

200501093A

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の
催奇形性のリスク分類に関する研究
(H17-医薬-026)

平成17年度 総括・分担研究報告

主任研究者 吉川 裕之
筑波大学・大学院人間総合科学研究科
産婦人科学 教授

平成18年(2006年)3月

目 次

I. 総括研究報告	
臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の 催奇形性のリスク分類に関する研究-----	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告	
1. 薬剤の添付文書の改善すべき問題点-----	10
三橋 直樹	
2. 市販薬の生殖発生毒性試験のエンドポイントの整理-----	14
江馬 眞	
3. 臨床データを考慮した授乳期の医薬品使用による 乳児危険度分類基準の評価-----	20
北川 浩明	
4. 臨床データを考慮した妊娠期の医薬品使用による 胎児危険度分類基準の評価と分類のあり方に関する検討-----	32
林 昌洋	
5. FDA 分類およびオーストラリア分類と わが国の薬剤添付文書の一致度の検討-----	48
濱田 洋実	
6. 医薬品の妊産婦に対する諸外国の臨床使用に関する検討 並びに本邦での妊産婦に対する医薬品情報のあり方に関する検討 妊産婦に対する医薬品情報データベースのあり方に関する検討 (症例登録、追跡等の方法に関して) -----	51
佐藤 信範	
7. 催奇形性の評価システムの現状について-----	68
村島 温子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	73

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
総括報告書

臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の
催奇形性のリスク分類に関する研究

研究代表者 吉川 裕之 筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授

研究要旨

1. 臨床医の立場から、妊産婦・授乳婦での安全性についての医薬品の添付文書での記載の問題点を指摘すること、2. 米国 FDA により妊娠カテゴリーC に分類されている医薬品の米国での文書における動物実験に関する記載について整理し、カテゴリーC に分類された生殖発生毒性試験のエンドポイントを明らかにすること、3. 授乳中の薬物療法に関する海外の公的なリスクカテゴリーを調査し、カテゴリー構造の違いと臨床での使用性を検討するとともに、添付文書に記載された医薬品情報との差異と相同性について調査し問題点を明らかにすること、4. 妊娠と薬に関する相談外来の臨床データをもとに、我が国独自の薬剤疫学データを構築しうるか明らかにすること、5. わが国の添付文書の記載内容と、FDA 分類やオーストラリア分類との一致度を明らかにすること、6. 症例情報を収集し実態を把握するとともに、医薬品の胎児への影響の検討を行うこと、7. 「妊娠と薬情報センター」において提供する情報の質を保持するための方法の確立を目指し、臨床現場の状況を知ることおよび評価方法の試作を行うこと、を目的に研究を遂行し、以下の結論を得た。

現状の薬剤添付文書には妊娠中のリスクについて過大・過少に評価されているなど不適切あるいは不足した情報が記載されているものがあり、また、実際は薬剤による奇形の発生率はかなり少ないと推定される事実と添付文書のリスクの記載には大きな乖離がある。日本版薬剤胎児危険度分類基準確立のためには、現在の添付文書の記載をもとに、機械的に薬剤を分類していくことは誤りにつながる危険性があり、詳しい奇形の型、前期胚吸収・後期胚吸収・胎児死亡等の胚／胎児致死といった詳細情報も必要である。さらに、授乳婦における海外のリスクカテゴリーにみられる‘Compatible’の概念も十分参考にする必要がある。また、我が国独自の薬剤疫学データを構築することが重要であり、それは可能である。一方、薬剤情報データベース作成方法については疫学情報の収集方法、吟味・整理方法の試作が出来たが、今後はデータベースの作成を通じて、問題点を抽出しそれに対する解決策を見出していくという作業が必要である。

分担研究者

三橋 直樹

順天堂大学医学部
産婦人科・教授

江馬 眞

国立医薬品食品衛生研究所
総合評価研究室・室長

北川 浩明

虎の門病院
産婦人科・部長

林 昌洋

虎の門病院
薬剤部・部長

濱田 洋実

筑波大学産婦人科・講師

佐藤 信範

千葉大学大学院
薬学研究院・助教授

村島 温子

国立成育医療センター
母性内科・医長

A. 研究目的

本研究の最終的な目的は、妊産婦・授乳婦に使用される医薬品の臨床及び非臨床データから催奇形性のリスクを評価する際の基準を検討するとともに、その検討結果と諸外国の薬剤胎児危険度分類基準を参考に、医薬品の添付文書における記載等の情報提供の指針ともなり得る、より一般的かつ詳細な日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立である。また、一般に、妊産婦・授乳婦に対する薬物治療においては、対象疾患の治療に用いられる種々の医薬品の中から妊娠時期別の催奇形性のリスクと有効性を比較考量した上で選択することが重要となるが、薬剤胎児危険度分類基準の考え方が整理されれば、その応用として疾患別の「妊産婦・授乳婦に対する医薬品使用に関するガイドライン」の作成が容易になると考えられることから、本研究では代表的疾患における医薬品使用ガイドライン作成に際して必要な検討項目や留意事項等を検討し、今後、各疾患領域でガイドラインを作成していく上での基本となる方針を作成する。さらに、妊産婦・授乳婦に対する医薬品のリスク分類情報のデータベース作成に関する指針の確立を目指し、妊産婦及び授乳婦への薬物投与事例についての症例情報を蓄積し、情報を発信することにより、より一層の有害事象防止に役立てることを目標とする。

これらの最終的な目的を達成するために、本年度は以下の目的で研究を行った。

1. 臨床医の立場から、医薬品の妊産婦あるいは授乳婦での安全性についての当該医薬品の添付文書での記載の問題点を指摘すること。

2. 米国および日本ですでに市販されており、米国FDAにより妊娠カテゴリーC（危険性を否定することができない）に分類されている医薬品の米国での文書における動物実験に関する記載について整理し、カテゴリーCに分類された生殖発生毒性試験のエンドポイントを明らかにすること。

3. 授乳中の薬物療法に関する海外の公的なリスクカテゴリーを調査し、カテゴリーの構造の違いと臨床での使用性を検討するとともに、我が国の添付文書に記載された医薬品情報との差異と相同性について調査し問題点を明らかにすること。

4. 妊娠と薬に関する相談外来の臨床データとして、国内最大規模の妊娠と薬に関する相談実績を持つ虎の門病院のデータを利用し、これを基に我が国独自の薬剤疫学データを構築しうるか明らかにすること。

