

200735004B

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-一般-026)

平成17年度～19年度 総合研究報告書

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
婦人周産期医学 教授

平成20 (2008) 年 3月

目 次

I. 総合研究報告書	
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	----- 1
吉川 裕之	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 18
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 22
IV. 資 料	----- 293
妊娠とくすり ―リスク分類の現状と新たな展開― 講演発表会 講演要旨集	

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

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 教授

研究要旨

妊婦への投与に関するわが国の現状の医薬品添付文書の記載内容と、FDA 分類やオーストラリア分類は必ずしも一致しておらず、また例えば免疫抑制剤や降圧薬などについてはわが国の産科臨床現場との乖離がある。しかしながら、わが国の医薬品添付文書のみならず FDA 分類についても、必ずしもそのカテゴリー分類が動物実験結果を論理的に反映しているものではなく、日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立のためには、今回明らかとなった妊娠している女性及び妊娠している可能性のある女性における OTC 及び医療用医薬品の使用実態をふまえて、これらについてさらに研究を遂行する必要がある。

以上の結果から、新たな分類の構築が必要であると結論された。過去のヒトにおける研究結果（Study）、ヒトにおける過去の臨床経験（Experience）動物実験データ（Animal experiment）をそれぞれ別に分類・明示し、その結果としてリスクのグレーディングを行い、さらに臨床的対応の原則的指針を示した新しい分類として SEA 分類を構築、提唱した。さらにこの試案の妥当性と有用性、問題点を明らかにした。

本分類は、従来の FDA 分類やオーストラリア分類の欠点を克服するものであり、また各リスクグレードに対応する臨床的な指針が示されている点で、臨床的に有用性が高いと考えられた。ただし、未だ解決すべき問題も多くあり、これらについては今後さらに十分な議論を重ねていく必要がある。

分担研究者

江馬 眞・国立医薬品食品衛生研究所
室長
三橋 直樹・順天堂大学医学部附属
静岡病院 教授
生水真紀夫・千葉大学大学院医学研究院
教授（H18-19 年度）
北川 浩明・虎の門病院 部長
村島 温子・国立成育医療センター 医長
濱田 洋実・筑波大学大学院 准教授
林 昌洋・虎の門病院 部長
佐藤 信範・千葉大学大学院 准教授

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。

これらの目的を達成するために、以下の1〜4の目的で研究を行った上で、最終年度には、本研究の最終的な目的である日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立のために11を目的とした研究を遂行した。

1. 妊婦への投与に関するわが国の医薬品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、
2. 臓器移植後妊娠において使用される医薬品、特に免疫抑制剤の現況を知ること、ならびにそれらの免疫抑制剤に関する、わが国の医薬品添付文書の記載、FDA 分類、オーストラリア分類を比較し、問題点を明らかにすること、
3. 妊娠中の投与の有効性が示唆されているもののわが国においては投与禁忌とされている降圧薬の使用について、現場の産科医師がどのように考えているのかを明らかにすること、
4. 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 に分類されている医薬品の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、
5. 近年重要性が増している OTC について、妊娠している女性及び妊娠している可能性のある女性の使用実態を明らかにすること、
6. 妊娠している女性及び妊娠している可能性のある女性に対する医療用医薬品の使

用のエビデンスを得るために、妊娠時に使用される医薬品の実態を明らかにすること、

7. 国立成育医療センター内の妊娠と薬情報センターの相談事例の現況を明らかにすること。
8. 一般産婦人科病院で妊娠中に使用された医薬品の実態調査を実施し、得られた症例について解析を行うことで、妊娠中に使用された薬剤の安全性を検討すること。
9. 妊娠中に使用される薬剤の安全性情報はどのような表現が好ましいのかを検討し、改善すべき事項を提言すること。
10. 昨年度までの研究の継続研究として、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。
11. これまでの研究をふまえた新しい日本版薬剤胎児危険度分類基準の分類試案 (SEA 分類) を提唱すること。その上で、SEA 分類への個別医薬品の情報適合性を検討し問題点を抽出すること。

B. 研究方法

目的1〜11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. わが国で発売されている薬剤のうち、両分類ともに分類が示されていたすべての薬剤について、わが国の医薬品添付文書の記載を分類した上で、両分類との一致度を検討した。
2. 筑波大学附属病院産婦人科における臓器移植後妊娠の症例を解析するとともに、臓器移植後妊娠の現況を確認した。
3. 全国の大学医学部附属病院および日本産婦人科学会周産期登録施設のうち、2007年現在分娩を実際に取り扱っている208施設を対象として、妊娠高血圧症の治療薬についての医師の意識に関するアンケート調査を実施した。
4. 米国及びわが国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 に分類されている9種類24例の医薬品に関する

