを求めても出てこない可能性は極めて高いと思うのです。355 ページのその母動物の観察項目の下から 2 行目あたりなのですが、出てこない可能性は極めて高いと思えますけれども、あえて要求をいたしますか。というのは、特別な試験なので、これ再試験というような性質のものでは、メカニズムの解明としてなされたものなので、どこまで要求するかということにもよると思うのですけれども、あれば出してくださいというのと出せというのだと随分トーンが違ってしまいますけれども、今プロトコールを見る限りにおいてはおそらくないという回答が返ってきそうな気がいたしますので、どのような取り扱いにいたしましょうか。

同じようなことが例えばウサギとかサルに関しては、おそらくこの試験の上では妊娠させた動物なりということでは、おそらくそういうデータはとっていないと思われますので、出せというふうに、マストだというふうにしてしまうと、これはおそらくすべて再試験という形になってしまうのですけれども、それはちょっとなかなか厳しいのではないかと思いますけれども、そこをどのように考えたらいいかということだけ御指示をいただければと思います。

○ 三枝座長

納屋先生、あれば出せでよろしいですか。

○ 納屋副座長

はい、結構です。ないのであればないでしょうし。今、59 ページの表 57 と 54 ページの表 51 を見ております。表 57 は妊娠していない雌ラットのデータで、こちらは 120 時間まで一応採血してはかっているようです。これで同じ 37.5 mg というところを見ますと、やはり当然予想したごとく妊娠動物のほうの血中濃度は低いということはわかります。ですから、妊娠と非妊娠の違いは多少妊娠動物のほうが低くなります。これは胎児のほうに薬物が移行しますので、当然といえば当然ですけれども。私が比べたのはここのデータ

かだったかどうか定かではありませんが、多分表 57 を見ないでウサギの血中濃度だとかを見ているのかもしれませんが。もう一度そのところは確認する必要はあろうかもしれませんが、ただ、そのエネルギーを使うよりも 55 ページの私がコメントした 2 行のところの「しかしながら」以降を無視してしまえば、それはそこまでやらなくてもいいかなとは思いますが、むしろこういう解析は素人の私がやるのではなくて、永田先生にお願いしたいなと思っております。ぜひお願いします。

○ 永田専門委員

私も何とも言えないのですが、今お話になっている表 51 ですね。今お話にあったように、もう 24 時間しかデータがないだろうという話で、それで、後ろのほうの表 57 ですか、ここのラットのパラメータが載っています。これは 120 時間からマキシマムでと。そうすると、このときに 24 時間なりその辺のデータがあれば、ここでどのくらい妊娠している場合と実際そうでない場合の差が出るのではないかと思いますので、そのところはあれば要求したほうがいいのではないかと思いますのですが、それでどうでしょうか。出ませんか。

○ 堀部課長補佐

今の表 57 のところに 0 から 24 というのを追記するほうが比較的合理的かなという気がいたします。

○ 三枝座長

24 時間のところをこの表に加えることは可能ですか。

○ 堀部課長補佐

申請者に確認の上、加えることは可能だと思います。今見ましたけれども、放射能濃度は 24 時間のところもきちんとはかられておりますので、そこから算出をしていただくことになるかと思います。

○ 三枝座長

では、その点を要求していただきたいと思います。

八田先生、今までのところで何かございますでしょうか。

○ 八田専門委員

今のところのお話、種差とはまた違うお話ですね。同一動物の妊娠と非妊娠の話であって、種差を見るための検討試験で追加されているこの部分がこれで正しいのかどうかという議論にはなっていないような気がしたのです。これは最初に納屋先生が御指摘されたように、背景の血液か何らかのパラメータをそろえた上で比較するべきであって、それが妥当な状況になっているのかどうかというのがちょっと今これで判断できないというのが正直なところではないかなと思うのです。同一動物の妊娠と非妊娠の違いというのは分けて考えたほうがいいのではないのでしょうか。それを考えますと、例えばサルの妊娠、非妊娠、ウサギの妊娠、非妊娠で系統が変わって、また非妊娠と妊娠という非常にややこしい組み合わせになっていきますよね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでまた戻るのですけれども、納屋先生がボックスの中で書かれているように、もし書くとすればと、これでいかがでしょうか。

○ 八田専門委員

そうしたら 2 行のところまでかなと思います。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。結論として納屋先生がコメントしてくださったことを①の試験の結論というか総括として入れていただきますでしょうか。

では、②のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

先ほどから既にもう御議論が出ておりますけれども、ラットでの生殖器形態異常というのがプロシミドンの抗アンドロゲン作用に基づくものというふうに考えられるということから、55 ページの 4 行目からは抗アンドロゲン受容体作用ということで検討試験が行われました。試験は 1 本で、ラットと、それからヒトでの AR を用いた *in vitro* でのアッセイでございます。ラットとマウスの AR に対する親和性がほぼ同程度ということから、ラットとヒトでのレポータージーンアッセイと蛍光偏光法に基づく競合的リガンド結合アッセイが実施されております。相対 IC₅₀ 値は表 53 のほうに示されております。レポータージーンアッセイの結果としては、ラット及びヒトのいずれにおいてもプロシミドンは明らかな抗アンドロゲン活性を示しておりまして、IC₅₀ はラットで 310 nM、ヒトでは 290 nM でございました。プロシミドンのほか代謝物の C、G、H/I はラット及びヒトではほぼ同程度の抗アンドロゲン活性を示しております。結合アッセイにおいては、プロシミドンは用量依存的な結合活性を示しておりまして、IC₅₀ は 12 μM でございました。

56 ページの 4 行目のところにまとめが書いてございますが、この試験結果と、それからまだ御説明をしていないところで、あっち行ったりこっち行ったりしておりますけれども、マウスの試験の結果からプロシミドンの AR に対する作用に顕著な種差はないと推察されたとしております。ここでマウスの試験が出てきますので、先生、もし差し支えなければ 52 ページのほうに戻って、その親和性の試験を一緒にごらんいただいたほうがよろしいかと思いますので、あわせて御説明をさせていただきます。

52 ページ 6 行目にお戻りください。こちらではラットとマウスでのアンドロゲン受容体に対する親和性を見ております。結果は表 50 のほうに被験物質の相対結合親和性を示しております。去勢したラットとマウスの腹側の前立腺から得たサイトゾール内のアンドロゲンレセプターは DHT に対して高い特異性と強い親和性を有することが示されました。プロシミドンはラット及びマウスの前立腺サイトゾール内のアンドロゲンレセプターに対して、弱いながらもフルタミドと同等の親和性を示したという結論でございます。ここまですらでございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。これは要するにアンドロゲンレセプターに対して親和性があるということだと思うのですけれども、永田先生、この成績は妥当としてよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