5. 現状の妊婦への投与に関するわが国の薬剤添付文書の記載内容と、FDA分類やオーストラリア分類との一致度を明らかにすること。

6. 妊産婦に対して実際に使用されている医薬品の症例情報を収集し、実態を把握するとともに、得られた症例について解析を行い、医薬品の胎児への影響の検討を行うこと。

7. 厚生労働省の事業である「妊娠と薬情報センター」において提供する情報の質を保持するための方法、すなわち評価する手法の確立を目指し、臨床の現場の状況を知ることおよび評価方法の試作を行うこと。

B. 研究方法

目的1～5を達成するために、以下のそれぞれの方法を用いて研究を遂行した。

1. 幾つかの薬剤の添付文書について検討し、妊娠婦あるいは授乳婦の記載に問題のある表現を選択し、その問題点を洗い出した。順天堂大学医学部附属伊豆長岡病院における薬剤が原因の児の奇形症例を抽出した。

2. 米国および日本で市販されている医薬品のうち、FDAによる妊娠カテゴリーC（危険性を否定することができない）に分類されている9種類の医薬品に関する記載を医師用卓上参考書（PDR, Physician's Desk Reference）から入手し、生殖発生毒性試験に関する記載を精査した。

3. 授乳婦の薬物療法に関する海外の公的なりスクカテゴリーとして①WHO Classifications、②American Academy of Pediatrics : Committee on Drugs の分類、③G.G.Briggs らによる書籍 Drugs in Pregnancy and Lactation の分類の3つの基準を選定し、これらの海外の公的リスクカテゴリーと添付文書の記載との差異と相同性を検討した。

4. 1988年4月～2001年3月31日までの期間に虎の門病院「妊娠と薬相談外来」に、妊娠中服用した薬剤の安全性について問い合わせがあり、面談にて催奇形性情報を提供した妊婦のデータから、絶対過敏期（最終月経開始日よりday28-50）服用した薬剤にクラリスロマイシン（CAM）が含まれている事例をCAM群、β-ラクタム系抗生物質が含まれている事例をControl群とし、絶対過敏期の対象薬剤服用が胎児への催奇形と

関連が認められるかどうか、両群それぞれの新生児奇形の発現頻度を比較した。また発現した奇形については各群で薬剤特異性の有無を検討した。

5. わが国で現在発売されている薬剤のうち、

1) 循環器系に作用する薬剤

2) 神経系に作用する薬剤

のすべてについて、FDA分類とオーストラリア分類を調査した。さらに、わが国の薬剤添付文書の記載をA, B, C, D, Xの5つに分類し、FDA分類とオーストラリア分類との一致度を検討した。

6. 聖路加国際病院およびその他の協力病院において、診療記録を基に薬剤の使用状況と妊娠経過を後ろ向きに調査した。収集した症例の情報は、対象患者の情報、医薬品服用の情報、臨床経過情報、出産時の情報についてである。

7. 全国の主な分娩施設の産婦人科部門、薬剤部門を対象にアンケートを施行した。また、妊娠中の薬剤使用に関する情報のうち二次情報データベースである Drugs in Pregnancy & Lactation (Briggs)、Micro-medex、Motherisk Statement (カナダトロント大学オリジナル)の評価方法について解析し、オリジナルな薬剤情報データベースの作成手法の検討を行った。

C. 研究結果

1. 妊娠婦の使用する薬剤についてのリスクの表現は、多くの場合妊娠していることが既に判っている場合に薬剤の使用の可否を検討することを前提に記載されていた。我が国の薬剤添付文書も基本的にこの姿勢で記載されており、そのために薬剤の持つリスクを正確に表現するというあるべき姿からかなり逸脱した説明になっている薬剤が存在した。順天堂大学医学部附属伊豆長岡病院での薬剤による奇形は、約15,000例中3例であった。原因薬剤は抗てんかん薬、抗甲状腺薬、経口糖尿病薬がそれぞれ1例であった。

2. 今回調査した9つの妊娠カテゴリCとされている医薬品では、催奇形性が認められた薬剤は4品、胚/胎児/新生児死亡が認められた薬剤は4品、明らかな影響が認められなかった薬剤は1品であった。一方、母体毒性に関する記載は1つの医薬品を除いて見当たらなかった。また、詳しい奇形の型、前期胚吸収・後期胚吸収・胎児死亡等の胚/胎児致死に関する情報が見当たらなかった。

3. その割付に公的な機関の間で差異が存在したものの、我が国の添付文書と比較して、海外のリスクカテゴリーに最も特徴的なのは、'Compatible'の概念があることであった。

4. CAM群にて奇形有りと判断されたものは99例中5例、奇形発現率は5.05%であり、一方Control群にて奇形有りと判断されたものは661例中16例、奇形発現率は2.61%であった。Control群に対するCAM群の奇形発現率はRR 2.09, 95%CI 0.78~5.57であった。CAM群で確認された新生児奇形には発現部位、胎児発達の点からも一貫性は無く、薬剤による特異性は認められなかった。新生児奇形の自然発生率を2.0%、有意水準(α) 0.05、検出力($1-\beta$) 0.8とし、今回得られたサンプルサイズから検出できる最小のRRを求めたところ、RR3.82以上のリスクについては検出することが出来ることが明らかとなった。

5. わが国で発売されている薬剤のうち、FDA分類、オーストラリア分類ともに分類が示されていたのは、

- 1) 循環器系に作用する薬剤 … 85 薬剤
 - 2) 神経系に作用する薬剤 … 59 薬剤
- の、計144薬剤であった。

各分類間の一致度の検討では、わが国の薬剤添付文書の記載の分類とFDA分類・オーストラリア分類の両分類との間の2ランク以上の不一致が、計18薬剤(12.5%)で認められた。どちらかの分類とのみ2ランク以上の不一致が認められたのは、計20薬剤(13.9%)であった。

6. 合計184例の症例を収集することができた。このうち患者から出産結果の報告があった84症例について解析を行った。その結果、74例が絶対過敏期に薬を服用していた。出産の転帰に異常が見られた症例は11例あったが、奇形は見られなかった。流産した症例は1例だけ確認された。

7. アンケート調査は326施設に送付し、薬剤部門は221施設(回答率68%)から、産婦人科部門は185施設(同57%)から回答を得た。その結果、妊娠中の薬剤使用に関する情報不足を指摘する回答が多かった。