- 記載を医師用卓上参考書（PDR, Physician's Desk Reference）及び Catalog of Teratogenic Agents から入手し、生殖発生毒性試験に関する記載を精査した。
5. 聖路加国際病院にて開設されている妊娠と薬相談クリニックを2001年5月～2006年3月に受診した患者を対象に、これら患者の服用 OTC を薬効ごとに分類し、妊婦・胎児に対する影響を添付文書、医学中央雑誌、MEDLINE で検討した。
 6. 国立成育医療センターにおいて2004年度に分娩した女性(1466人)及び出生した児(1537人)を対象とし、児の形態異常の有無と母親の妊娠中の医薬品使用状況に関し薬歴等を基に、後ろ向き調査を実施した。
 7. 2005年10月1日から2006年11月30日の間に「妊娠と薬情報センター」に相談のあった事例333例を対象として、相談時点で妊娠していた群と妊娠していなかった群に分けて、薬剤を使用する原因となった疾患別に集計・解析した。また、2005年10月1日から2007年12月31日までに妊娠と薬情報センターに相談のあった例すべてを対象とし、相談薬剤の分析、妊娠結果の追跡率、適応外に使用される医薬品の実態等を検討した。（倫理面への配慮）対象個人の個人情報保護に努め、匿名化を行うなど個人の人権擁護に十分配慮して施行した。
 8. 医療法人社団カレスアライアンス天使病院において2006年2月から2007年3月に分娩を行った女性及び出生した児を対象とし、薬歴、診療記録等を基に後ろ向きに調査した。（倫理面への配慮）本研究は事前に医療法人社団カレスアライアンス天使病院の倫理委員会の審査を受け、承認された後行った。
 9. 妊娠中の薬剤の安全性について、Briggsの「Drugs in Pregnancy and Lactation」、国内で使用されている一般の薬剤解説書（南江堂、今日の治療薬）、医薬品の添付文書、FDA分類につき、チアマゾール、アンピシリン、レボフロキサシリン、ジアゼパム、シメチジンの表現法を検討し、リスクの表現法としてどのようなものが適切かを検討した。（倫理面への配慮）本研究において、対象となる個人は存在せず、その他にも特段の配慮は不要と考えられた。
 10. 米国及びわが国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に分類されている11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) 及び Catalog of Teratogenic Agents から入手し、生殖発生毒性試験に関する記載を精査した（倫理面への配慮）本研究において、対象となる個人は存在せず、また新規の動物実験も行わず、その他にも特段の配慮は不要と考えられた。
 11. ある医薬品について、過去のヒトにおける研究結果（Study）、ヒトにおける過去の臨床経験（Experience）、動物実験データ（Animal experiment）をそれぞれ別に分類・明示し、その結果としてリスクのグレーディングを行い、さらに臨床的対応の原則的指針に結びつくような新しい分類（SEA分類）を検討した。さらに、SEA分類への情報の適合性を検討する目的で作業班を組織した。調査対象薬物として、合併症を有する妊婦が服薬する確率の高い抗うつ薬、消化性潰瘍治療薬、並びに妊娠と気づかずに服薬することの多い抗ヒスタミン薬、抗菌薬を選択し、検討にあたっては、Drugs in Pregnancy and Lactation 7th、医療用医薬品インタビューフォーム、医中誌WEBの資料に掲載された情報をSEA分類に適合して、分類の有効性、情報の適合性を評価することとした。あわせて、平成18年度の検討から、胎児への影響を催奇形性と胎児毒性とに分けることにより妊婦への使用制限を緩和できる可能性が示された薬剤としての降圧剤について、SEA分類の妥当性を解析した。（倫理面への配慮）本研究において、対象となる個人は存在せず、また新規の動物実験も行わず、その他にも特段の配慮は不要と考えられた。

C. 研究結果

1. データが得られた計 403 薬剤の各分類間の一致度の検討では、わが国の医薬品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 49 薬剤 (12.2%) 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 57 薬剤 (14.1%) であった。したがって、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。
2. 臓器移植後妊娠においては、維持量とはいえ免疫抑制剤の投与は 1st trimester であっても必須であるものの、医薬品添付文書の記載に忠実に従えば、これらの医薬品の多くは妊娠中の投与は禁忌であるため、わが国で臓器移植後の妊娠は不可能になってしまう事実が明らかとなった。
3. 129 施設 (62%) から回答があり、122 施設 (96%) が妊娠中の投与を可能にする方向での添付文書の改訂が必要と回答した。投与開始時期としては、第 2 三半期以降が適切とする回答が 3/4 を占めた。
4. 今回調査した 24 例の医薬品では、催奇形性が認められた薬剤は 7 例、胚/胎児/新生児死亡が認められた薬剤は 11 例、催奇形性が認められなかった薬剤は 4 例、発生毒性の認められなかった薬剤は 4 例であった。また、胎児/新生児体重低下が 6 薬剤、骨化遅延/成長遅延が 2 薬剤で記載されている。交尾率低下、受胎率低下が各 1 薬剤、流産/難産が 2 薬剤で記載されていた。
5. 妊娠と薬相談クリニックを受診した 295 名中、67 名の妊娠女性が OTC を使用した。使用された OTC88 品目のうち、総合感冒薬は 15 品目、解熱鎮痛薬は 12 品目であった。これら 27 品目の OTC のうち 24 品目の OTC に、添付文書で、ヒト・動物で有害事象が起こったという報告のある成分が含まれていた。27 品目の OTC は 40 成分で構成されており、この 40 成分について、母体及び胎児に対する影響に関して文献検索の結果、有害事象が起こった症例、及び有害事象のリスクが上昇したと報告している論文は、40 成分中、8 成分で確認された。残りの 32 成分に関しては、有害事象の起こった症例、及び有害事象のリスクが上昇したと報告している論文は確認されなかった。
6. 52 症例の児 (全出生児の 3.4%) において形態異常が確認された。このうち絶対過敏期 (妊娠 4 週~7 週末) に使用された医薬品はなく、相対過敏期 (妊娠 8 週~11 週末) で 1 症例のみに医薬品の使用が確認された。一方、潜在過敏期 (妊娠 16 週以降) では、49 症例 (94%) に医薬品の使用が確認された。これら児に形態異常が認められた症例に使用された医薬品を日本標準商品番号の薬効分類番号に従い分類した結果、「消化器官用薬」、「抗生物質製剤」の順で使用頻度が高かった。一方、児に形態異常が認められなかった症例は 1485 例で、絶対過敏期で 89 症例、潜在過敏期で 1382 例と 90% 以上の症例に医薬品が使用されていた。また使用頻度の高かった医薬品は、出生児に形態異常が確認された症例と同様に「消化器官用薬」、「抗生物質製剤」の順であった。ファモチジン (FAM)、塩酸メトクロプラミド (MET) 及びピペラシリンナトリウム (PIPC) の 3 医薬品に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.005$)。
7. 「妊娠と薬情報センター」に相談のあった事例のうち、妊娠してからの相談群において、疾患として最も多いのはインフルエンザを含む感冒 (70 例、32%) と精神科疾患およびてんかんなどの精神神経疾患 (70 例、32%) であった。次にアレルギー疾患が 20 例 (8%) と多かった。膀胱炎、白癬、ヘルペスなどの感染症は 13 例であった。つわりと思われる嘔吐、片頭痛が 7 例 (3%) ずつであった。内科的慢性疾患の相談例は 15 例 (6%) であった。疾患別分類は不可能であったが、さまざまな理由で性ホルモン剤を内服したまま妊娠したという事例も多かった。一方、妊娠前の相談で最も多いのは精神神経疾患で 65 例 (74%) であった。次はアレルギー疾患の 7 例 (8%)、膠原病・

高血圧症などの内科的慢性疾患は 10 例 (11%) であった。妊婦はその 67% で医師から勧められて妊娠と薬情報センターを知り、その相談薬剤の分析では薬剤の種類として感冒用薬剤、精神神経薬剤が圧倒的に多かった。82% で妊娠の転帰の追跡ができていた。適応外使用に該当した薬剤は 14 種類で、そのうち、禁忌と考えるものは NSAIDs (末期)、ARB (中期以降)、風疹ワクチンであった。