妥当でしょうね。そんなに変わらないのが普通かなと思うのですけれども。

○ 三枝座長

納屋先生、何かございますか。

○ 納屋副座長

結構です。

○ 三枝座長

八田先生、いかがでしょうか。

後で問題になると思うのですけれども、代謝物のほうが原体よりも強いような成績があります。特に C と H/I といいますか、この辺が先にまた出てくると思うので、これを記憶にとどめながら次にいきたいと思います。よろしくお願いします。

はい。

○ 高木専門委員

1 つだけ、表 53 のところの AR 結合アッセイ、これはラットの AR を用いているそのことを本文中と表中に記載していただければと思います。

あと、気になるのが競合的リガンド結合アッセイはラットだけなののですけれども、ヒトをやっていたのかやっていなかったのか、ちょっと気になるところです。

○ 三枝座長

今、高木先生の御指摘はレポートアッセイではなくて、レセプター結合アッセイのところ で用いたのはラットということで、そのラットということ を明記してほしいということ、それからもう一つは、ヒトを用いた AR アッセイをやっているかどうかと。これは抄録では多分記載がなかったのでやっていないのですけれども、これは要求したほうがよろしい ですか。ないと思うのですけれども。

○ 高木専門委員

もしあればと思ったのですけれども。

○ 三枝座長

では、もしあればということで。それと、AR 結合アッセイがラットを用いたということ を明記するということでお願いします。

ほかにございますでしょうか。

では、③の薬物動態における種差をお願いします。

○ 堀部課長補佐

先ほどからもうデータを少しごらんいただいているところでございますけれども、種差の要因として雌性化を惹起する原因物質に量的な差異が生じている可能性が考えられたこ

とから、薬物動態における種差が検討されております。

56 ページの 14 行目から、まずはプロシミドンと代謝物の相互変換についてです。15 行目からは代謝物 C の雌ラットにおける代謝試験が実施されました。代謝物 C から H/I への非変換率というのが表 54 のように示させていただきました。血漿中では未変換の C というのはわずかでございまして、代謝物としては D、H/I が主要成分として検出されておりますけれども、組織のほうでは未変化の C が多く検出をされております。血漿及び組織中の C は H/I に変換し、組織中での非変換率は血漿中よりも高かったという結果でございました。

57 ページにまいりまして、今度は 1 行目から代謝物 H/I の代謝試験でございます。こちらでも H/I からの代謝物濃度、それから H/I から今度は C への変換率というのが示されております。血漿中では主として未変化体の H/I が検出されておりますけれども、組織では C が検出されたということでございました。組織中での変換率というのが血漿よりも高いという結果でございました。

16 行目から今度はプロシミドン、親化合物と、それから代謝物 C の pH 条件下での変換について検討がなされております。これはアセトニトリル溶液をさまざまな pH でのインキュベーション後の反応液分析がなされたものですが、各 pH 条件下でのプロシミドンと代謝物の組成比率が 58 ページ、表 56 に示されております。プロシミドンから代謝物 G あるいは代謝物 C から H/I への変換というのが pH に依存しておりまして、酸性条件下ではプロシミドンあるいは代謝物 C といったイミド基体の閉環体が安定であります、アルカリ条件下では開環されたものに変換されております。

この試験のまとめといたしましては、プロシミドン及びイミド環を有する代謝物とそれらに関連する環状イミドが開環した代謝物はラット体内で非酵素的に相互変換することが明らかになったということで、先ほど永田先生からも御発言のあったところの確認されているものだというふうに理解をいたします。

58 ページの 8 行目から今度は単回投与時の薬物動態と排泄に関して各種の動物での検討がなされております。まず、9 行目からはラットの結果でございます。こちらでは雌ラットの血漿中の薬物動態学的パラメータと、それから代謝物、排泄率について各表を次のページで示させていただきました。血漿中の放射能濃度は投与の 8 時間から 24 時間後に C_{max} に達しておりまして、投与 120 時間後には C_{max} 値の 0.9 から 1.5%まで減少しております。 $T_{1/2}$ については投与量による差は見られておりません。血漿中の内容ですが、主にプロシミドンと代謝物 C、H/I というのが検出をされております。また、尿中にはプロシミドンは検出されておらず、主要代謝物は J/K でございました。尿中の主要代謝物は C であって、投与量の増加に伴って親化合物の量が増加しております。主要排泄経路は尿中ですが、高用量投与群では尿中排泄率が増加しておりまして、未吸収のものが糞中に排泄されていると考えられております。

59 ページにまいりまして、10 行目からウサギの試験結果でございます。こちらでも次の

ページにデータを示させていただきました。血漿中の放射能濃度は、ウサギでは投与 1 時間から 4 時間で $C_{\max}$ に達しまして、120 時間後には 0.3 から 1.3% まで減少したということでございます。 $T_{\max}$ での血漿中ではプロシミドンはほとんど検出されず、主要代謝物としては C と H/I のグルクロン酸抱合体、J/K、D というようなものが検出されました。尿中には親化合物は検出されず、主要代謝物は C 及び H/I のグルクロン酸抱合体でございます。糞中では主に親化合物が検出をされております。主要排泄経路は尿中で、ラットと同じように高用量では糞中排泄率が増加したという結果でございます。

61 ページにまいりまして、サルの実験結果でございます。サルでは血漿中放射能濃度は投与 4 時間から 10 時間後に $C_{\max}$ に達しておりまして、120 時間後でも $C_{\max}$ 値の 18.9 から 44.0% という値になっておりました。血漿中の主要成分はプロシミドンで、代謝物についてはやはり C、D、G、H/I 及び J/K が検出されておりますが、72 時間後には検出されなかったという結果でございます。それから、尿中では主要代謝物として C 及び H/I のグルクロン酸抱合体で、プロシミドンはごく微量、糞中では主としてプロシミドンが検出されております。排泄経路が今度は尿糞中でございます。高用量では未変化体の糞中排泄率が増加したという結果でございます。永田先生から未変化体という言葉を追記いただきました。

62 ページの 5 行目のところに単回投与に関するまとめが記載されております。これら 3 本の試験の結果からプロシミドン及び代謝物 G の合計の血漿中放射能濃度はラットで最も高かった。ラットではカルボン酸体が尿中の主要代謝物になりますけれども、ウサギとサルでは水酸化体のグルクロン酸抱合体が尿中の主要代謝物であったという結論でございます。

62 ページ 10 行目から、今度は反復投与での薬物動態と排泄試験の結果でございます。11 行目からラットの試験結果でございます。データに関しましては、表 66 から 69 に示させていただきました。代謝パターンには投与回数による有意な差は認められておらず、血漿中の代謝物としては C 及び H/I、尿中では D 及び J/K、糞中ではプロシミドンが主要成分として検出されておりました。