その妊娠中の薬剤使用に関する情報元については、産婦人科医、薬剤師ともに添付文書および和書を参考にしているという回答が最も多かった。その他、特に情報収集の手段に困っていないと回答した群では、Drugs in Pregnancy & Lactation (Briggs)をはじめとする洋書、FDA分類、オーストラリア分類両者を参考にしているとしたものが多かった。

薬剤情報データベースの作成手法については、「まず、二次、一次情報データベースから得られた疫学研究を吟味、要約し、そのエビデンスの高いものから順に並べ薬剤データベースとする。次に、それらからエッセンスを抽出し、わかりやすくまとめたものを成育サマリーとする。」という手法が望ましいと判断された。

D. 考察

1. 妊娠中の薬剤の使用について、一部の薬剤について添付文書の検討を行ったところ、妊娠中のリスクについて過大にあるいは過少に評価されている薬剤があった。リスクを過小に評価することは、安全性の点で問題と考えられるが、実際に臨床で問題なのはリスクを過大に評価している場合である。リスクが大きさに書かれているため必要な薬剤を使用しなかったり、適切に薬剤を使用すれば妊娠できるのをあきらめたり、また極端な例

では薬剤使用を理由とした妊娠中絶が行われていると考えられた。実際例の検討においては、薬剤による奇形の発生率はかなり少ないと推定され、この事実と添付文書のリスクの記載には大きな乖離があると考えられた。

2. FDAによる妊娠カテゴリーCに分類される医薬品の動物実験の結果については、「催奇形性または胚／胎児致死作用が証明されている」と規定されている。今回調査した9つの妊娠カテゴリーCとされている医薬品では、明らかな影響が認められなかった薬剤が1品あった。また、催奇形性、胚／胎児致死作用等の発生毒性については、母体毒性との関係、すなわち、母体毒性の発現量より低用量で発生毒性が認められるか、または、母体毒性発現量でしか発生毒性が発現しないかが、重要であるものの、医師用卓上参考書からは母体毒性に関する記載は1つの医薬品を除いて見当たらなかった。また、詳しい奇形の型、前期胚吸収・後期胚吸収・胎児死亡等の胚／胎児致死に関する情報が見当たらなかった。これらの詳細な情報により、妊娠中のどの時期においてリスクがあるのかということに関する目安が得られると思われた。

3. 今回検討した海外のリスクカテゴリーにおける‘Compatible’、すなわち薬物療法期間中も授乳を肯定的に位置づけるという哲学は、我が国の添付文書においては認められない。しかしながら、医薬品の適正使用は、有効性と安全性を担保し患者のQOL向上を得ることであり、こうした観点からは、我が国の授乳婦リスクカテゴリーにおいても、「授乳可能」、あるいは「乳児を経過観察する必要はあるが授乳可能」等のカテゴリーの構築を検討する必要があると考えられた。また、授乳婦であっても必要な治療が受けられない事態を避けるためには、少なくとも「授与しないこと」とする場合の母体のデメリットを具体的に定義することが必要であり、一方「授乳を避けさせること」

と記載する場合には、乳児の経過観察にて母乳保育の利点を損なわない選択肢が選べるのかどうか、具体的な根拠情報を再調査して評価する必要があると考えられた。

4. 過去の研究成果から、我が国独自の妊婦投与実績データを構築する必要性が強く認識されたため、我が国における妊婦投与実績データを薬剤疫学データとして構築しうるか虎の門病院「妊娠と薬相談外来」のデータを基に検討したが、その結果、海外で行われている類似の報告同様に疫学調査が可能との予備的解析結果を得ることが出来た。来年度以降、さらに薬剤を拡大して調査することにより本邦独自の疫学データを構築し適正使用に必要な情報構築が可能と考えられた。こうした疫学データが構築されることにより、臨床データに基づく妊婦リスクカテゴリーの効率的利用が可能になると考えられた。

5. 調査した薬剤の約1/4はわが国の添付文書の記載と両分類が一致しているとは言えなかった。したがって、将来わが国で両分類のような妊娠中の薬剤危険度分類を考える場合には、現在の薬剤添付文書の記載をもとに、機械的に薬剤を分類していくことは誤りにつながる危険性があると考えられた。もちろん、FDA分類やオーストラリア分類にも問題点があり、また両分類の考え方の違いも存在する。しかしながら、少なくとも不一致例については、妊娠中の投与に関するデータを再調査したうえで改めて妊娠中の投与の危険性について解析する必要があるだろう。

6. 今回収集した症例では、一般的に薬物使用が胎児へ影響があるとされる期間に服用しているものが多かったが、実際に生まれた子供にはほとんど影響は見られず、1例あった流産についても薬との直接的な関係は不明と思われる。また妊娠期間に服用を避けるべきとされる精神疾患系の薬の使用も確認されたことから、

やはり現在の添付文書にある情報は不適切であることが改めてわかった。今後はさらに症例を収集すると同時に、実際に使われていた薬の使い方が妥当なものであったのかを検証することが必要であると考えられた。

7. アンケート調査で、妊娠中の薬剤使用に関する情報不足を指摘する回答が多かったが、これは「妊娠と薬情報センター」が行い始めた服薬情報のデータベース構築の重要性を再認識させる結果となった。回答者のほとんどは添付文書を参考にしているにもかかわらず「何を根拠に判断してよいかわからない」という意見が多いのは、添付文書が根拠として機能していないことを示すものであり、本邦におけるこの分野の遅れと本邦独自のリスク分類の必要性を強調した結果と考えられた。

薬剤情報データベース作成方法については疫学情報の収集方法、吟味・整理方法の試作が出来たが、今後は各薬剤についてこの方法で薬剤データベースを作成していく中で、問題点を抽出しそれに対する解決策を見出していくという作業が必要と考えられた。

E. 結論

現状の薬剤添付文書には妊娠中のリスクについて過大・過少に評価されているなど不適切あるいは不足した情報が記載されているものがあり、また、実際は薬剤による奇形の発生率はかなり少ないと推定される事実と添付文書のリスクの記載には大きな乖離がある。日本版薬剤胎児危険度分類基準確立のためには、現在の添付文書の記載をもとに、機械的に薬剤を分類していくことは誤りにつながる危険性があり、詳しい奇形の型、前期胚吸収・後期胚吸収・胎児死亡等の胚／胎児致死といった詳細情報も必要である。さらに、授乳婦における海外のリスクカテゴリーにみられる‘Compatible’の概念も十分参考にする必要がある。また、