8. 分娩した女性 130 名及び出生した児 151 名の症例を得ることができた。児に形態異常は確認されなかったものの、妊娠中に薬効分類別では 61 薬効群、商品名別医薬品数では 188 種類の薬剤が使用され、最も医薬品数が多かった薬効分類は「主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの」で 16 種類であった。全症例で妊娠中に何らかの薬剤を少なくとも 1 回は使用していた。
9. Briggs の記載は、文献が明らかにされていること、動物実験の結果が判断に大きく影響していること、歴史の少ない薬剤については判断にかなり主観が入っていること、個々の薬剤の記述が長いことが特徴であった。一般の薬剤解説書や FDA 分類はそれぞれ単独では情報不足であることが明らかとなった。添付文書では「有益性投与」の表現が多かった。
10. 昨年度までと本年度の調査結果とを合わせて、日本で妊婦禁忌となっている 35 種の医薬品について、記載されている生殖発生毒性の型別に集計した。催奇形性が認められた薬剤は 10 例、胚/胎児死亡が認められた薬剤は 17 例、出生児死亡が認められた薬剤は 10 例であった。その他、骨格変異 2 例、骨化遅延 6 例、低胎児体重 10 例、出生児発育遅延 7 例、受胎能低下：雄 2 例・雌 2 例、交尾率低下 3 例、分娩異常(妊娠期間延長を含む)4 例、精巣上体/精巣/精子毒性 5 例という内訳であった。我が国で妊婦禁忌となっているにもかかわらず、6 例の薬剤で動物実験で生殖毒性は観察されていなかった。
11. ヒトにおける研究結果 (Study) については、以下のような分類が適切と考えら

れた。

S0A: ヒトにおける比較対照研究において、催奇形性および胎児毒性が否定されている。

S0B: ヒトにおけるコホート研究・200 例以上の観察研究において、催奇形性および胎児毒性が否定されている。

S1: ヒトにおける研究において、催奇形性もしくは胎児毒性が否定できない。

S2: ヒトにおける研究において、明らかな催奇形性もしくは胎児毒性が認められている、もしくはそれらが強く疑われる。

SX: ヒトにおける適切な対照比較試験、コホート研究、200 例以上の観察研究がない。

(※ ただし、ここでの「研究」は、対照比較試験、コホート研究、200 例以上の観察研究とする。)

ついで、ヒトにおける過去の臨床経験 (Experience) については、以下のような分類が適切と考えられた。

E0: ヒトにおける臨床経験が 20 年以上あり、かつ催奇形性および胎児毒性が認められない。

E1: ヒトにおける臨床経験が 20 年以上あるが、催奇形性もしくは胎児毒性が否定できない。

E2: ヒトにおける臨床経験において、明らかな催奇形性もしくは胎児毒性が認められている、もしくはそれらが強く疑われる。

EX: ヒトにおける臨床経験が 20 年未満、もしくは著しく少ない。

(※ ただし、ここでの「臨床経験」には、複数の症例報告、症例シリーズ研究、200 例未満の観察研究を含む。)

さらに、動物実験データ (Animal experiment) については、以下のような分類が適切と考えられた。

A0: 動物実験において、明らかな催奇形性、胎仔致死作用、その他の有害作用が認められない。

A1: 動物実験において、明らかな催奇形

性もしくは胎仔致死作用は認められないものの、その他の有害作用が認められる。

A2：動物実験において、明らかな催奇形性もしくは胎仔致死作用が認められている。

AX：適切な動物実験データがない。

以上のS、E、Aの分類結果に基づくグレーディングについては、以下のようなものが適切と考えられた。

グレード I : SOA/B・E0・Aany、SOA・EX・Aany、SX・E0・A0、SOB・EX・A0

グレード II : SOA/B・E1・Aany、S1・E0・Aany、SX・E0・A1/2/X、SOB・EX・A1/2/X、SX・E1・A0、S1・EX・A0

グレード III : S1・E1・Aany、SX・E1・A1/2/X、S1・EX・A1/2/X、SX・EX・A0

グレード IV : SX・EX・A1/2/X

グレード V : S2・Eany・Aany、Sany・E2・Aany

そして各グレードの臨床的対応の指針としては以下のようなものが適切と考えられた。

グレード I : 妊娠中および妊娠の可能性のある女性に対する医薬品として第一選択となる。

グレード II : (グレード I と III の中間)

グレード III : 妊娠中および妊娠の可能性のある女性に対する使用が許容される。

グレード IV : (グレード III と V の中間)

グレード V : 代替薬、代替療法が全くない場合以外は、妊娠中および妊娠の可能性のある女性に対する使用は許容されない。

以上の新しいリスク分類をSEA分類と称することとした。

このSEA分類に対する、実在する医薬品情報の適合性を検討したところ、分類への情報の割付は概ね可能であった。しかしながら、S、E、Aのそれぞれの細分類の定義は本当に適切か、という点が最も問題であることが明らかとなった。たとえばヒトにおける過去の臨床経験について「20年」という数字を用いているが、妊娠女性に対す

る使用頻度をどう反映させるか検討する必要がある。また「研究」の定義として、対照比較試験、コホート研究、200例以上の観察研究としているのは適切か、動物実験において催奇形性と胎仔致死作用を同列に扱ってよいのか、その医薬品が投与される妊娠時期をどう考慮するのか等の問題点を抽出することができた。

D. 考察

1. 検討した薬剤の約 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ことから、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、現在の医薬品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。また、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と考えられた。
2. わが国の医薬品添付文書の記載の現状は、臓器移植後妊娠が増加している現実と乖離していると言わざるをえず、わが国のリスク分類を構築する際には、「胎児への危険性あり→しかし投与する以外に方法がなければ許容される」のような、FDA分類カテゴリーDに準じたカテゴリーを設けることを考慮すべきであると考えられた。
3. 今回の調査結果から、カルシウムブロッカーやa-, ab-, b-ブロッカーの多くが妊娠中投与禁忌とされていることについて、妊娠中の投与が可能になるよう変更すべきだとする意見がほとんどを占めている(96%)ことが明らかとなった。これらの禁忌薬について再検討を望む意見は大きいことは、今回のアンケートの回収率が62%と比較的高かったことから伺えた。
4. 催奇形性、胚/胎児致死、低胎児/新生児体重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、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非常に少なかった。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ものの、妊娠カテゴリー分類の結果と動物実験の結果との関連は明確ではなかった。また、我が国において妊婦禁忌にした理由は動物実験結果から明確に出来なかった。今後更に例数を追加して解析を進めることが必要であると考えられた。