63 ページ 10 行目からサルでの試験でございます。こちらデータは表 70 から 73 に示させていただきました。64 ページ 3 行目ですけれども、投与回数による代謝プロファイルの変化は認められておりません。血漿中の主要成分はプロシミドンで、代謝物としては G、C、D、H/I、J/K が検出されました。尿中での主要代謝物は C、H/I 及びそれらのグルクロン酸抱合体、糞中ではプロシミドンが主要成分として検出されたということでございます。

この次、ちょっと毛色の違った試験になりますが、先まで進めますか、先生。

○ 三枝座長

いや、このところで一旦とめます。

○ 堀部課長補佐

それでは、とめさせていただきます。

○ 三枝座長

これだけ種差があるということがかなりはっきりしてきましたけれども、永田先生、何か。

○ 永田専門委員

データを 2 度ほど見たのですけれども、前のいわゆる生殖器に対する催奇形の話で、雌を使ってこの動態の仕事をやったと思うのですよね。内容的に数値に関しては問題ないかと思いますので、ここまで仕方なくやったのか、あるいはよくやったのかという感じなのですけれども、私が見て特に問題になるようなところはありませんでした。

ただ、先ほども言いましたように、代謝の経路は尿中になるのですけれども、いわゆる尿中に排出される代謝産物の種類といいますか濃度、量が種差で違うと。もう一つは、先ほどのラット、ウサギ、サルで比較して、一番顕著だったのは、先ほども多少言いましたけれども、サルのデータが 61 ページの最後のお話になった表 64 なのですが、どうもサルのほうはこの剤の吸収が非常に悪いような感じがします。その表 64 にありますように、糞中に未変化体が 33%と。投与量が上がることによって、もう吸収が非常に悪くなっているというのがラットと比べるとそれが顕著かなというふうに思いました。例えば表 59 ですね。これでラットの尿中、糞中の排泄量が書いてありますけれども、用量依存的に見ていくと、明らかにラットのほうが吸収はいいというふうなのが大きな違いかなというふうに思いました。代謝の経路もそうですけれども、この点ですね。一応以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。納屋先生、何かございますか。八田先生、いかがでしょうか。

私から伺いたいのは、表 64 で真ん中辺ですかね。H/I 及び J/K とあって、下に H/I、J/K とある、これは何か意味があるのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

抄録の 397 ページ以降なのですけれども、そのようなデータになっていたものですから、そのまま転記をしたということでございまして、といいますのは、例えば 397 ページ、表 4 というところで上から 4 段目のところに「PA-COOH および／または PA-CH₂OH」という欄があり、その下に PA-CH₂OH 単独、PA-COOH 単独というのがあったので、ここに忠実に記載をしたというまでなのですけれども、何が理由かは聞いてみないとわかりません。すみません。

○ 三枝座長

「および／または」というと、及びだけじゃなくて意味が全然違うと思うのですけれどもね。

○ 堀部課長補佐

and、or ですね。

○ 三枝座長

数値的に例えば表 64 では、何でこんな数字になるのかなというのがよくわからないのですけれども。

○ 堀部課長補佐

ここは、それでは表記の意味合いを再度確認した上で数字を見直していただいて、正しい表記にするというような格好でしょうか。

○ 三枝座長

はい、そういうふうをお願いします。

では、次の胎盤透過性試験をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、65 ページにまいります。65 ページ 12 行目からでございます。先ほど種差の要因として量的な差異が生じている可能性が考えられたので、種差検討の一環としてということで胎盤透過性についても調べられております。17 行目からはラットでの結果でございます。組織中の放射能濃度と代謝物の濃度については表 74 のほうにまとめさせていただきました。全組織において投与 24 時間後の放射能濃度というのが 6 時間後における濃度よりも高いという結果でございました。胎児の組織中放射能濃度というのは、母体血漿中の濃度と同程度またはそれより低くて、胎児組織への放射能移行比、これは組織中濃度を母体の血漿中濃度を分母として割ったものですけれども、これは 0.4 から 0.8 という結果でございました。母体血漿中の主要代謝物は G/D でございまして、羊水では G/D と H/I、胎児血漿では親化合物、G/D、H/I が主として検出されておまして、24 時間後にはいずれにおいても H/I が増加するというところでございました。その他臓器においては、投与 6 時間後ではプロシミドン、それから 24 時間後には C が主として検出されたという結果でございました。

それから、もう一本ラットでの試験が行われておまして、この場合には血漿中放射能の分析に関して、pH 調整をする、しないというのを分割して試験が行われました。組織中の放射能濃度、代謝物濃度は表 75、67 ページのほうに示させていただいております。全組織において投与 24 時間後の放射能濃度はやはり 6 時間後よりも高いという結果でございました。それから、胎児での組織中放射能濃度についても、先ほどと同じように母体血漿中濃度と同程度あるいはそれより低いということで、胎児への放射能移行比は 0.5 から 0.6 でございました。母体血漿中では投与 6 時間後にプロシミドンが主要成分として検出されておりますけれども、24 時間後には親化合物は減少しておまして、pH7.4 ですと H/I、それから pH4.8 では C というのが検出されたということでございました。先ほど pH での変化の話があったと思いますけれども、それを反映したような結果かなというふうに思います。

それから、その他臓器につきまして、あるいは胎児では投与 6 時間後の主要成分はプロシミドン、24 時間後は C ということで、1 本目の試験と同じようなものであったということでございまして、その点について 67 ページ 10 行目から、納屋先生からで、本試

験は d-1、先ほどのラット 1 本目の試験の繰り返し試験になっていないかと。なぜこの試験を行ったか申請者に理由を確認してくださいということで、これも確認事項となるというふうに考えております。

それから、67 ページ 12 行目からはラットの反復経口投与の結果でございます。これは先ほどの単回投与の試験におきまして、ラット胎児内の主要代謝物 C というのが経時的に増加しておりますので、反復経口投与での代謝物 C の体内蓄積性を評価するために実施されたものでございます。3 回投与後における組織中の放射能濃度、代謝物濃度を表 76、それから、プロシミドン+G 及び C+H/I の胎児への移行率が表 77 のほうに示されております。やはりすべての試料採取時期において羊水、胎盤及び胎児中の放射能濃度が母体の血漿中濃度より低いという結果でございました。これらの血漿、胎盤、胎児中の放射能濃度推移は類似しておりまして、第 2 または第 3 回投与 6 時間後に最大値に達した後減少しております。羊水中の放射能濃度は経時的に増加する傾向にございました。胎児への放射能移行率は 0.41 から 0.62 でございます。母体血漿及び羊水中の主要代謝物は H/I、胎盤及び胎児中の主要代謝物は C でございました。