我が国独自の薬剤疫学データを構築することが重要であり、それは可能である。一方、薬剤情報データベース作成方法については疫学情報の収集方法、吟味・整理方法の試作が出来たが、今後はデータベースの作成を通じて、問題点を抽出しそれに対する解決策を見出していくという作業が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Emma M, et al. : Reproductive and developmental toxicity screening test of basic rubber accelerator, 1,3-di-o-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol* (in press)
2. Emma M, et al. : Evaluation of Developmental Toxicity of Ultra-violet Absorber 2-(3',5' -Di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chloro-benzotriazole in Rat. *Drug Chem Toxicol* (in press)
3. Takahashi M, Emma M, et al. : Susceptibility of newborn rats to 3-ethylphenol and 4-ethylphenol compared with that in young rats. *Congenit Anom Kyoto* (in press)
4. 高橋美加, 江馬 眞, 他 : OECD 化学物質対策の動向 (第 8 報) - 第 16 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2003 年パリ). *化学生物総合管理学会誌*(印刷中)
5. 松本真理子, 江馬 眞, 他 : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 18 回初期評価会議までの概要. *化学生物総合管理学会誌*(印刷中)
6. Emma M, et al. : Reproductive and developmental toxicity of organotin compounds. Golub MS, Ed. *Metals, Fertility, and*

- Reproductive Toxicity, CRC Press, Boca Raton, 2006, pp. 23-64.
7. 林 昌洋: 虎の門病院「妊娠と薬相談外来」. 薬事 48(2): 217-225, 2006.
 8. 村島温子: 外来カウンセリングの実際—妊娠と薬情報センター事業について—. 月刊薬事 48: 79-83, 2006.
 9. Yamaguchi K, Murashima A, et al.: Herpes simplex virus 2 (HSV-2)-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a pregnant patient. *Obstet Gynecology* 105: 1241-1244, 2005.
 10. 林 昌洋: 妊娠と薬相談外来. *ファルマシア*, 41(12), 1141-1143, 2005.
 11. Hisano M, Kitagawa M, Murashima A, et al.: An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 23: 1-3, 2005.
 12. 林 昌洋: 妊婦に対する抗菌薬投与の注意点. *Medical Practice* 22(12): 2135-2142, 2005.
 13. Hayashi M, Ema M, et al.: In silico assessment of chemical mutagenesis in comparison with results of Salmonella microsome assay on 909 chemicals. *Mutat Res* 588: 129-135, 2005.
 14. 小島真奈、濱田洋実: 合併症妊娠「血液疾患合併妊娠」(特大号「産科診療マニュアル—産科異常への対応—」). *産科と婦人科* 72(11): 1531-1535, 2005.
 15. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al.: Elevated susceptibility of newborn as compared with young rats to 2-tert-butylphenol and 2,4-di-tert-butyl phenol toxicity. *Congenit Anom Kyoto* 45, 146-153, 2005.
 16. Hasegawa R, Ema M, et al.: Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals. *Congenit Anom Kyoto* 45, 137-145, 2005.
 17. 松本真理子、江馬 眞、他: OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第20回初期評価会議概要. *化学生物総合管理学会誌* 1, 445-453, 2005.
 18. 高橋美加、江馬 眞、他: OECD 化学物質対策の動向(第7報)—第15回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議(2002年ボストン). *衛研報告* 123, 46-52, 2005.
 19. 松本真理子、江馬 眞、他: OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第19回初期評価会議概要. *化学生物総合管理学会誌* 1, 280-288, 2005.
 20. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al.: Susceptibility of new born rats to the hepatotoxicity of 1,3-dibromopropane and 1,1,2,2-tetrabromoethane, compared with young rats. *J. Toxicol. Sci.* 30, 29-42, 2005.
 21. 荒田尚子、村島温子、他: 妊娠初期のチアマゾール(MMI)暴露との関連が疑われる先天性奇形3例の報告. *日本内分泌学会雑誌* 81(Suppl.): 37-40, 2005.
 22. 村島温子: 資質や病歴などで「自分が子どもを産めるか」と不安を持つ女性への対応とサポート. 母と子の健康教育(中林正雄、安達知子監修). *ライフサイエンスセンター*, 2005.
 23. Nakagawa S, Murashima A, et al.: Successful pregnancy, achieved by ovulation induction using a human menopausal gonadotropin low-dose step-up protocol in an infertile patient with Kallmann's syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 31(2):140-3, 2005.
 24. 小島真奈、濱田洋実: 妊娠と特発性血小板減少性紫斑病(ITP). *日本醫事新報* 4251: 7-13, 2005.
 25. 村島温子: 内科合併症の産褥ケア 膠原病合併妊娠. *産婦人科の実際* 54: 2045-2053, 2005.

26. 村島温子: リプロダクティブエイジのための母性内科. からだの科学増刊(荒木葉子編) pp. 47-50 日本評論社, 2005.
27. Emma M, et al. : Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. Food Chem Toxicol 43, 325-331, 2005.
28. 村島温子: わが国の女性専門外来とその現状. 産婦人科治療 90 : 426-429, 2005.
29. 高橋美加、江馬 眞、他 : OECD 化学物質対策の動向 (第 6 報) - 第 14 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2002 年パリ). 化学生物総合管理学会誌、1, 46-55, 2005.
2. 学会発表
1. 江馬 眞 : OECD 発生神経毒性試験ガイドラインについて. 第 17 回神経行動毒性研究会、2005.東京.
2. 江馬 眞、藤井咲子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一 : 有機スズ化合物の生殖発生毒性: ジブチルスズのマウスにおける胚致死作用. 第 8 回環境ホルモン学会研究会、2005.東京.
3. Emma M, Kimura E, Hirose A, Kamata E : Reproductive and developmental toxicity screening test of 1,3-di-o-tolylguanidine in rats. EUROTOX 2005.ポーランド.
4. Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Takahashi M, Kamata E, Emma M : Susceptibility of new born rats to six chemicals, compared with young rats. EUROTOX 2005.ポーランド.
5. Hirose A, Aisaki H, Hara H, Takahashi M, Igarashi K, Kanno J, Emma M : DNA micro-array analysis of gene expressions in mice uterus exposed to dibutyltin dichloride during implantatio.
- The 25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2005).Toronto.
6. 江馬 眞、福西克弘、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一 : 紫外線吸収剤 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phenyl)-5-chlorobenzotriazole のラットにおける発生毒性. 第 32 回日本トキシコロジー学会学術年会、2005.東京.
7. 平田睦子、楠岡 修、西村信雄、和田肇、緒方英博、福田苗美、伊藤義彦、鎌田栄一、江馬 眞、長谷川隆一 : 化学物質に対する新生児の感受性に関する研究: 1,3-ジブプロモプロパン及び 1,1,2,2-テトラプロモエタン. 第 32 回日本トキシコロジー学会学術年会、2005.東京.
8. 江馬 眞、原 洋明、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一 : ブタノールのラットにおける発生毒性の検討. 第 45 回日本先天異常学会学術集会、2005.東京.
9. 江馬 眞 : OECD 神経発生毒性試験ガイドライン 426 (ドラフト) の進捗状況. 第 45 回日本先天異常学会学術集会 BT シンポジウム、2005.東京.
10. Emma M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E : Developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2005.New Orleans.
11. Tahara M, Kubota R, Nakazawa H, Hirose A, Emma M, Tokunaga H, Nishimura T : Evaluation for the additive toxic influence of organo-phosphorus pesticides The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2005. New