5. 実態調査の結果、OTCでは、医師の間診を受けなくても使用できるという背景から、使用したことにより不安をかかえている妊娠女性が多く潜在していると考えられた。しかし、妊娠女性に対するOTCの情報は乏しく、さらに含有成分の医薬品を見ても、その不安を解消できる情報は得ることが難しいのが現状であることから、医療用医薬品だけでなくOTCに関しても、安全性・危険性についての情報の蓄積と、それを効率よく提供できるシステム構築が急務であると考えられた。
6. 本調査により妊婦に対し多種多様な医薬品が使用されている現状を明らかにすることができた。なお、統計学的な有意差が認められた3医薬品は、一般に妊婦へ使用した場合においても胎児へ与える影響は少ないと言われている。また添付文書の“妊婦、産婦、授乳婦等への投与”の項では、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること」と記載されている。一方、米国FDAの胎児危険度分類ではこれら3医薬品ともBに、豪州ADECの胎児危険度分類ではファモチジンがB1、塩酸メトクロプラミドがAに、ピペラシリンナトリウムがB1にそれぞれ分類されている。本研究でのこれらの使用時期はいずれの症例においても妊娠末期で、形態異常を引き起こすことはないと言われている期間であった。さらにこれら医薬品が胎児への有害作用

の頻度を増大するというヒトでのエビデンスは示されていないことを考慮すると、これら3医薬品と有害事象の因果関係を一概に結びつける事はできないものと考えられ、これら3医薬品と形態異常との関連は薄い可能性が示唆された。

7. 妊娠中、妊娠前を問わず精神神経系薬剤の相談が最も多いことがわかった。また、妊娠中の相談例の特徴は感冒やその他の感染症などが目立つことであった。「妊娠と薬情報センター」事業は妊娠中に相談のあった事例に対し、出産後に妊娠結果調査用のハガキを送付し、データ収集を行い、これらを疫学的手法により解析して新しいエビデンスを作って行かなければならない使命も持っている。しかし、それをもっとも必要とする、慢性疾患を持つ女性からの相談の占める比率は妊娠前のほうが大きく、今のままではデータ収集のスピードは非常にゆっくりしたものになる。また、慢性疾患では、妊娠中に薬剤を使用することに関する問題が主治医との信頼関係で完結しており、当センターに問い合わせる率そのものも低いものと思われた。現在の受身の追跡調査だけでは、感冒用薬剤、精神神経薬剤以外のデータはなかなか集まらないものと考えられ、これらの薬剤の中にはその安全性について明らかになっていないものもあり、相談してくるのを待つ受身のデータベース構築ではなく、こちらからデータをとりに行く能動的なデータベース構築が必要と考えられた。相談が多かった感冒用薬剤、精神神経薬剤については近い将来に疫学研究結果を出すことは可能と考えられた。反対に、精神神経薬剤以外の慢性疾患用薬剤の相談数は元々少ない上に、妊娠前の相談が多く、受身のデータベース構築では疫学研究結果を出すまでには相当な時間がかかることが予想された。そのため、慢性疾患に使用する薬剤で、安全性について明らかになっていないものを対象に能動的なデータベースを構築する必要があると考えられた。
8. 妊娠中に薬剤を一切使用せず分娩に至る

ということが極めて少ないという現状が確認された。その中でも特に抗菌薬が多数使用されるということが明らかとなった。この抗菌薬については、妊娠中の抗菌薬の選択にはエビデンスよりも経験が重視されている傾向が確認された。また海外の分類が存在しない薬剤の安全性を評価するためにも、薬剤の妊娠中の使用に関するエビデンスを創出・集積していく必要があると考えられた。

9. 妊娠中に使用される薬剤については、きちんとしたデータに基づいた薬剤の分類が必要で、それに伴うわかりやすい記述法が必要であると考えられた。本邦でも信頼できる新しい分類を構築する重要性が再認識された。
10. 今回調査した 35 例の医薬品でみられた生殖発生毒性の型のうち、奇形（催奇形性）、胚／胎児／新生児死亡、胎児の骨格変異／骨化遅延／低体重、出生児成長遅延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、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。また、親動物の受胎能低下／交尾率低下／分娩異常／精子・精巣毒性等については、親動物における一般毒性との関係、すなわち、一般毒性より低用量で生殖毒性が認められるか、一般毒性発現量でしか生殖毒性が発現しないかを考察することが動物実験データを評価する上で重要であると考えられた。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非常に少なかった。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考えられた。
11. 今回の SEA 分類により、本年度までに本研究が明らかにしてきたわが国の現状における問題点は解決に向かうと考えられる。本分類は、研究結果も臨床経験も同等に重視した分類であり、従来の FDA 分

類やオーストラリア分類の欠点を克服するものである。また、単なるリスクカテゴリーのグレードを示したものではないため、ある医薬品についてリスクカテゴリーが一人歩きする危険性が少なく、根拠がはっきりと医師、薬剤師、さらには患者自身に伝わると考えられる。さらに本分類では、各リスクグレードに対応する臨床的な原則的指針が示されており、従来の添付文書に対してよくなされていた「結局、投与していいのかわからないのかかわからない。」という批判に一定の答えを出すものであるといえる。一方、問題点として、抗ヒスタミン薬を除く全ての薬効群で、比較対照試験が存在するものの症例数が 200 例に届かず、厳格に基準どおりに運用すると「S0」へ分類される薬剤が存在しなくなる恐れが考えられた。この点は、現行の FDA の Pregnancy Category に対する問題点と共通してしまう恐れがあった。催奇形の危険率を抽出し得ないリスクを勘案すると 200 例は最少の症例数と考えられたが、50 例以上 200 例以下の対照群をおいたコホート調査について、存在自体を「E0」と同格とするか、こうした情報と「E0」を合わせて、比較的危険度の低い分類とすることも臨床家の治療選択肢を提示する観点からは検討の余地があることと考えられた。また、催奇形性と胎児毒性を、同様の基準で評価しているが、一過性で可逆的な胎児毒性、あるいは適切な治療により生命の危険が及ばない新生児毒性に関しては、催奇形性とは区別して分類することも検討の余地があると考えられた。これは、その医薬品が投与される妊娠時期をどう考慮するのかにも関係しており、降圧剤のように投与時期ごとの SEA 分類を明示する有用性が示された薬剤もあり、今後検討が必要だろう。ケース・コントロール研究でリスクが示唆され、対照群をおいたコホート研究でリスクが否定されているなど、異なる研究の結果が得られている場合の情報割付のあり方についても検討する必要があると考えられた。動物の生殖発生毒性試験では、高用量でのみ