それから、イミド環の化合物と開環化合物というのが先ほどから出てきておりますように非酵素的に相互変換しますけれども、このためにプロシミドン+G 及び C+H/I での胎児への移行率が求められておりますが、プロシミドン+G の移行率は投与回数及び時間によって著しい変化は見られない一方で、C+H/I の移行率はプロシミドン+G の移行率よりも高く、経時的に増加したという結果でございます。

68 ページ 24 行目からウサギの結果でございます。結果は表 78 のほうに示させていただきました。やはり胎児の組織における放射能濃度は母体の血漿中濃度より低い、放射能移行率は 0.0 から 0.3%という結果でございます。血漿中の主要代謝物は J/K 及び C と H/I のグルクロン酸抱合体、胎児血漿中の主要成分は H/I、C と H/I のグルクロン酸抱合体及び G/D、それから胎盤、胎児全身、胎児肝臓中では親化合物と C であったということとでございました。

16 行目のボックスで永田先生のほうからこの表 78 の中でデータなしということがありますけれども、なぜデータがないのかということをも明記すべきであるということとでございました。申請者に確認する必要があると思います。

69 ページ 18 行目からサルの実験結果でございます。同じような結果が並んでおりますけれども、表 79 にデータは示しておりますが、胎児における放射能濃度はやはり母体の血漿中濃度より低く、放射能移行率は 0.2 から 0.3 という結果でございました。ただ、検出されている化合物が若干違いまして、母体血漿中では親化合物と C と D、それから胎盤、胎児では主に親化合物が出たということとでございます。こちらについても先ほどと同じように、永田先生からデータなしについての理由と、それからもう一つ、表 79 の母体肝臓と腎臓についてはほかの表とあわせるためということでデータの入れかえをしていただきました。

全体の胎盤透過性に関する結果をまとめられたのが 70 ページ 15 行目からでございます。いずれの動物種においても胎児中放射能濃度は母体血漿中より低く、胎児への放射能移行率は 0 から 0.6 であり、胎児における主要代謝物はプロシドン+G 及び C+H/I の水酸化体でございました。胎児中のこれらの濃度は、ともに母体の血漿中濃度を反映しておりますが、おおむね母動物よりも低値で推移しました。ラットにおいては反復投与により水酸化体の胎児中濃度が経時的に増加したという結果でございました。ここまで以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ここまでのところで永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

母体から胎児への移行は今お話あったように、それほど大きくないということなのですが、気になるのはこの代謝物 C がサルとかウサギに比べてラットの場合はこの C の胎児への移行が比較的高いと。この辺のところを私もちょっと書き忘れましたけれども、ここをはっきり明記したほうがいいのかと思うのですけれども、その点だけでしょうかね。あとはそれほど大きく問題はなかったと思います。

この今お話あった私のコメントのデータなしというのは、前の表 75 で同じように斜線が引いて、下には不十分のため分析できずというふうに書いてありますので、ここをもしやっていないければ、要するに行わなかったとかそういう表現に改めるべきではないか。もし活性が低ければ先ほどと同じような旨を下のところに書くべきかと思いました。以上です。

○ 三枝座長

先生、H/I はいかがですか。これもちょっと多いような気がします。

○ 永田専門委員

すみません、H/I というのは先ほどから言いましたように、これがそのまま下裂したものなので、そのところはおそらくわからないのですけれども、C の濃度は例えば表 76、これを見ると非常に代謝物として C の量が多いと。カロン酸体のようなものは、実はそのまま胎盤を通過しませんので、いわゆるトランスポーターが関与するのか、あるいは C が移行した後に分解するのかなだろうと思うのですよね。だから、その点も含め H/I が多いというのは、おそらく移行した後に分解といいますか、下裂したのではないかというふうに私は思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。永田先生のコメントにあったようなことを確認していただけますか。納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

専門的なことに関しましては、すべて永田先生に丸投げをしてしまいましたので、私としてはコメントはございません。ただ、65 ページの 12 行目の d.胎盤透過性試験と書いて

てありますけれども、これは胎盤通過性試験のほうがなじみがいいのですが、永田先生、これは透過性でもよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

透過性でもいいと思うのですけれどもね。

○ 三枝座長

納屋先生のほうから 67 ページの実験の繰り返しではないかということなのですが、これは一応確認するということでもよろしいですか。

では、そのように確認をお願いします。

八田先生、今までのところで何かございますでしょうか。

○ 八田専門委員

詳しいことは永田先生にお願いしたいのですが、ちょっとどういうふうに解釈するのかなというので興味を持ったのがサルとかほかの動物では親化合物が割といくということですよ。代謝物の C がどうもラットでは悪さをしてそうだというふうに話が進んでいっているのですけれども、アンドロゲンのインヒビターの作用として見たとき、まずどちらが本当に強いのかなということと、それとプロシミドンの例えば 71 ページの表を見ますと、親化合物を投与して尿道下裂の発現の頻度を見てみますと、親化合物を投与したほうが高いのですかね。同じぐらいですかね。何が言いたいかといいますと、例えば 100 mg 投与したとすると、それから 100 mg が子供のほうに入っていくって化合物 C が出てくるとすると、投与量 100 と、それから代謝物 C を別に 100 投与するというのは単純に比較できないわけですよ。これ、どういう基準で投与量の比較、投与量の設定というのをされて出しているのかなと。簡単に比較していいものなのかという気がちょっとしたのですけれども、ピント外れですかね。素人なものですから。

○ 永田専門委員

これは実験上、おそらく無変化体のプロシミドンと代謝の C をそのまま投与して比較するしか方法的にはないと思うのですよね。ただ、今おっしゃったように、代謝パスで考えると、例えばこの親化合物が実は代謝されて C ができますし、C が代謝された C は減っていくわけですから、その辺のところまである程度考えて評価しないといけないかと思うのですけれども、この段階ではもう直接これで比較するしかわからないと思うのですね。

○ 八田専門委員

私がこれで実はすごく気になったのは、原体が入っていて、アンドロゲンのインヒビターの作用があるものが入っていくって、その作用が子供に違う生物で出てこないということとは、代謝物 C がアンドロゲンインヒビターとは違う作用で引き起こしているのではないかという可能性がないのかなと。そっちのほうが何かむしろ気になるのですけれどもね。だから、ほかのアンドロゲンのインヒビターの作用でずっと話が引っ張ってきているのですけれども、どちらも作用があって親化合物はある、ビトロで見れば例えばヒトですか、ヒトでもきちっと結合するし、阻害があったかどうかはちょっと、結合の試験はしていな

いみたいでしたけれども、レポターセではきちっとやっぱり結合するみたいですし、素直に考えればインヒビターとして働いているというのはおそらく想像できると思うのですね。