Orleans.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
分担研究報告書

薬剤の添付文書の改善すべき問題点

分担研究者 三橋 直樹 順天堂大学医学部 産婦人科・教授

研究要旨

薬剤の添付文書はその使用法や安全性を確認するため先ず第一に参考にされる文献であるが、必ずしも十分な情報を提供しているとは言い難いのが現状である。特に、妊娠中の婦人への投与についての項目では提供されている情報に問題がある薬品が少なからず存在する。今回は添付文書の問題点を指摘することで、医薬品の一般的なリスク評価のあるべき方向性を提言する。

A. 研究目的

本研究は医薬品の妊産婦あるいは授乳婦での安全性についての当該医薬品の添付文書での記載の問題点を検討することを目的とする。特に臨床医の立場から、現在の添付文書の問題を指摘することを目的とする。

B. 研究方法

幾つかの薬剤の添付文書について検討し、妊産婦あるいは授乳婦の記載に問題のある表現を選択し、その問題点を洗い出した。また変更の必要な添付文書について、可能なものについてはその方向性を指摘した。

C. 研究結果

1. 妊産婦の使用する薬剤のリスク表現

妊産婦の使用する薬剤についてのリスクの表現は、多くの場合妊娠していることが既に判っている場合に薬剤の使用の可否を検討することを前提に記載されている。我が国の薬剤添付文書も基本的にこの姿勢で記載されている。そのために薬剤の持つリスクを正確に表現するというあるべき姿からかなり逸脱した説明になっている薬剤が存在する。薬剤のリス

クが仮に数値で表現できるとして10ある場合、このリスクを15と表現すれば過大な評価であり、これを5と表現すれば過小評価となる。薬剤の安全性を考える場合、このリスクの過小評価を避けたいという傾向がある。以下にいくつかの例をあげて具体的に説明する。

①リスク評価が正確になされている薬剤
薬剤添付文書で妊産婦のリスクがほぼ正確に記載されている薬剤は、抗てんかん薬および抗甲状腺薬である。この薬剤の特徴は、既によく知られた胎児に対する危険性があり、かつ妊娠中もこの薬剤を中止することができない薬剤である。これらの薬剤の添付文書をみると、薬剤を使用した場合の胎児の催奇性のリスクについてほぼ正確に、記載されており、医師および患者はこの記載をもとに妊娠の可否を考えることができる。

②リスク評価が過小な薬剤
幾つかの男性ホルモン製剤についてはリスクをもう少し大きく表現すべきものがある。しかし、その他にはリスクを過小に評価しているものは少ない。

③リスク評価が過大な薬剤
我が国の薬剤添付文書で最も改めなければならぬのは、このリスクを過大に評

価している薬剤が多いことである。そのような薬剤にはいくつかの特徴があり、なぜそのような評価がなされたかが推定できる。

まず、通常は妊娠中に使用することが考えられない薬剤である。例えば排卵誘発剤である HMG などは妊婦に使用することは禁忌とされているが、実際に妊婦に使用しても無駄になるだけで、おそらく危険はないと考えられる。Gn-RH アゴニストなど妊娠中に使用される可能性が理論的には考えられない薬剤のリスクの評価は極端に過大になされている傾向がある。

ついで多いものは、類薬により安全と思われる薬剤があるために、リスク評価が過大になったと思われる薬剤である。たとえば抗菌薬のキノロン系薬剤は妊娠中は禁忌とされているが、ペニシリンやセフェムなど妊娠中の使用が安全な抗菌薬があることが過大なリスク評価の遠因であろう。

リスクが過大に評価されている薬剤のもう一つの特徴は、比較的新しい薬剤で、当然であるがその薬剤の承認の時点では妊婦への使用の安全性のデータが動物実験以外に無かった薬剤である。例えば臓器移植の後で使用される免疫抑制剤などはおそらくこの理由で禁忌にされているものと推定されるが、その後の使用状況を考えれば、少なくとも禁忌はリスクをかなり過大に評価していると考えられる。

2. リスクを過大に評価することの問題点

安全性については多少大げさでもよいという考えもあるが、薬剤についてはリスクの評価は正確にするべきである。リスクを過大に評価すると、以下の問題が起こる。

① 必要のない妊娠中絶

妊娠初期に妊娠していることに気づかず薬剤を使用してしまうことは、しばしば経験される。実際に産科の外来では妊娠に気づかず風邪薬を使用したが大丈夫か

などの相談が多い。そのなかで薬剤によっては妊娠中絶が選択されてしまうこともありうることである。例えば Gn-RH アゴニストの酢酸ブセレリンは子宮内膜症や子宮筋腫の治療薬で、妊娠中に使用することは考えられず、そのために禁忌になっているが、実際は妊娠に気づかず使用されたり、また使用中に妊娠することも少数であるが存在する。メーカーの非公式なデータでは、そのような妊娠例が約 80 例あり、そのうち 40 例は妊娠を継続し特別な異常のない児を分娩したが、40 例は妊娠中絶を選択した。もちろん Gn-RH のリスクについては判らない部分も多いが、妊娠中絶するほど大きなリスクがあるとは考えられない。この薬剤に限らず、リスクの評価が過大なため、不必要な妊娠中絶が行われていることは大きな問題であり、リスク分類を考えるうえで十分に考慮すべき事項である。