毒性が認められること、ヒト投与量との比較考慮が必ずしも容易ではないこと(投与量を「/kg」で換算する考え方と、「/m²」で換算する考え方があること)、母動物毒性の評価が臨床と異なる点、動物で生じた毒性のヒトへの外挿の問題を情報割付に反映できるよう検討すべきと考えられた。同一薬効群に関する比較対照試験、臨床経験が異なる化学構造を有する類似の薬物に適応可能かは、慎重であるべきと考えられるが、薬理作用としての胎児毒性の評価には適応可能と考えられた。化学構造と胎児毒性、薬理作用と胎児毒性に関する分類割付指針が必要と考えられた。これらの問題については、今回示した原案をもとに、十分な議論を重ねていかなければならないだろう。

E. 結論

昨年度まで、および本年度の研究結果をふまえて、本研究の最終目的である、従来わが国になかった妊娠女性に投与される医薬品の催奇形性等のリスク分類として、新たにSEA分類を提唱することができた。本分類は、従来のFDA分類やオーストラリア分類の欠点を克服するものであり、また各リスクグレードに対応する臨床的な指針が示されている点で、臨床的に有用性が高いと考えられた。ただし、未だ解決すべき問題も多くあり、これらについては今後さらに十分な議論を重ねてより良い分類にしていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. Hasegawa R, Ema M, et al.: Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals. *Congenit Anom Kyoto*, 45, 137-145, 2005.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 林 昌洋: 妊娠と薬相談外来. *ファルマシア*, 41(12), 1141-1143, 2005.
11. 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.
12. 林 昌洋: 虎の門病院「妊娠と薬相談外来」. *薬事*, 48(2), 217-225, 2006.
13. 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
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

- ユアルー産科異常への対応- J). 産科と婦人科 72(11): 1531-1535, 2005
15. Yamaguchi K, Murashima A, et al.: Herpes simplex virus 2 (HSV-2)-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a pregnant patient. *Obstetrics and Gynecology*. 105: 1241-1244. 2005.
 16. Hisano M, Murashima A, et al.: An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. Dec 23, 1-3, 2005.
 17. 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):140-143, 2005.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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) 47-50 日本評論社 東京 2005.
 21. 荒田尚子, 村島温子, 他: 妊娠初期のチアマゾール (MM I) 曝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 巻 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 神奈川 2005.
 23. 小島真奈, 濱田洋実, 吉川裕之, 他: クリニカルカンファレンス周産期「大動脈炎症候群合併妊娠の三例」日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報 43(4): 429-440, 2006.
 24. 高橋美加, 江馬 眞, 他: OECD 化学物質対策の動向 (第 11 報) - 第 19 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2004 年ベルリン)、国立医薬品食品衛生研究所報告、124: 62-68, 2006.
 25. 松本真理子, 江馬 眞, 他: (2006) OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 2 回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 2, 302-312, 2006
 26. Ema M, et al. Prenatal developmental toxicity study of basic rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol*, 22: 672-678, 2006.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Ema M, et al. Reproductive and developmental toxicity screening test of basic rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol*, 22: 30-36, 2006.
 30. 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*, 29: 215-225, 2006.
 31. 高橋美加, 江馬 眞, 他: OECD 化学物質対策の動向 (第 10 報) - 第 18 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2004 年パリ)、化学生物総合管理学会雑誌, 2: 286-301, 2006.
 32. 高橋美加, 江馬 眞, 他: OECD 化学物質対策の動向 (第 9 報) - 第 17 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2003 年アローナ)、化学生物総合管理学会誌, 2: 163-175, 2006.
 33. 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, 2: 147-162, 2006.
34. 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21回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 2, 135-146, 2006.
 35. 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, 2: 104-134, 2006.
 36. 江馬 眞、: OECDの高生産量化学物質安全性点検プログラムとその手順、化学生物総合管理学会, 2: 83-103, 2006.
 37. Yamaguchi K, Murashima A, et al. Periodic plateletpheresis during pregnancy in a high-risk patient with essential thrombocythemia. *J Clin Apher.* 21(4): 256-259, 2006.
 38. Hisano M, Murashima A, et al. An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 274(3): 171-173, 2006.
 39. 村島温子: 妊娠中の薬物使用に関する情報の提供/収集 「妊娠と薬情報センター」について東京小児科医会報 24(3): 67-69, 2006.
 40. 村島温子: 特集 妊婦・授乳婦と薬物治療 外来カウンセリングの実際 国立成育医療センター「妊娠と薬情報センター」じほう 48(2): 79-83, 2006.
 41. 村島温子: 医薬品安全対策の目指すもの】妊婦とクスリ 「妊娠と薬情報センター」の意義 医薬ジャーナル 42(5) 1439-1443, 2006.
 42. 村島温子: 目で見える性差医学—性差と免疫異常と自己免疫疾患— HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 13(4): 4-8, 2006.
 43. 村島 温子、他: 薬剤師のための臨床講座 —妊娠・授乳と薬剤— Pharmavision 109 2006.
 44. 渡辺典芳、村島温子、他: 妊娠中の薬の使用についてチャイルドヘルス 9(6) 413-415, 2006.
 45. 坂田麻理子、村島温子、他: 妊娠・授乳と選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (I) 周産期医学 36(4): 509-513, 2006.
 46. 坂田麻理子、村島温子、他: 妊娠・授乳と選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (II) 周産期医学 36(5) 655-658, 2006.
 47. 渡辺紀子、村島温子、他: 先天性胆道閉鎖症術後妊娠10例13回の検討 日本産婦人科学会 関東連合地方部会会報 43(4): 353-357, 2006.
 48. 肥沼幸、村島温子、他: 【成人期に達した小児外科術後症例の諸問題】胆道閉鎖症術後の妊娠症例の臨床経過とその検討小児外科 38(10): 1195-1200, 2006.
 49. 吉川裕之: 妊娠とくすり 産科と婦人科 74(3): 巻頭 2007.
 50. 竹島絹子、濱田洋実、吉川裕之、他: 当科における臓器移植後妊娠症例に関する検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 43(4): 1083-1087, 2007.
 51. Ena M, et al. Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. *Environ Toxicol*, 22: 44-52, 2007.
 52. Ena M, et al. Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol*, 23: 12-19, 2007.
 53. Hasegawa R, Ena M et al. : Pediatric Susceptibility to 18 Industrial Chemicals, A Comparative Analysis of Newborn with Young Animals. *Regr Toxicol Pharmacol*, 47: 296-307, 2007.
 54. Ena M, et al.: Comments from the Developmental Neurotoxicology Committee of the Japanese Teratology Society on the OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Proposal for a New Guideline 426, Developmental Neurotoxicity Study, Draft Document (October 2006 version), and on the Draft Document of the Retrospective Performance Assessment of the Draft Test Guideline 426 on Developmental Neurotoxicity. *Congenit Anom Kyoto*, 47: 74-76, 2007.
 55. Ena M, et al.: Screening study for