残念ながらウサギの例えばレセプターであるとか、ここでやっているのはウサギとサルでは試験されていないのですけれども、おそらくヒトと同じような形で原体に関してはあるのではないのかなと。そう考えると、なぜ代謝物 C の作用をアンドロゲンインヒビターだけで話を結論づけていっていいのかなという気がちょっとしました。そこで代謝物の作用とかという話になると、ちょっと私、専門外ですので、そういうことを注意しないでいいのかなと。そういう危険性についていかがなのでしょうかね。

○ 永田専門委員

今おっしゃられたほかの作用ですね。それは可能性としては否定できないので、もしそれをやるのであれば、別個にそういうデザインでやるしかない。いわゆるここに出されているものは、もう決め打ちで実験をデザインして、それに合わせてつくったというふうなものもおっしゃるとおり否めないわけですね。だから、証明するだけであつたらおそらくそういうふうな方法しかないと思うのですよ。それ以上求めるかどうかなのですから、ちょっと私としてはコメントできませんね、それ以上は。

○ 八田専門委員

サリドマイドが何かよく似た形で昔、動物の種差があったと。結局全然違う原因だという東工大のこの間の仕事で出ていますので、ちょっと注意したほうがいいのではないかなという印象があったのですけれどもね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。議論が先のほうに行ってしまった、それにつきましては、④の代謝物の催奇形性ということで話をしたいと思います。それで、確認なのですけれども、70 ページの表 79 にまた J/K 及び H/I というのがあるので、これも後で確認してください。よろしくお願いします。

それでは、話が先に議論が進んでしまったのですけれども、④の代謝物 C の催奇形性についてお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、71 ページ 8 行目からです。先ほどからもう既に出ておりますが、代謝物 C の催奇形作用の有無について検討された試験です。14 行目から代謝物 C の催奇形性試験が行われております。

結果のほうは 19 行目からまとめさせていただきました。母動物では 62.5 mg/kg 体重/日以上投与群で自発運動の減少、緩徐呼吸及び腹臥位が、それから児動物では生後 0 日に雄児動物の肛門外尿道口間距離の短縮が見られており、それから、21 日から 56 日の観察で外生殖器異常を有する雄児動物及び腹の発生頻度の増加が認められております。生後 56 日の剖検におきましては、尿道下裂、精巣及び精巣上体の小型化及び未下降が認められております。雌の児動物には被験物質投与の影響は認められておりません。尿道下裂

の発生頻度について、表 80 のほうにプロシミドンでの結果と比較をしたものを記載しておりますけれども、同じ用量ではほぼ同程度という結果でございました。

72 ページにいきまして、1 行目から今度は代謝物 C の薬物動態と排泄試験の結果でございます。各種データについては表 81 から 84 のほうにまとめております。62.5 または 125 mg/kg 体重の用量で経口投与したラットにおける血漿中の $C_{\max}$ 及び AUC は皮下投与した場合とほぼ同等でございました。血漿中放射能の主要成分は H/I でございます。尿中の主要代謝物は D と J/K でございまして、親化合物での代謝プロファイルと同様でございました。尿中排泄率が 90% TAR 以上ということで、経口投与した C の大部分が腸管から吸収されていることが示唆されております。

いずれの投与群におきましても、代謝物 C の AUC はプロシミドンを 125 mg/kg 体重の用量で経口投与した場合の C の暴露量に達することはなかったということですが、C から H/I には非酵素的変換が起こるということで、水酸化体の濃度と AUC をプロシミドン投与の場合と比較をして表 84 で整理をさせていただきました。その結果、代謝物 C の投与群における水酸化体の $C_{\max}$ はプロシミドン投与群と同程度ですが、AUC は低かったという結果でございました。ここまで以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。永田先生、この成績はいかがでしょう。

○ 永田専門委員

化合物が代謝産物の C なので、一概にプロシミドンとは比較できないと思うのですが、ちょっと $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ ですね、これが 8 時間。データの実は今まで見ていたら $T_{\max}$ というのは結構ばらばらなのですね。おそらくこれは実験的考察がかなりあって、それで私もあまりコメント、これは今回の剤だけではないのであまり言わなかったのですが、大きな問題はないかなと思うのですが、皮下注射した場合、AUC がかなり違うと。これは投与形態が違いますので、それが一番大きな理由で、おそらくこれをやったのは経口投与によるファーストパスエフェクトとおそらく皮下投与したときにそれがない場合の比較でこういう違った 2 つの形態で投与したのではないかと私は勝手に解釈したのですが、別に大きな問題はないかと思います。

○ 三枝座長

八田先生、先ほどの代謝物の話とは別に何かございますか。

○ 八田専門委員

すみません、先走ってしまいまして、ごめんなさい。特にございません。

○ 三枝座長

納屋先生、よろしいですか。

それでは、胆汁排泄のほうに移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

73 ページ 7 行目からです。薬物動態試験の結果で血漿中の水酸化体の濃度、それから

尿中代謝物に種差がある。ラットでは血漿中の水酸化体濃度が高く維持されており、というのは差があるということがわかりましたので、この種差の原因としてグルクロン酸抱合体の胆汁排泄に種差があることが推察され、各種動物による胆汁排泄試験が行われております。

まず、15 行目からラットでございます。投与 48 時間後の胆汁、糞及び尿中排泄率が表 85、それから、代謝物を表 86 に示しております。投与後 48 時間後における胆汁中排泄率は 12 から 19%**TAR** でございます。主要代謝物としては C 及び H/I のグルクロン酸抱合体でございます。尿中へは 58.6 から 70.6%**TAR** 排泄され、主要代謝物はカルボン酸という結果でございます。

74 ページ 7 行目からウサギの試験でございます。こちら結果は表 87、88 ページに示させていただきます。こちらでは胆汁及び尿中排泄率がそれぞれ 1.15 及び 24.2% **TAR**、主要代謝物は両方とも水酸化体のグルクロン酸抱合体という結果でございます。

75 ページ 5 行目にまいりまして、サルでの試験結果でございます。こちら胆汁中及び尿中排泄率はそれぞれ 6.0 及び 15.5%**TAR**、主要代謝物はやはり水酸化体のグルクロン酸抱合体という結果でございます。これらの試験の結論が 76 ページ 3 行目に記載されております。ラットではウサギ及びサルに比して胆汁排泄率の高いことが示された。水酸化体のグルクロン酸抱合体はラット胆汁中で最も多く認められ、ウサギ及びサルでは、抱合体は尿中に多く検出されたという結果でございます。以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。この胆汁排泄による種差ですけれども、永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