② 妊娠を控えてしまう

慢性疾患の治療を行っている患者の場合、多くの場合は妊娠しても治療中の薬剤は継続する必要がある。このときに使用している薬剤のリスクが大きく記載されていると、妊娠を控えてしまうことがしばしば経験される。腎臓移植後の患者や潰瘍性大腸炎などの疾患で問題がある。

③ 必要な薬剤を使用しない

薬剤についての様々な情報が簡単に手に入るため、患者が勝手に薬剤の使用を中止してしまうことがある。どのような薬剤でも起こることであるが、特に向精神薬などでその傾向がある。

3. 薬剤の催奇性は実際にはどの程度か

報告者は 15 年間先天異常調査会に所属しているが、そこで報告される異常のうち、奇形に関するものは通常考えられているより少ない。しかもそのほとんどが抗てんかん薬および抗甲状腺薬によるものである。平均すると抗てんかん薬によるものが年間 10 例、抗甲状腺薬による

るものが年間5例程度である。その他の薬剤の報告は極めて少なく、15年間で5FU系の抗癌剤による多発奇形が1例である。報告されるものが実際の一部にすぎないとしても、薬剤による催奇性は非常に少ないものと思われる。仮に報告が10%と仮定すると実際の数値は年間150例である。

自検例、つまり報告者が勤務する施設での薬剤による奇形は、3例である。原因薬剤は抗てんかん薬、抗甲状腺薬、経口糖尿病薬がそれぞれ1例である。報告者の勤務する施設での分娩数が推定で1万5千例になることを考えると、薬剤による奇形の発生率はかなり少ないと推定される。

一般的な推定でも薬剤、放射線、感染など原因のはっきり特定できる先天異常は0.02ないし0.2%とされており、薬剤による奇形は通常認識されているより少ないと思われる。

4. 本間に問題のある薬剤は何か

薬剤のリスクが過大に評価され、不要と思われる妊娠中絶が行われていることが問題であるが、では万一妊娠中に使用した場合本間に問題となる薬剤をリストアップした。

中絶も考慮する薬剤

チガソン（エトレチナート）

ホンバン

男性ホルモンおよびその類似体

シンメトレル

ドミン

レベトール

大部分の抗癌剤

危険が明らかな薬剤

抗菌薬

クロランフェニコール

テトラサイクリン

ストレプトマイシン

カナマイシン

抗真菌薬

グリセオフルビン

フルコナゾール

抗寄生虫薬

キニーネ

エスカゾール

抗リウマチ薬

シオゾール

メタルカプターゼ

経口糖尿病薬の大部分

高脂血症治療薬

スタチン系薬剤

抗血栓薬

ワーファリン

降圧剤

ACE阻害剤

アンギオテンシン受容体阻害剤

抗甲状腺薬

抗てんかん薬

D. 考察

妊娠中の薬剤の使用について、一部の薬剤について添付文書の検討を行った。妊娠中のリスクについて過大にあるいは過少に評価されている薬剤がある。リスクを過小に評価することは、安全性の点で問題と考えられるが、実際に臨床で問題なのはリスクを過大に評価している場合である。リスクが大げさに書かれているため必要な薬剤を使用しなかったり、適切に薬剤を使用すれば妊娠できるのをあきらめたり、また極端な例では薬剤使用を理由とした妊娠中絶が行われている。

薬剤の添付文書は薬剤を使用する医師および患者がまず最初に参考にする文献であり、この記載を正確にすることが必要である。妊娠中の薬剤使用には必ずある程度のリスクがあるが、そのリスクの表現は過大であっても過小であってもならない。

E. 結論

妊娠中の薬剤の使用について、現在の添付文書の記載には問題が多い。薬剤のリスク情報を伝えるには添付文書以外にも書物、相談窓口など様々なものがある

が、広く配布されており、その影響力の大きさを考慮すると、この添付文書の記載を正確なものにしていくことが是非必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
分担研究報告書

市販薬の生殖発生毒性試験のエンドポイントの整理

分担研究者 江馬 眞 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室・室長

研究要旨

米国及び日本で市販されている薬剤の内、FDAにより妊娠カテゴリーC（危険性を否定することができない）に分類されている9種類の医薬品に関する文書を医師用卓上参考書（PDR, Physician's Desk Reference）から抽出し、生殖発生毒性試験に関する記載を精査した。FDA Pregnancy Category Cとされている9例の医薬品の内、催奇形性が認められた薬剤は4例、胚／胎児／新生児死亡が認められた薬剤は4例、明らかな影響が認められなかった薬剤は1例であった。

A. 研究目的

妊娠中の薬物療法では、妊娠が疾患に及ぼす影響、妊娠期の薬物体内動態の変化等に配慮した上で、胎児に悪影響を及ぼさない薬物を選択する必要がある。一方で、胎児への影響を懸念するために、必要な処方控えらることによる母児の不利益は避けなければならない。そのためには、薬物の催奇形性情報を適正に評価し、治療上の必要性を満たし催奇形の危険度が低い薬物を使用する必要がある。しかし、現在の我が国の添付文書では、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」等の記載とその理由が示されているものの、妊娠中のどの時期においてリスクがあるのかという情報や、類似薬とのリスク・ベネフィットの比較評価や疫学調査結果などの情報がなく情報提供媒体として十分ではない。さらに、添付文書以外の情報媒体を見ても、薬物の催奇形性情報を適正に評価し、治療上の必要性和催奇形性の危険度との関係から

解説している情報媒体は一部の薬剤に関して存在するのみであり、薬物治療全般に対応するものは残念ながらない。

本研究では、妊産婦・授乳婦に使用される医薬品の臨床及び非臨床データから催奇形性のリスクを評価する際の基準を検討するとともに、その検討結果と諸外国の薬剤胎児危険度分類基準を参考に、医薬品の添付文書における記載等の情報提供の指針ともなり得る、より一般的かつ詳細な日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立を目指す。また、一般に、妊産婦・授乳婦に対する薬物治療においては、対象疾患の治療に用いられる種々の医薬品の中から妊娠時期別の催奇形性のリスクと有効性を比較した上で選択することが重要となるが、薬剤胎児危険度分類基準の考え方を整理する必要がある。本分担研究においては、米国ですでに市販されており、FDAにより妊娠カテゴリーC（危険性を否定することができない）に分類されている医薬品の米国での文書を医師用卓上参考書（PDR, Physician's Desk Reference）から抽出し、動物実験に関する記載について整理し、カテゴリーCに