- repeated dose and reproductive/developmental toxicity of rubber accelerator, N, N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide, in rats. Drug Chem Toxicol, 30: 167-180, 2007.
56. Ema M, et al.: Evaluation of reproductive and developmental toxicity of the rubber accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazole sulfenamide in rats. Congenit Anom Kyoto, 49: 149-155, 2007.
 57. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al. A 28-Day repeated dose toxicity study of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3', 5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole in rats. Drug Chem Toxicol, 30:327-341, 2007.
 58. 江馬 眞: 生殖発生毒性試験の役割 産科と婦人科 74(3): 309-315, 2007.
 59. 高橋美加、江馬 眞、他: OECD 化学物質対策の動向 (第 12 報) -第 20 回、第 21 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2005 年パリ、ワシントン DC)、化学生物総合管理学会雑誌、3: 43-55, 2007.
 60. 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 23 回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 3: 56-65, 2007.
 61. 高橋美加、江馬 眞、他: OECD 化学物質対策の動向 (第 13 報) -第 22 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2006 年パリ)、国立医薬品食品衛生研究所報告. 125: 101-106, 2007.
 62. 江馬 眞: 有機スズ化合物の生殖発生毒性、国立医薬品食品衛生研究所報告. 125: 35-50, 2007.
 63. 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 24 回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 3: 180-189, 2007.
 64. 三橋直樹: わが国における妊娠とくすりの問題点 産科と婦人科 74(3): 253-257, 2007.
 65. Hisano M, Murashima A, et al.: Bacteria-associated haemophagocytic syndrome and septic pulmonary embolism caused by Burkholderia cepacia complex in a woman with chronic granulomatous disease. J Med Microbiol. 56: 702-705. 2007.
 66. 村島温子、他: 「妊娠と薬情報センター」-ナショナルセンターとして- 産科と婦人科 74(3): 283-291, 2007.
 67. 村島温子: 妊娠と薬情報 妊娠と薬情報センター 医薬ジャーナル 43(12):85-88 2007. 12月.
 68. 荒田尚子、村島温子、他: メトホルミン内服妊婦の妊娠経過および児の合併症についての検討 糖尿病と妊娠 7(1): 135-140. 2007.
 69. 村島温子: 妊婦が外来に来たら 胎児に安全な薬物療法と放射線の安全性 JIM 18(3):204-208. 2008.
 70. 村島温子: TNF α 阻害薬と妊娠 リウマチ科 科学評論社 39:61-66. 2008.
 71. 横山玲子、村島温子: 妊娠・授乳期の薬物療法 臨床医が知っておきたい女性の診かたのエッセンス 荒木葉子編集 医学書院 291-296. 2007. 8月.
 72. 北川浩明: 授乳期におけるくすりの安全性 74(3): 316-322, 2007.
 73. 濱田洋実: 医薬品添付文書と FDA 分類、オーストラリア分類との比較. 産科と婦人科 74(3): 293-300, 2007.
 74. 濱田洋実、香取久美: 先進国における妊娠と薬の情勢 (各国の対応). 医薬ジャーナル 43(12): 2877-2880, 2007.
 75. 林 昌洋: くすりの催奇形性・毒性を考えるうえでの基礎知識 産科と婦人科 74(3): 258-269, 2007.
 76. 山根律子、林 昌洋、他: 「妊娠と薬相談外来」-虎の門病院- 産科と婦人科 74(3): 271-280, 2007.
 77. 林 昌洋: 妊娠と薬の歴史的背景 医薬ジャーナル 43(12), 1-6, 2007.
 78. 林 昌洋: 母乳と薬 胎児と薬. 小児科臨床 60(12)2253-2267. 2007.
 79. 簾 貴士、佐藤信範: 妊娠・授乳中の女性への薬剤情報提供の現状、産科と婦人科 74(3): 301-307, 2007.
 80. Matsumoto M, Ema M et al.: Potential

- adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regulat Toxicol Pharmacol*, 50: 37-49, 2008.
81. Ema M, et al.: Evaluation of developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. *Reprod Toxicol* 25: 89-99, 2008.
 82. Ema M, et al.: Two-generation reproductive toxicity study of the rubber accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in rats. *Reprod Toxicol*, 25: 21-38, 2008.
 83. Hirata-Koizumi M, Ema M et al.: A 52-week repeated dose toxicity study of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 31:81-96, 2008.
 84. Hirata-Koizumi M, Ema M et al.: Gonadal influence of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 31:115-126. 2008.
 85. Matsumoto M, Ema M et al.: Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test of the nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol, in rats. *Environ Toxicol*, in press.
 86. Ema M, et al.: Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats. *Reprod Toxicol*, 25 (3): in press.
 87. Hirata-Koizumi M, Ema M et al. Reproductive and developmental toxicity screening test of tetrahydrofurfuryl alcohol in rats. *Reprod Toxicol*. in press
 88. Ema M, et al.: Repeated dose and reproductive toxicity of the ultraviolet absorber 2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, in press.
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-ジブロモプロパン及び1,1,2,2-テトラブロモエタン、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, Hirose A, Ema M, Tokunaga H, Nishimura T. Evaluation for the additive toxic influence of organophosphorus pesticides The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2005. New Orleans.
 12. 村島温子 シンポジウム：女性のライフサイクルと薬物治療 徳島 2005.
 13. 豊田真紀、濱田洋実、吉川裕之、他：先天性AT-III欠損症家系における妊娠・分娩管理の経験。第58回日本産科婦人科学会学術講演会、2006年4月、横浜
 14. 豊田真紀、濱田洋実、吉川裕之、他：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症合併妊娠の一例 第111回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会、2006年6月、東京
 15. 江馬 眞、他：カニクイザルにおけるジブチルスズの発生毒性試験、第46回日本先天異常学会学術集会 2006年6月、山形
 16. 江馬 眞、他：紫外線吸収剤2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazoleのラット新生児における毒性、第46回日本先天異常学会学術集会 2006年6月、山形
 17. 江馬 眞：生殖毒性、第7回日本トキシコロジー学会生涯教育講習会 2006年7月、名古屋
 18. 江馬 眞、他：加硫促進剤1,3-di-o-tolylguanidineのラットにおける出生前発生毒性、第33回日本トキシコロジー学会学術年会 2006年7月、名古屋
 19. 江馬 眞：人毒性に関して、官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム (Japan チャレンジプログラム) テンプレート説明会、東海大学交友会館 (霞ヶ関ビル33F) 2006年7月、東京
 20. Hirose A, Ema M et al. Gene Expression analysis in uterus and ovary of mice treated dibutyltin dichloride during implantation. The 26th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN, August 24, 2006, Oslo
 21. Ema M, et al. Pre- and post implantation embryonic loss induced by dibutyltin given to mice during early pregnancy. The 26th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN August 21-25, August 24, 2006, Oslo
 22. Ema M, et al. Prenatal developmental toxicity of dibutyltin in cynomolgus monkeys given on consecutive three days during organogenesis. EUROTOX September 20-24, September 22, 2006. Dubrovnik/Cavtat.
 23. Hasegawa R, Ema M. Comprehensive evaluation on pediatric susceptibility to 18 chemical. EUROTOX September 20-24, 2006 Dubrovnik/Cavtat
 24. Hirose A, Ema M, et al. Development in silico genotoxicity predictive system on chromosomal aberration for existing chemicals. EUROTOX September 20-24, 2006. Dubrovnik/

- Cavtat)
25. Ema M., et al. Teratogenic effects of rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine (DTG), in rats. 27th Annual meeting of American College of Toxicology. October 5-8, 2006. Palm Springs
 26. 江馬 眞 : 神経発生毒性試験、平成 18 年度後期「化学・生物総合管理の再教育講座」化学物質リスク評価の基礎 2、お茶の水女子大学 2006 年 10 月.
 27. 江馬 眞 : 生殖発生毒性試験、平成 18 年度後期「化学・生物総合管理の再教育講座」化学物質リスク評価の基礎 2、お茶の水女子大学 2006 年 10 月.
 28. 林 真、江馬 眞、他 : 既存化学物質の染色体異常誘発性評価のための *in silico* 評価系の開発、日本環境変異学会大 35 回大会 2006 年 11 月、堺
 29. Ema M. Introduction of Division of Risk Assessment. NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials. November 29, 2006, Mita Conference Center.
 30. Ema M. OECD high production volume chemicals programme. NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials. November 29, 2006, Mita Conference Center.
 31. Ema M., et al. Developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. International Conference on Food Contamination and Neurodevelopmental Disorders December 3-5, 2006, Valencia.
 32. Ema M., et al. The Contribution of the Japanese Government to the OECD High Production Volume Chemicals Programme: Summary of 1st to 21st SIDS Initial Assessment Meetings. 1st U.S. Conference on Characterizing Chemicals in Commerce: Using Data on High Production Volume (HPV) Chemicals. December 12-14, 2006. Radisson Inn, Austin, Texas
 33. 濱田洋実 : 妊娠と薬・ワクチン・X 線. 第 2 回石岡市医師会・石岡市歯科医師会合同学術講演会、2006 年 6 月、石岡.
 34. 簾 貴士、佐藤信範、他 : 一般用医薬品の使用状況調査～妊婦を対象に～. 第 39 回日本薬剤師会学術大会、2006 年 10 月、福井
 35. 簾 貴士、村島温子、佐藤信範、他 : 妊婦への使用薬剤の実態 (1) ～医療用医薬品を使用した症例を基に～. 第 16 回日本医療薬学会年会、2006 年 9 月、金沢
 36. 落合里圭、佐藤信範、他 : 妊婦への使用薬剤の実態 (2) ～一般用医薬品を使用した症例を基に～. 第 16 回日本医療薬学会年会、2006 年 9 月、金沢
 37. 村島温子 : 妊娠と薬情報センターの現況と将来の展望 世田谷区産婦人科医会、2006 年 5 月、東京
 38. 村島温子 : 挙児希望リウマチ患者さんに対するエンブレルの使用経験 第 15 回城南リウマチ会 2006 年 6 月、東京
 39. 村島温子 : 妊娠と薬—母性内科医の立場から— 第 151 回日産婦学会茨城地方部会例会 (特別講演)、2006 年 7 月、茨城
 40. 村島温子 : 妊娠と薬情報センター開設から 1 年経って—現状と課題 JST-RISTEX 最終報告講演会 (特別講演)、2006 年 10 月、徳島
 41. 江馬 眞、日常生活と化学物質—胎児期・乳幼児期の化学物質の影響—、平成 18 年厚生労働科学研究 (化学物質リスク研究推進事業) —シンポジウム—家庭用化学物質の安心・安全に向けた取り組み、2007 年 1 月 19 日、東京、2007 年 2 月、福岡
 42. Ema M., et al. Toxicity study of ultraviolet light absorber 2-(3',5'-di-*tert*-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole (DBHCB) in rats during the