見ていただくとわかると思うのですが、いずれも先ほどから言いますように排泄の方向は尿中なのですけれども、この 74 ページにラットの胆汁中、表 86 ですか、ここにデータがありまして、グルクロン酸抱合体が胆汁中に比較的多いと。実は後で出てきたと思うのですが、表 88 にウサギが載せてありまして、次表 90 にサルですね。これで比較していただくと、例えば今言いましたラットの場合、グルクロン酸抱合体が非常に胆汁中に多いと。ウサギの場合は、ここの表 88 を見ていただくとおわかりのように、グルクロン酸抱合体がほとんどこちらに来ていないということなのですね。そのかわりグルクロン酸が尿中にはほとんど行っていると。ラットに戻ってもらうと、実はグルクロン酸の排泄は尿中にはあまりなくて、いわゆるカルボン酸体の D の代謝産物がメインになっていると。ここが大きいいわゆる種差があるということになります。サルもウサギと同じような傾向でありまして、グルクロン酸抱合体は尿中への排泄が多いという結果です。だから、結果的におそらく糞中に排泄される抱合体はいわゆる腸管で分解されて、もう一度吸収されると。それが繰り返されて、血中にはいわゆるもうフリーのものが多ということですね。グルクロン酸はすべて胆汁中へ行き、そうでないものは結果的に尿中に行くということで、お

そらくそういう代謝経路の違いが血中濃度を比較的長い間ある程度の濃度を維持しているために、そういう催奇性が出たのではないかというのがデータから受けた印象なのですね。

それで、ちょっと先に言っちゃいますけれども、今日資料としてつけましたものが一番最後に載っておりますけれども、ここに教科書的なものでお話しさせていただきますと、いわゆる胆汁酸排泄のパスウェイには非常に大きな種差があるというのは、これは代謝をやっているものとしては一般的に知られている事実です。その裏が 85 ページのほうです。図 5-10 です。ここにラット、イヌ、ウサギ、サル、ヒトのいわゆる胆汁排泄における分子量の大きさの違いですね。いわゆるヒトとサルの場合、胆汁排泄に向かうのは大体分子量は 500 以上のものが行きます。それ以下のものはほとんど例えば抱合体であっても尿中のほうに行くというふうなことがわかっておりまして、先ほどからの話、ラットは結果的にこのように 300 あるいは 400 ぐらい、このくらいでもう胆汁中に排泄されると。こういう大きな種差がある。これが結果的に先ほど言いました胆汁排泄で言えば血中でのフリーの濃度の違いに大きく影響しているのではないかというふうに思います。以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

○ 永田専門委員

追加です。ほかの有名な過去の、ラットで毒性が出て、ヒトあるいはサルで出ないというのは、インドメタシンがラットでやると毒性が出て、ヒトではあまり出ないと。それは今言った同じ理由なのですね。だから、比較的薬物でもそういうものはあるというのがわかっております。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。種差がかなり代謝に影響しているというのはわかりましたし、再吸収するメカニズムというか、これも大分明らかになってきたように思います。

それで、最後にヒトへの外挿というところで、これで最後になると思いますけれども、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

76 ページ 8 行目からヒトへの外挿に関しての試験が実施されております。種差に基づくものであるということから実施された試験でございます。まず、13 行目からは肝の S9 画分での代謝試験が行われました。*in vitro* の試験です。結果についてはプロシミドンの水酸化、それから代謝物 C の酸化の酵素活性の比較というのが表 91 に示されております。プロシミドンの水酸化酵素活性でございますが、ウサギが最も高く、サル及びヒトではウサギの 50 及び 60%、ラットではさらに低くてウサギの 16%でございます。代謝物 C の酸化における酵素活性はサルが最も高く、ウサギとヒトではサルの 81 及び 40%、ラットでは 3%ということでございます。これらのことから、ラットと比較してウサギ、サル及びヒトではプロシミドン及び代謝物 C がより早く代謝されることが示唆されております。

77 ページ 5 行目から、今度はヒト肝細胞における *in vitro* での代謝試験でございます。グルクロン酸抱合体の生成可能性について検討するための試験でございます。その結果、代謝物 C 及び H/I のグルクロン酸抱合体というのが検出をされておりますので、ヒトにおいてもプロシミドンはグルクロン酸抱合体に代謝されることが示唆されました。

それから、17 行目からはヒト肝細胞キメラマウスを用いての尿糞中の排泄試験が行われました。排泄率が表 92、代謝物が表 93 に示されております。いずれのキメラマウスでも、それから対照のマウスにおいても主要排泄経路は尿中でありまして、排泄パターンに顕著な差は見られておりません。尿糞中に排泄された親化合物はわずかで、主要代謝物は尿糞中ともに D と J/K、それから水酸化体のグルクロン酸抱合体でございました。キメラマウスでは対照マウスよりもグルクロン酸抱合体が多く生成して尿中に排泄されることが示唆されております。

78 ページにまいりまして、5 行目からキメラマウスによる今度は胆汁中排泄試験が行われました。結果は表 94 及び 95 に示されております。どちらのマウスでも胆汁中の主要代謝物は水酸化体のグルクロン酸抱合体でございました。尿中の主要代謝物については、同じパターンではあったのですが、キメラマウスにおける主要代謝物というのが水酸化体のグルクロン酸抱合体でございました。この抱合体の胆汁への排泄率、胆汁排泄率を尿中排泄率で除したもののについては、対照のマウスで 2.1 だったのに対して、キメラマウスでは 0.22 という結果でございました。

それから、79 ページにまいりまして、今度はプロシミドンと代謝物 C の *in vitro* での血漿タンパク結合試験が行われております。いずれの種においても血漿タンパクの結合率は親化合物では同等、それから代謝物 C のヒト血漿タンパク結合率は他の動物種より高く、試験濃度にかかわらずほぼ一定でございました。他の動物種では血漿中の代謝物 C の濃度が高くなるにつれて結合率は低下したということでございます。

15 行目から尿中の代謝物を比較すると、種差を検討するための薬物動態試験の比較でございますが、まず尿中の代謝物としては、主要代謝物はラットでカルボン酸体であったのに対して、ヒト肝細胞キメラマウスではウサギ及びサルと同様に水酸化体のグルクロン酸抱合体の占める割合が高かった。また、胆汁排泄試験における水酸化体のグルクロン酸抱合体の胆汁及び尿中排泄率を比較すると、ラットでは主に胆汁中に排泄され、腸肝循環するのに対して、その他の動物、ヒト肝細胞キメラマウスを含め主に尿中に排泄され、速やかに体内から消失されることが示されました。

80 ページ 8 行目から種差検討試験のまとめが行われました。反復投与により主要代謝物である水酸化体の血漿中濃度に顕著な種差が認められ、ラットではサルに比して高濃度で推移した。それから、代謝物 C はラットにおいてプロシミドンと同様に AGD の短縮を惹起した。水酸化体の胎児中濃度は母動物の血漿中濃度を反映し、ラットにおいて高濃度であった。それから、水酸化体のグルクロン酸抱合体の排泄に種差が見られた。これらのことから、ラットでは腸肝循環により水酸化体の血漿中濃度が高く維持されることが種差

