

201034008A

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

妊婦及び授乳婦に係る臨床及び非臨床のデータに基づき、
医療品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究
(H20 - 医薬 - 一般 - 013)

平成 22 年度 総括研究報告書

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
婦人周産期医学 教授

平成 23(2011)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
妊婦及び授乳婦に係る臨床及び非臨床のデータに基づき、 医薬品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究 ……………	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告	
1. ACE阻害剤、ARBの問題 ……………	6
三橋 直樹	
2. 催奇形性リスクに評価に関するデータの問題点- アロマトラーゼ阻害剤- ……………	9
生水 真紀夫	
3. 生殖発生毒性動物試験の背景対照データ ……………	21
江馬 眞	
4. 授乳婦への医薬品投与に関する危険度分類の構築に向けて ……………	26
PEC分類の試み；第4報	
北川 浩明	
5. 米国における妊婦・授乳婦に関する添付文書記載要領の 変更内容解析と我が国におけるSEA分類との比較研究 ……………	39
林 昌洋	
6. SEA分類に対する一般産婦人科医の評価調査 ……………	159
濱田 洋実	
7. 妊婦に対するベンゾジアゼピン系薬剤使用のあり方に関する検討並びに 妊婦に使用するベンゾジアゼピン系薬剤の医薬品情報のあり方に関する検討 …	162
佐藤 信範	
8. 妊婦に対する高血圧治療薬使用に関する情報学的研究 ……………	172
佐藤 信範	
9. 妊産婦・授乳婦に対する医薬品のリスク分類のためのデータベース作成 ……………	187
村島 温子	
10. 子宮収縮薬使用と致死的脳内出血の関係に関する研究等 ……………	191
水上 尚典	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………	194
IV. 研究成果の刊行物・別刷 ……………	195
V. SEA-U分類の最終版 ……………	255

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)
総括研究報告書

妊婦及び授乳婦に係る臨床及び非臨床のデータに基づき、
医薬品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究

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

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、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で、さらに臨床的対応の原則的指針にも結びつくような日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立に向けて、我々が昨年度までに提唱した SEA 分類をより明快で普遍性を持った分類に発展、完成させることを目的に研究を遂行した。

その結果、SEA-U 分類（最終版）を完成させることができた。さらに、本 SEA 分類（最終版）にガイドライン化に向けた分類の手引きを添えることで、今後の普及を見据えた内容とすることができた。

本 SEA-U 分類（最終版）は、新たな日本版薬剤胎児危険度分類基準として今後の普及が望まれる。

研究分担者

三橋 直樹

順天堂大学医学部
産婦人科・教授

生水 真紀夫

千葉大学大学院医学研究院
生殖機能病態学・教授

江馬 眞

産業技術総合研究所
安全科学研究部門・招聘研究員

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

筑波大学大学院
人間総合科学研究科
産婦人科・准教授

佐藤 信範

千葉大学大学院薬学研究院
臨床教育学・教授

村島 温子

国立成育医療研究センター
母性医療診療部・部長

水上 尚典

北海道大学大学院医学研究科
産科生殖医学分野・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の評価見直しに関して検討するとともに、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で、さらに臨床的対応の原則的指針にも結びつくような日本版薬剤胎児危険度分類基準を確立することである。

これらの最終的な目的の達成のために、我々は平成19年度までの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」において、新しい日本版薬剤胎児危険度分類基準の分類試案として『SEA分類』の考え方を提唱した。しかしながら、このSEA分類はまだ分類としてはいわば未熟な段階であった。一般的に分類というものは、ある程度の専門性は必要であるものの、誰が分類しても同じものは同一のカテゴリに分類されるような明快さと普遍性がなければならない。

そこで、一昨年度より開始した本研究においては、SEA分類をより明快で普遍性を持った分類に発展させることを目的に研究を遂行している。本年度は、昨年度の研究で作成したSEA分類およびSEA分類の手引き（平成22年2月9日版）について、さらに完成度を高めて最終版を作成することを目的に研究を行った。