分類された生殖発生毒性試験のエンドポイントを調査した。

B. 研究方法

米国及び日本で市販されている医薬品の内、FDA による妊娠カテゴリーC（危険性を否定することができない）に分類されている9種類の医薬品に関する記載を医師用卓上参考書（PDR, Physician's Desk Reference）から入手し、生殖発生毒性試験に関する記載を精査した。

C. 研究結果

抗ウイルス・HIV 逆転写酵素阻害剤

製品名：RETROVIR（レトロビル）

和名：ジドブジン

欧文名：zidovudine

剤形／用法：カプセル／経口投与

ラット、ウサギへの経口投与（0-500mg/kg/day）で催奇形性は認められなかったが、ラットの150 mg/kg/day または 450 mg/kg/day、ウサギの 500 mg/kg/day の投与で胚致死が増加した。ヒト半量投与後の血漿ピーク濃度は、ラットで 66-226 倍、ウサギで 12-87 倍であった。3000 mg/kg/day を用いたラット催奇形試験では、奇形胎児の頻度が増加したが、600 mg/kg/day 以下の投与では催奇形性が認められなかった。ヒト 1/6 量投与の血漿ピーク濃度はヒトの 350 倍であった。そのほか、経胎盤発がん試験報告がある。

抗ウイルス・HIV 逆転写酵素阻害剤

製品名：EPIVIR（エピビル）

和名：ラミブジン

欧文名：lamivudine

剤形／用法：錠剤／経口投与

ラット（4000 mg/kg/day）およびウサギ（1000 mg/kg/day）の経口投与で催奇形性は認められなかった。血漿レベルはヒトの約 35 倍であった。ウサギにヒトと同じ暴露レベルで投与した結果、早期胚死亡が認められた。また、ラットおよ

びウサギで胎盤、胎児移行がみられた。

抗ウイルス・HIV 逆転写酵素阻害剤

製品名：ZIAGEN（ザイアジェン）

和名：硫酸アバカビル

欧文名：abacavir sulfate

剤形／用法：錠剤／経口投与

ラットの試験（AUC でヒト適用量の 35 倍）で、全身浮腫、骨格奇形、低胎児体重、頭臀長短縮が認められた。上記の半分の用量の試験では、胚吸収、死産、低胎児体重、低出生児体重がみられた。ウサギの試験（AUC でヒト適用量の 8.5 倍）では、発生毒性は認められなかった。ラットで、胎盤・胎児移行も認められた。

抗インフルエンザウイルス剤

製品名：RELENZA（リレンザ）

和名：ザナミビル水和物

欧文名：zanamivir hydrate

剤形／用法：原末／吸入

ラット及びウサギの iv 投与（1 mg/kg、9 mg/kg、または 90 mg/kg/day）では、血中濃度が上がらないため母体毒性および発生毒性がみられなかった。ラットの妊娠 7-17 日に 1 日 3 回、1 mg/kg、9 mg/kg、または 80 mg/kg を皮下投与した結果、胎児の小異常・変異の頻度が増加がみられたが、それぞれの変化の頻度は背景データ内であった。80 mg/kg の投与で、AUC はヒト適用量の 1000 倍以上であった。本薬剤はラット、ウサギで胎盤を通過した。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤

製品名：PAXIL（パキシル）

和名：塩酸パロキセチン水和物

欧文名：paroxetine hydrochloride hydrate

剤形／用法：錠剤／経口投与

器官形成期投与試験で、ラット（50 mg/kg/day：ヒトの最大推奨量の 9.7 倍）およびウサギ（6 mg/kg/day：2.2 倍）に催奇形性は認められなかった。周

産期・授乳期投与試験では、ラット（1 mg/kg/day：0.19 倍）で新生児の死亡が認められた。

ベンズイミダゾール系駆虫剤

製品名：Alvenza

和名：アルベンダゾール

欧文名：albendazole

剤形／用法：錠剤／経口投与

ラットの妊娠 6-15 日に 10、30 mg/kg/day (mg/m²: ヒトの推奨量の 0.10、0.32 倍) で投与した結果、embryotoxicity 及び骨格奇形がみられた。

ウサギの妊娠 7-19 日に 30 mg/kg/day (mg/m²: ヒトの推奨量の 0.6 倍) で投与した結果、embryotoxicity、骨格奇形および母体の死亡 (33%) がみられた。

マウスの妊娠 6-15 日の 30 mg/kg/day (mg/m²: ヒトの推奨量の 0.16 倍) の投与では催奇形性が認められなかった。

5-HT_{1B/1D} 受容体作動型片頭痛治療薬

製品名：MITREX

和名：スマトリプタン

欧文名：sumatriptan

剤形／用法：錠剤／経口投与、注射液／皮下注、点鼻液／鼻腔内投与

ウサギにヒトの最大推奨皮下投与量とほぼ同量 (mg/m² basis) 投与した結果、胚致死作用が認められた。

長時間作動型気管支拡張 β₂ 刺激剤

製品名：SEREVENT (セレベント)

和名：キシナホ酸サルメテロール

欧文名：salmeterol xinafoate

剤形／用法：原末／吸入

ラットへの 2 mg/kg/day の投与 (ヒトの吸入量 mg/m² の 160 倍) では催奇形性が認められなかった。

ウサギ (Dutch) への 1 mg/kg 以上の経口投与 (AUC でヒトの吸入量の 50 倍) では、開眼、口蓋裂、胸骨癒合、肢・掌の彎曲、前頭骨化骨遅延が認められたが、

NW ウサギでは 10 mg/kg の経口投与で前頭骨化骨遅延だけがみられた。

本薬剤は、マウス、ラットで胎盤を通過した。

副腎皮質ホルモン

製品名：FLUNAZE (フルナーゼ)

和名：プロピオン酸フルチカゾン

欧文名：fluticasone propionate

剤形／用法：点鼻液／鼻腔に噴霧

マウスへの皮下投与 (45 μg/kg/day)

およびラットへの皮下投与 (100 μg/kg/day) で臍帯ヘルニア、口蓋裂、

頭蓋骨化骨遅延、成長遅延がみられた (μg/m² basis: ヒト最大推奨適用量の 4 倍)。

ウサギへの 4 μg/kg/day の皮下投与 (μg/m² basis: ヒト最大推奨適用量以下)

では口蓋裂、低胎児体重がみられた。しかし経口投与で low bioavailability のため、300 μg/kg/day (μg/m² basis: ヒト最大推奨適用量の 25 倍) の経口投与では催奇形性が認められなかった。