の主たる原因であることが示唆されたまとめられております。すみません、ここまで以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。妥当な結論が導かれたと思うのですけれども、永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

よく見ればそういうふうな、先ほど言いましたように、ある程度もう合わせたような、実験でもないような気がいたしますが、素直に見れば結果としては今言いましたように、げっ歯類の場合は腸肝循環によってフリーになったものが戻ってきて、ここに書いてありますように代謝物 C の血中濃度が高くなるということですね。ここに使ってあるキメラマウスは御存じの方もいらっしゃると思うのですが、これはヒトの肝細胞をマウスの脾臓に打ちまして、マウスの肝臓をヒトの肝臓に置きかえたものを使ったという実験です。ただ、1 つ問題なのは、私コメントを忘れましたけれども、変換率が実は 100%ではないのですよね。マウスによって多少ばらつきがあるみたいで、7 割、8 割というのものもあるし、大体 8 割から 9 割というようなことを言っていましたけれども、その辺のところは若干マウス側にデータを引っ張ることもあるかもしれませんが、本来のいわゆるヒトはサルあるいはラットのほうの代謝に近いのだよという証明はこれで十分にできているのではないかと思います。

あとは、血漿中の結合等もそんなに変わらないと思いますので、これは化合物はそんなに変わらないと思います。だから、今言った点はもし申請者にキメラマウスのヒト肝臓の、どのくらいパーセンテージでヒト肝が要するにキメラになっているのかをもしあれば聞いていただけますか。データの的には問題ないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、事務局のほうからそのキメラマウスのヒトの肝細胞がどのくらい入っているかということを確認していただければと思います。

ここまで来たのですが、実は今日は 5 時からほかのイベントが入っているようなので、ほかの部門の審議はなかなか時間内には終わらないと思うのですけれども、1 つは先生方から寄せられたコメントの中で要求事項が大分ありますので、それを確認して、それで次の回にそれを踏まえて審議をしたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、もし可能であれば遺伝のデータを見ていただくぐらいはもしかしてできればと思ったのですが。

○ 三枝座長

先生方、無言でお帰りになるのはあれでしょうから、では、遺伝のほうをお願いします。

○ 堀部課長補佐

48 ページに戻っていただきまして、遺伝毒性試験の結果でございます。非常に単調な

説明になってしまって恐縮です。各種試験が行われておりますけれども、いずれの結果も陰性ということで、プロシミドンに遺伝毒性はないものと考えられたとされております。発がん性試験のところで主要な発生頻度が増加しておりますので、遺伝毒性の有無に関する判断は極めて重要なものと考えますので、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、佐々木先生からコメントをいただけますか。

○ 佐々木専門委員

事務局の御説明のようにすべて陰性ですので、遺伝毒性はないものと考えてよろしいかと思えますけれども。特に遺伝毒性はないと考えてよろしいかと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。増村先生、いかがでしょうか。

○ 増村専門委員

まず、ちょっと想像ですけれども、2年間慢性毒性発がんの GLP 試験は 1988 年の試験が 38 ページにありまして、こちらで肝腫瘍発生というのが出ていまして、1991 年というその後なので、もしかすると non-GLP の遺伝毒性試験のデータはそろっていたのだけれども、発がんのほうで場合によっては腫瘍が出ているような知見があったので、改めて GLP で遺伝毒性試験を全部きれいにとり直したというようなことがあったのかもしれないという想像です。91 年の復帰突然変異、染色体異常、UDS の 3 本は同じ試験施設でやられていますし、GLP 試験できれいにデータをとり直して、すべて陰性だったという判断でよいのかなというふうに思っていました。

一方で *in vivo* のほうは、こちらは残念ながら GLP でやり直してはいただいていなくて、ガイドラインで推奨しています小核試験もありませんので、染色体異常試験の 1980 年の非 GLP 試験、小核も染色体も標的は同じですので、こちらのほうで見て陰性というデータが出ていることでもってある程度 *in vivo* の陰性を担保するような判断になって、総合的に *in vitro* でも *in vivo* でもすべて陰性結果で遺伝毒性がないという判断になるということではよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、時間的なものもありますので、毒性のところの先生方のコメント、要求事項を確認して、それで次回にできればそれらのデータをそろえた上で毒性の評価をしたいと思えますので。

○ 堀部課長補佐

それでは、評価書の急性毒性のほうから順番に確認をいただきたいと思えます。

まず、30 ページの 1 行目、表の下のところ川合先生からのコメントでございます。急性毒性試験のラットとマウスの試験結果で若干雌雄差が見られているようですけれども、これについての考察をして追記してくださいという要求事項がございました。

それから、32 ページにまいりまして、今度はラットの 6 か月間亜急性毒性試験です。

ここの所見の中で 12 行目から 13 行目のあたりにあるのですが、肝細胞の空胞変性及び膨化という言葉がありました。肝細胞の膨化というのがどんな特徴を持った形態なのか。それから、この診断名についての病理学的な定義について、それからいかなる病態を示すものを確認したいという御要望がございました。

それから、その 22 行目からの亜急性のマウス 3 か月間の試験ですけれども、ページをめくっていただいて 33 ページの頭なのですけれども、小葉中心性の肝細胞肥大が認められています。10 行目のボックスにあります、この肝細胞肥大が検体投与の起因なのか偶発性なのかを再確認したいと。それから、有意差がなくても病理変化で重要な場合もありますということで、頻度についても背景データとの比較をも含めて追記してくださいという御要求でございました。

それから、33 ページ 22 行目からですけれども、これはマウスの 6 か月の試験の中で 500 ppm 投与群の雄でクレアチニンの増加というのが見えていますけれども、抄録の 110 ページですが、雄の低用量ではこれ以上に増加している、用量相関がないものの増加しているというのが見えます。腎重量は低下しているけれども病的な所見はありません。それから、もう一つは 500 ppm 投与群の雌でコリンエステラーゼ活性の低下というのが出ていますけれども、雄では有意に上昇しているということがありましたので、これらを毒性指標とする根拠が理解できないということで、これらについて考察を求めるとのことだというふうに思います。

それから、36 ページにまいりまして、これは当日教えてくださいということなので先生、次回審議という形でよろしいですか。申請者に問い合わせることがあるかどうかだけ後ほど御確認をさせていただければと思います。