B. 研究方法

今年度も昨年度に引き続き製薬企業の協力を得て、本分類作成に関わっていない第三者として自社医薬品のSEA分類試行をしていただき、結果について討議を行った。

なお、協力いただいた製薬企業は以下の4社である。

- ・あすか製薬株式会社
 - ・日本イーライリリー株式会社
 - ・田辺三菱製薬株式会社
 - ・アステラス製薬（順不同）
- 分類を試行した医薬品は以下の通りである（商品名、括弧内は一般名）。
- ・オステラック（エトドラク（NSAIDs））
 - ・ジプレキサ（オランザピン）
 - ・アレキサール（ペミロラストカリウム）
 - ・リーゼ（クロチアゼパム）
 - ・アトック（ホルモテロールフマル酸塩水和物）
 - ・ジョサマイシン（ジョサマイシン）
 - ・ローガン（アモスラロール塩酸塩）

さらに、妊娠女性に対するその薬剤のUtilityの分類（U分類）の構築、およびSEA分類に基づく薬剤の総合評価基準について検討を行った。その際、研究班を構成する班員とともに、わが国の本研究領域における有識者を交えて討議を重ねた。

これらを通じて、昨年度までの研究の結果抽出されている問題点の解決を試みた。

（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。

C. 研究結果

研究の結果、それ以前までの研究で抽出され、SEA分類およびSEA分類の手引き（平成22年2月9日版）では完全には解決されていなかった以下の問題点について、すべて一定の解決策を提示することができた。Utility（U）分類を加え、SEA-U分類として完成させた。

<S分類について>

- ・「大規模比較対照研究」および「他の研究」の定義が不明瞭であること
- ・文献の採用・不採用の基準が曖昧であること

<E分類について>

- ・「臨床経験」を文献から収集する際のル

ールが不明瞭であること

<A分類について>

・漢方薬など動物実験データ収集に限界がある場合があること

<その他>

・類薬の定義について

・小奇形の定義について

・「催奇形性」「胎児毒性」という文言について

<U分類について>

妊娠女性に対するその薬剤の Utility の分類 (U分類) および SEA 分類に基づく薬剤の総合評価基準 (SEA-U 分類) をそれぞれ構築することができた。

これらの結果、SEA-U 分類(最終版) (添付) を完成させることができた。さらに、本 SEA-U 分類 (最終版) に添える、ガイドライン化に向けた分類の手引きを作成することができた。

D. 考察

今年度の研究の結果、SEA-U 分類およびその手引きをより明快で普遍性を持ったものとして、最終的に SEA-U 分類として完成させることができた。

SEA-U 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、さらに動物実験データも加味し、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のではなく、その根拠を記号化して明示したものであり、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い。そのため、医師、薬剤師、さらには患者自身に根拠が明快に伝わると考えられる。さらに製薬企業による分類試行結果を分類改定に的確に反映させているため、一定の知識を有した医療従事者あるいは製薬企業であれば、その薬剤の分類が十分可能である。このことは、現在市販されている薬剤のみならず、今後新しく発売される薬剤についても的確に分類することができることを意味している

なお今後は、この SEA-U 分類の新たな日本版薬剤胎児危険度分類基準としての普及について検討が必要と考えられる。このような分類は、完成させることはその第一歩に過ぎず、普及させることで初めて多くの母児がその恩恵を受けることになる。そのための方策としては、ガイドライン化がきわめて有効と考えられる。そのため、今年度はそれを見据えた分類の手引きの作成までを遂行した。

わが国の産婦人科領域では、平成 20 年に日本産科婦人科学会および日本産婦人科医会から出された「産婦人科診療ガイドライン-産科編 2008」により、標準的産科診療が急速に全国に浸透した。その結果、より安全・安心な産科医療が提供されるようになってきている。このことはガイドライン化という手法の高い有用性を示すものであり、SEA-U 分類を中心とした「妊娠と薬」のガイドラインが作成されれば、その普及効果は絶大と考えられる。多くの母児のためのガイドライン化の遂行が期待される。