ラットへの 100 μg/kg/day の経口投与 (μg/m² basis: ヒト最大推奨適用量の 4 倍) およびウサギへの 300 μg/kg/day

の経口投与 (μg/m² basis: ヒト最大推奨適用量の 25 倍) で胎盤を通過した。

D. 考察

現在の新薬申請時には生殖発生毒性試験の実施が義務付けられており、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母胎機能に関する試験、胚・胎児発生への影響に関する試験が実施され、個体発生のあるゆる時期に薬物を投与して、生殖発生に対する影響が調べられている。FDA による妊娠カテゴリー C に分類される医薬品の動物実験の結果については、「催奇形性または胚／胎児致死作用が証明されている」と規定されている。今回調査した 9 例の妊娠カテゴリー C とされている医薬品では、催奇形性が認められた医薬品は 4 例、胚／胎児／新生児死亡が認めら

れた薬剤は4例、明らかな影響が認められなかった薬剤は1例であった。催奇形性、胚／胎児致死作用等の発生毒性については、母体毒性との関係、すなわち、母体毒性の発現量より低用量で発生毒性が認められるか、または、母体毒性発現量でしか発生毒性が発現しないかが、重要である。しかしながら、医師用卓上参考書からは母体毒性に関する記載は1例の医薬品を除いて見当たらなかった。また、詳しい奇形の型、前期胚吸収・後期胚吸収・胎児死亡等の胚／胎児致死に関する情報が見当たらなかった。これらの詳細な情報により、妊娠中のどの時期においてリスクがあるのかということに関する目安が得られると思われる。今後更に例数を追加して解析を進める予定である。

E. 結論

FDA Pregnancy Category C とされている9例の医薬品の内、催奇形性が認められた医薬品は4例、胚／胎児／新生児死亡が認められた薬剤は4例、明らかな影響が認められなかった薬剤は1例であった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ema M, et al. : Reproductive and developmental toxicity screening test of basic rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol* (in press)
2. Ema M, et al. : Evaluation of Developmental Toxicity of Ultraviolet Absorber 2-(3',5'-Di-*tert*-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in Rat. *Drug Chem Toxicol* (in press)
3. Takahashi M, Ema M, et al. : Susceptibility of newborn rats to 3-ethylphenol and 4-ethylphenol compared with that of young rats. *Congenital Anom Kyoto*, 46, 26-33, 2006.
4. 高橋美加、江馬 眞、他：OECD 化学物質対策の動向（第8報）－第16回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2003年パリ）、化学生物総合管理学会誌(印刷中)。
5. 松本真理子、江馬 眞、他：OECD 高生産量化学物質点検プログラム：第18回初期評価会議までの概要、化学生物総合管理学会誌(印刷中)。
6. Ema M, et al. : Reproductive and developmental toxicity of organotin compounds. Golub MS, Ed. *Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity*, CRC Press, Boca Raton, 23-64, 2006.
7. Hayashi M, Ema M, et al. : In silico assessment of chemical mutagenesis in comparison with results of Salmonella microsome assay on 909 chemicals. *Mutat Res*, 588, 129-135, 2005.
8. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al. : Elevated susceptibility of newborn as compared with young rats to 2-*tert*-butylphenol and 2,4-di-*tert*-butyl phenol toxicity. *Congenit Anom Kyoto*, 45, 146-153, 2005.
9. Hasegawa R, Ema M, et al. : Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals. *Congenit Anom Kyoto*, 45, 137-145, 2005.
10. 松本真理子、江馬 眞、他：OECD 高生産量化学物質点検プログラム：第20回初期評価会議概要、化学生物総合管理学会誌 1, 445-453, 2005.
11. 高橋美加、江馬 眞、他：OECD 化学物質対策の動向（第7報）－第15回

- OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2002 年ボストン)、衛研報告、123、46-52, 2005.
12. 松本真理子、江馬 眞、他: OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 19 回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌 1, 280-288, 2005.
 13. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al. : Susceptibility of new born rats to the hepatotoxicity of 1,3-dibromopropane and 1,1,2,2-tetrabromoethane, compared with young rats. J. Toxicol. Sci, 30, 29-42, 2005.
 14. Ema M, et al. : Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. Food Chem Toxicol, 43, 325-331, 2005.
 15. 高橋美加、江馬 眞、他: OECD 化学物質対策の動向 (第6報) - 第14回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2002 年パリ)、化学生物総合管理学会誌、1、46-55, 2005.
2. 学会発表
1. 江馬 眞: OECD 発生神経毒性試験ガイドラインについて、第 17 回神経行動毒性研究会、2005. 東京.
 2. 江馬 眞、藤井咲子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、有機スズ化合物の生殖発生毒性: ジブチルスズのマウスにおける胚致死作用、第 7 回環境ホルモン学会研究会、2005. 東京.
 3. Ema M, Kimura E, Hirose A, Kamata E. Reproductive and developmental toxicity screening test of 1,3-di-o-tolylguanidine in rats. EUROTOX 2005. ポーランド.
 4. Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Takahashi M, Kamata E, Ema M. Susceptibility of new born rats to six chemicals, compared with young rats. EUROTOX 2005. ポーランド.
 5. Hirose A, Aisaki H, Hara H, Takahashi M, Igarashi K, Kanno J, Ema M. DNA micro-array analysis of gene expressions in mice uterus exposed to dibutyltin dichloride during implantatio. The 25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2005). Tronto.
 6. 江馬 眞、福西克弘、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、紫外線吸収剤 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole のラットにおける発生毒性、第 32 回日本トキシコロジー学会学術年会、2005. 東京.
 7. 平田睦子、楠岡 修、西村信雄、和田肇、緒方英博、福田苗美、伊藤義彦、鎌田栄一、江馬 眞、長谷川隆一、化学物質に対する新生児の感受性に関する研究: 1,3-ジブプロモプロパン及び 1,1,2,2-テトラブプロモエタン、第 32 回日本トキシコロジー学会学術年会、2005. 東京.
 8. 江馬 眞、原 洋明、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、ブタノールのラットにおける発生毒性の検討、第 45 回日本先天異常学会学術集会、2005. 東京.
 9. 江馬 眞、OECD 神経発生毒性試験ガイドライン 426 (ドラフト) の進捗状況、第 45 回日本先天異常学会学術集会 BT シンポジウム、2005. 東京.
 10. Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2005. New Orleans.
 11. Tahara M, Kubota R, Nakazawa H,