- pre-weaning period. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2007.
43. Hirose A, Ema M et al. Combined repeated dose toxicity with the reproductive/developmental toxicity screening test of ultraviolet absorber 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chloro-2H-benzotriazole (DBHCB) in rats. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2007.
 44. Hirose A, Ema M, et al. Toxicity testing schema for the initial risk assessment of food contact plastics based on the concept of ttc and usage probabilistic factors. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2007.
 45. 簾 貴士、村島温子、佐藤信範、他：医療用医薬品使用が胎児へ与える影響に関する情報学的検討～症例解析から～. 第127年会 日本薬学会、2007年3月、富山
 46. 落合里圭、佐藤信範、他：一般用医薬品の母体及び胎児に対する情報学的研究～一般用医薬品を服用した症例解析を基に～. 第127年会 日本薬学会、2007年3月、富山
 47. Fukunishi K, Ema M. Combined repeated dose toxicity with the reproductive/developmental toxicity screening test of ultraviolet absorber 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chloro-2H-benzotriazole (DBHCB) in rats. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2007.
 48. Nishimura T, Ema M et al. Toxicity of chlorinated polycyclic aromatic hydrocarbons. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2007.
 49. Takagi A, Ema M et al. Quantitative microarray analysis with “percellome” method in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-treated murine palate. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2007.
 50. 江馬 眞、他：ポリソルベート 80 のラットにおける発生神経毒性、第34回日本トキシコロジー学会学術集会、2007年6月27日、東京
 51. 平田睦子、江馬 眞、他：2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB)の28日間反復投与毒性試験、第34回日本トキシコロジー学会学術集会、2007年6月28日、東京
 52. 江馬 眞：OECD Developmental Neurotoxicity Studyガイドライン・ドラフトのその後、第47回日本先天異常学会学術集会、2007年、名古屋
 53. 江馬 眞、他：加硫促進剤 N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide のラットにおける反復/生殖発生毒性併合試験、第47回日本先天異常学会学術集会、2007年、名古屋
 54. 平田睦子、江馬 眞、他：紫外線吸収剤 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB)を離乳前ラットに投与したときの影響、第47回日本先天異常学会学術集会、2007年、名古屋
 55. Matsuyama T, Ema M et al. Toxicity of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) in castrated rats. International Congress of Toxicology XI. 2007.
 56. Ema M, et al. Toxicity of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) in pre-weaning rats. International Congress of Toxicology XI. 2007.
 57. Ema M, et al. Evaluation of two-generation reproductive toxicity of a vulcanization accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in rats. 2007 EUROTOX.
 58. Harada T, Ema M et al.

- Reproductive/developmental screening toxicity of 4-aminophenol in rats. 2007 EUROTOX
59. Ema M, et al. Screening study for repeated dose and reproductive and developmental toxicity of the nitrophenolic herbicide dinoseb in rats. SETAC North America 28th Annual Meeting, 11-15/11/2007, Milwaukee.
60. 江馬 眞 : 神経発生毒性試験、平成 19 年度後期「化学・生物総合管理の再教育講座」化学物質リスク評価の基礎 2、2007 年、東京
61. 江馬 眞 : 生殖発生毒性試験、平成 19 年度後期「化学・生物総合管理の再教育講座」化学物質リスク評価の基礎 2、2、2007 年、東京
62. 村島温子 : 「母体と（胎）児にとって適切な薬物療法」の情報提供 第 110 回日本小児科学会学術集会 2007 年 4 月 20 日. 京都.
63. 村島温子 : リウマチ患者の妊娠と薬物治療 第 6 回日本リウマチ実地医会 2007 年 9 月 23 日、京都.
64. 村島温子 : 拳児希望リウマチ患者への薬物療法 Japan Biological Summit 2007 年 10 月 27 日. 東京.
65. 香取久美、濱田洋実、吉川裕之、他 : 幸田幸直 : 胎児外来における妊娠と薬に関する相談の実態. 第 17 回日本医療薬学会年会、2007. 前橋.
66. 山根律子、林昌洋、北川浩明、他 : 非定型抗精神病薬に関する妊婦服用カウンセリングと出産結果 : 第 28 回日本臨床薬理学会 2007 年 11 月 28 日-12 月 1 日、栃木
67. 簾貴士、村山温子、佐藤信範、他 : 「妊娠中に使用した医療用医薬品が胎児へ与える影響に関する検討 - 絶対過敏期での医薬品使用を対象に - 」第 17 回日本医療薬学会年会 2007 年 9 月 29-30 日、群馬
68. Hirose A, Ema M et al. (2008) Early response in gene expression profiles in monkey embryos following maternal exposure to thalidomide during the susceptible period for malformations. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology.
69. Ema M, et al. Evaluation of two-generation reproductive toxicity of flame retardant hexabromocyclododecane (HBCD) in rats. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2008.
70. Hirata-Koizumi M, Ema M et al. Proposal for safety exposure level of nitrobenzene through foods and drinking water. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2008.
71. 村島温子 妊娠と薬情報センターの展望 平成 19 年度厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業 妊娠とくすり-リスク分類の現状と新たな展開- 2008 年 2 月 10 日. 東京.
72. 濱田洋実 : 我が国における医薬品使用に関する胎児危険度分類基準の新たな試み. 厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業「妊娠とくすり- リスク分類の現状と新たな展開-」、2008 年 2 月 10 日、東京
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Ema M</u> , et al.	Reproductive and developmental toxicity of organotin compounds. Golub MS, Ed. Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity.	Boca Raton		23-64	2006

雑誌

Hirata-Koizumi M, <u>Ema M</u> , et al.	Elevated susceptibility of newborn as compared with young rats to 2-tert-butylphenol and 2,4-di-tert-butylphenol toxicity.	Congenital Anomalies Kyoto	45	146-153	2005
Hasegawa R, <u>Ema M</u> , et al.	Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals.	Congenital Anomalies Kyoto	45	137-145	2005
Hirata-Koizumi M, <u>Ema M</u> , et al.	Susceptibility of newborn rats to hepatotoxicity of 1,3-dibromopropane and 1,1,2,2-tetrabromoethane, compared with young rats.	The Journal of Toxicological Sciences	30(1)	29-42	2005
<u>Ema M</u> , et al.	Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy.	Food and Chemical Toxicology	43	325-331	2005
林 昌洋	妊娠と薬相談外来	ファルマシア	41(12)	1141-1143	2005
林 昌洋	妊娠に対する抗菌薬投与の注意点	Medical Practice	22(12)	2135-2142	2005
小島真奈、 濱田洋実、 吉川裕之、他	クリニカルカンファレンス周産期「大動脈炎症候群合併妊娠の三例」	日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報	43(4)	429-440	2006
<u>Ema M</u> , et al.	Prenatal developmental toxicity study of basic rubber accelerator, 1,3-di-o-tolylguanidine, in rats.	Reprod Toxicol	22	672-678	2006