E. 結論

SEA-U 分類 (最終版) を完成させることができた。さらに、本 SEA 分類 (最終版) にガイドライン化に向けた分類の手引きを添えることで、今後の普及を見据えた内容とすることができた。

本 SEA-U 分類 (最終版) は、新たな日本版薬剤胎児危険度分類基準として今後の普及が望まれる。

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. Onda T, Yoshikawa H, et al. The Optimal Debulking After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer; Proposal Based on Interval Look During Upfront

- Surgery Setting Treatment. *Jpn J Clin Oncol.* 2010, 40(1): 36-41.
2. Saito I, Yoshikawa H, et al. A Phase III Trial of Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Stage IVB, Persistent or Recurrent Cervical Cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol.* 2010, 40(1): 90-93.
 3. Satoh T, Yoshikawa H, et al. Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. *J Clin Oncol.* 2010, 28(10):1727-1732.
 4. Tanaka YO, Yoshikawa H, et al. MRI of endometriotic cysts in association with ovarian carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2010, 194(2):355-361.
 5. Nagano M, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Hypoxia responsive mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood are effective for bone repair. *Stem Cells Dev.* 2010, 19(8):1195-1210.
 6. Nagase S, Yoshikawa H, et al. Evidence-based guidelines for treatment of cervical cancer in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2007 edition. *Int J Clin Oncol.* 2010, 15(2):117-124.
 7. Konno R, Yoshikawa H, et al. Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2010. 20(3):404-410.
 8. Matsumoto K, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Interleukin-10 -1082 gene polymorphism and susceptibility to Cervical Cancer among Japanese Women. *Jpn J Clin Oncol.* 2010, 40(11):1113-1116.
 9. Shibata T, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Characterization of the acid-alkaline transition in the individual subunits of human adult and fetal methemoglobins. *Biochemistry.* 2010, 148(2): 217-229.
 10. Konno R, Yoshikawa H, et al. Efficacy of Human Papillomavirus Type 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Japanese Women Aged 20 to 25 Years: Final Analysis of a Phase 2 Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2010, 20(5):847-855.
 11. Ogishima H, Hamada H, Yoshikawa H, Murashima A, et al. High-dose unfractionated heparin therapy in a pregnant patient with antiphospholipid syndrome: a case report. *Int J Rheum Dis.* 2010, 13(3):e32-35.
 12. Saida T, Yoshikawa H, et al. Can MRI predict local control rate of uterine cervical cancer immediately after radiation therapy? *Magn Reson Med Sci.* 2010, 9(3):141-148.
 13. Konno R, Yoshikawa H, et al. Cervical Cancer Working Group report. *Jpn J Clin Oncol.* 40 Suppl 1:i44-50, 2010.
 14. Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. Tobacco Smoking and Regression of Low-Grade Cervical Abnormalities. *Cancer Sciences.* 2010, 101(9): 2065-2073.
 15. Nagase S, Yoshikawa H, et al. Evidence-based guidelines for

- treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition. *Int J Clin Oncol*, 2010, 15(6): 531-542.
16. Tran TC, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Identification of human placenta-derived mesenchymal stem cells involved in re-endothelialization. *J Cell Physiol*, 2011, 226(1):224-235.
 17. Tanaka YO, Yoshikawa H, et al. Solid non-invasive ovarian masses on MR: Histopathology and a diagnostic approach. *Eur J Radiol*. in press.
 18. Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. Predicting the Progression of Cervical Precursor Lesions by Human Papillomavirus Genotyping: A Prospective Cohort Study. *Int J Cancer*, in press.
 19. Obata-Yasuoka M, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Alveolar capillary dysplasia associated with duodenal atresia: Ultrasonographic findings of enlarged, highly echogenic lungs and gastric dilatation in a third-trimester fetus. *J Obstet Gynecol Res*, in press.
 20. Fujiwara K, Yoshikawa H, et al. A Randomized Phase II/III Trial of 3 Weekly Intraperitoneal versus Intravenous Carboplatin in Combination with Intravenous Weekly Dose-Dense Paclitaxel for Newly Diagnosed Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(2): 278-282.
 21. Konno R, Yoshikawa H, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. *Cancer Science*, in press
 22. Yagi H, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Complete restoration of phenylalanine oxidation in phenylketonuria mouse by a self-complementary adeno-associated virus vector. *Journal of Gene Medicine*, in press.
 23. Minakami H, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition. *J Obstet Gynecol Res*, in press.
 24. Tanaka YO, Yoshikawa H, et al. Ovarian serous surface papillary borderline tumors form sea anemone-like masses. *J Magn Reson Imaging*. in press.
 25. Onda T, Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions. *Expert Review of Anticancer Therapy*, in press
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

ACE阻害剤、ARBの問題

研究分担者 三橋直樹 順天堂大学医学部 産婦人科・教授

研究要旨

催奇形性リスクの最大のもは遺伝性の原因であり、それを予防することは困難であり現状では不可能である。

一方、環境が原因となるものには放射線、化学物質などがあげられる。化学物質の代表は薬剤であるが、必ずしもそれが原因となり胎児が異常となる率は多くはない。しかし薬剤は、その使用に注意することで被害を予防できる点から妊娠中の薬剤使用は重要な問題である。現在本邦で使用されている薬剤のなかで降圧剤のACE阻害剤およびARBは非常に大きな問題をかかえている。本研究ではその問題点を明らかにし、薬剤のリスクの評価見直しの方向性を検討した。

A. 研究目的

ACE阻害剤およびARBは妊婦に使用すると様々な催奇性を示し、また胎児の腎機能障害、羊水過小など深刻な副作用があることから禁忌とされている。しかし、医薬品総合機構の行っている薬剤の副作用報告では毎年必ず問題症例が報告されている。本研究では「禁忌」がなぜ副作用症例の根絶につながらないか明らかにし、今後の方向性を示すことを目的とする。

B. 研究方法

薬剤添付文書で「禁忌」と明示されているACE阻害剤やARBが今なお妊婦に対し使用され、不幸な結果を引き起こしていることは大変残念な事実である。本研究では、禁忌薬が使用されてしまう原因を推測する。

C. 研究結果

1. 処方する内科医師の問題

妊婦に処方される薬剤はすべてが産科

医により処方されているわけではない。内科など他の診療科の医師により処方されていることも多い。特に糖尿病や甲状腺疾患など妊娠前から治療されている場合などはその疾患に対する治療は継続して産科以外の医師によりなされることがほとんどである。妊婦がもともと高血圧を治療されていた場合、ACE阻害剤やARBが使用されており、妊娠してもその危険性に気付かず継続されてしまうことも多い。また、妊娠に気付くのが遅れることもある。薬剤のリスクについては産科医のみならず内科など幅広い医師に伝達する必要がある。

2. リスクに気付かない産科医の問題

リスクのある薬剤が妊娠前から処方されていようと産科医に薬剤のリスクについての意識があれば薬剤がけ遺族されることを防ぐことが可能である。しかし、副作用報告がなされるほとんどの例で担当した産科医にリスク意識が薄い。筆者が経験したARBを妊娠中に処方続けた例では、担当した産科医は「国境なき医

師団」に参加している医師であった。社会的に活動することは医師に義務付けられた使命であるが、基本になる知識、能力を磨くことは活動以前の必須事項である。添付文書その他でどのように危険性を伝えようとしても100%の医師に伝えることは不可能のように思われる。