それから、38 ページにいきまして、マウスの発がん性試験の関係ですが、5 行目のボックスのところで川合先生から、肝臓や精巣のアミロイド沈着というのが認められているのですけれども、これの毒性学的意義について。本剤の投与に起因するものであれば、アミロイド沈着の機序について考察をしてくださいということでした。また、三枝先生から精巣の移植、それから肝の卵円形細胞増殖の写真、それで精巣の萎縮に関しては HE 染色とアミロイド染色の双方の写真を希望しますというのはできればということになるかと思います。それから、2 番については川合先生のコメントとも若干関連をしますけれども、暴露用量とアミロイド病変の出現頻度・重篤度との関連を問い合わせてくださいということでした。それから、高木先生のほうからは、これは申請者の考察についてということだと思いますけれども、マウスの系統が異なっている試験をもって否定をしているという考察があるけれども、同意できないということでした。ここについて再考察の必要性があるかどうか後ほど御指示いただければと思います。

それから、40 ページにいきまして、マウスの 2 年間の発がん性試験ですけれども、まず 1 行目ボックス、三枝先生からのコメントは多発性限局性肝細胞過形成に関してですけれども、これは多発性巣状ではないかと。原報告での記載を確認してくださいというこ

とでした。それから、高木先生からは肝腫瘍の発生に関連して、文献の背景データの詳細、それから施設での背景データがあれば示してくださいということでした。これに関連して、津田先生はマウスの肝腫瘍は背景の範囲内と考えてもよいと思いますというようなコメントをいただきました。

すみません、以上が毒性の部分に関する先生方からいただいているコメントでございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。最後のところに出てきましたけれども、高木先生は背景データを申請者に要求してほしいということで、津田先生はこの記載でいいのではないかということなのですけれども、高木先生、この記載では不十分でしょうか。これに関しては、39 ページの 4 行目から。

○ 高木専門委員

39 ページには文献の背景値上限だけのデータが示されているのですけれども、その中身、平均とか SD とか、それからどれくらいの施設のデータを集めたのかというような詳しいデータがないので、それを見て判断したいということと、施設での背景データが一番信頼性が高いと思いますので、そのデータがあればそれも出していただきたいと思います。JMPR のほうの評価書を見ると、一応この最高用量の肝腫瘍の増加を所見としてとっているの、そのところもあってちょっと背景データを要求したいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、施設での背景データを要求してください。お願いします。

津田先生、36 ページにある先生のコメントなのですけれども、これは次回のディスカッションの中で結論が出ればよろしいでしょうか。36 ページ、Leydig cell tumor のことなのですけれども。

○ 津田専門委員

機序はおそらくはっきりしているのですけれども、ここで見ると低用量までずっと肝細胞の場合は過形成と腫瘍というのはほとんど同じ流れなので、これが起こっているのはおそらく今の LH の分泌が盛んになって起こったということになると、下のほうというか、一連の現象をここで分けてやりますけれども、そうすると、どこが無作用量ととるかということになるので、その辺は僕ちょっとよくわからないと。ただ、星のあるところの 2,000 ppm だけでとるとというのは機械的ですけども、それでいいかということです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それは次回にディスカッションしたいと思います。きょうは時間がないというか、次の延長がききませんので、ここで一応結論は出ないのですけれども、本日の審議はこれで終了したいと思います。はい、どうぞ。

○ 納屋副座長

すみません、毒性の専門家ではないのでお許してください。確認です。亜急性毒性試験、90 日間の反復投与毒性試験のデータがございませんが、皆様はそれでも評価が進められるというふうにお考えの上で今回はコメントを出されなかったという理解でよろしいでしょうか。以前、この第三部会で長期の試験よりも 90 日の試験のほうが鋭敏な指標がある場合があるので見逃せないということで ADI 根拠にもなったようなケースがあったのではないかと思いますので、確認です。

○ 三枝座長

すみません、私、6 か月があるのでいいのではないかと勝手に思ったのですが、津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

90 日も大事ですが、やはり長期が大事なので、そこでしっかり見ていればいいという気でいいかというつもりでおります。

○ 三枝座長

高木先生はいかがでしょう。

○ 高木専門委員

90 日については、マウスのほうはある、ラットのほうは確かにはないので、ガイドライン上でもラットも必要とあるならば要求したほうがいいと思いますけれども、ちょっと確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

ガイドライン上は、条件としてはげっ歯類及び非げっ歯類それぞれ 1 種類ずつで、通常はラット及びイヌと書いてあるのですが、げっ歯類 1 種類、非げっ歯類 1 種類となっているのと、試験期間については連続 90 日以上とするという言葉がありますので、先生方が評価可能とされれば、イヌに関しては 6 か月の試験があり、それから 90 日と正確には書いてありませんが、3 か月のマウスの試験があるということで、ガイドラインは満たしていると判断できようかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、90 日以上ということで、クリアということでよろしいかと思います。どうもありがとうございました。

それでは、今日はこれでおしまいにしますけれども、次回以降のことをよろしく願います。

○ 堀部課長補佐

それでは、早急にちょっと申請者のほうに確認すべき事項を確認させていただきたいと思います。その上で次回の開催日程でございますが、11 月 28 日月曜日の会合開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。次回幹事会につきましては、11 月 15 日火曜日でございます。

それと、ちょっと申し遅れたのですが、実は先ほど少し JMPR の評価書の話が

出ておりました。先生方にお送りしたのは JMPR レポートのみでございまして、確認をしたところ、JMPR のトキシコロジーの詳細なエバリエーションが出ていることが判明いたしました。もっと早くに確認をしておくべきだったのですけれども、昨日ちょっとおかしいなと思って確認をしたらございました。レポートのほうの中身を評価書のほうでは確認しておりますので、収載されているデータが足りないということはないと思いますけれども、再度内容を確認させていただいて、追記すべき事案については追記させていただきたいと思っております。その点については次回審議のときに御確認をいただければと思います。事務局の不手際で大変申しわけございませんでした。以上でございます。

○ 三枝座長

今のことに関連して確認なのですけれども、次回にこのプロシミドンを継続してやるという前提でお話があったと思うのですけれども、それまでに請求事項を全部出そろいますでしょうか。といいますのは、出そろったところで結論を出したいと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

それでは、通常同様に要求事項という形で本日の分の取りまとめをさせていただいて、申請者に返しまして、申請者側からすべての回答がそろった段階で次回、本剤の審議をお願いすることになってしましまして、次回に関しましては、実はもう幹事会のときに振り分けが済んでいる剤がございますので、申請者からこの剤に関しての回答はおそらく一月だとちょっと事務手続との関係も考えるとなかなか難しいような気がいたしますので、次回はそうすると、おそらく別な剤をお願いすることになろうかと思っております。ちょっと状況を見て事務局のほうでも準備をさせていただきますが、今の見通しとしては別の剤の御審議をお願いすることになろうかと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

先生方、それでよろしいでしょうか。

それでは、本剤に関しては要求事項がそろった段階で再度審議したいと思います。

それでは、本日はこれで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。