3. 薬剤添付文書の問題

薬剤添付文書ではっきり「禁忌」とされているにもかかわらず妊婦に使用されてしまう原因に添付文書全体の問題があると思われる。ACE阻害剤、ARBさらに抗甲状腺剤など一部の薬剤添付文書はできるだけ正確な情報を伝えるように繰り返し改定が加えられている。この改定作業は薬剤による副作用がある程度数報告されたときになされることが多い。従って、特に問題が報告されていない薬剤では何十年も改定がなされず、妊娠中の使用が安全かどうかなどについてはほとんど参考にならない記述になっていることがほとんどである。中には「禁忌」となっているにもかかわらずその根拠が明らかでないこともある。またまったく逆に「禁忌」にすべき薬剤がそうになっていない例もある。そのため薬剤添付文書が全体として信用性が低く、妊婦への使用の際に参考にされることが少ないことがあげられる。

D. 考察

ACE阻害剤、ARBが依然として妊婦に処方されている。薬剤添付文書ではっきり禁忌とされ、また妊娠中の薬剤使用についていくつも出版されている解説書にもすべて禁忌とされている薬剤が使用されてしまうことは極めて残念である。妊娠中の薬剤について相談窓口が開設されているが、問題を起こすのはそのような相談をすること自体を考えない医師の存在である。このような現状を変え、ACE阻害剤やARBによる被害者を出さないにはどのようにするか検討する必要がある。

塩酸アママンタジン（シンメトレル）は

もともとパーキンソン病の治療薬であったが、A型インフルエンザにも有効であることがわかり、約10年前に適応の拡大がなされたが、そのときに問題になったのがその催奇性であった。一般にはインフルエンザといわゆる感冒とは別のものだとは理解されておらず、例えば家族がインフルエンザの治療でシンメトレルを処方され、その残りの薬剤を妊婦が風邪気味との理由で服用してしまうことは十分にありうると思われた。そのため、間違っても妊婦が服用しないように薬剤の個々の包装シールに妊婦が服用しないように注意を印刷することで、適応の拡大が認められた。その後さらに強力な抗インフルエンザ薬が販売されることでシンメトレルがインフルエンザに使用された例は少なかったという事情はあるが、この薬剤による胎児、新生児の異常は一例も報告されていない。ACE阻害剤およびARBについてもその包装シールに妊娠中の婦人は服用してはならないことを印刷することを提案したい。ごく一部であっても処方する医師に問題がある場合、最終的には消費者である患者にも危険性をアナウンスすることがACE阻害剤およびARBによる胎児、新生児の被害を一例も出さないことになると考える。

E. 結論

妊娠中の薬剤で危険性が明らかでかつ有効な他の薬剤があるACE阻害剤およびARBについては個々の薬剤の包装シールに妊娠中は服用してはならないことを印刷し、本邦でのこの薬剤の被害者を根絶するべきである。

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

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

催奇形性リスクに評価に関するデータの問題点
—アロマターゼ阻害剤—

研究分担者 生水真紀夫 千葉大学大学院生殖機能病態学・教授
尾本暁子 千葉大学医学部附属病院周産期母性科・助教

研究要旨

アロマターゼ阻害剤を取り上げて、SEA 分類の問題点などについて検討した。アロマターゼ阻害剤は閉経後乳癌の治療薬として開発された薬剤であるが、10年前に排卵誘発作用があることが報告され、多嚢胞性患者の排卵誘発などに用いられるようになった。2005年に催奇形性を示唆する報告がなされたが、その後大規模な後ろ向きコホート研究などによりアロマターゼ阻害剤の催奇形性はほぼ否定された。動物実験では妊娠中の投与で胎児致死作用が確認されているが、妊娠前投与の影響に関するデータはない。このような経緯から、SEA 分類を定期的にアップデートするための仕組みが必要であること、SEA 分類は妊娠中の投与を前提に決められるものであるが、妊娠前投与の効果を区別して表現する仕組みも必要であることなどが明らかとなった。

A. 研究目的

これまでに本研究班では、妊娠中の女性への薬剤投与のリスクの評価に関する問題点を検討し SEA 分類を作成してきた。この一連の検討過程のなかで、これまでわれわれは降圧剤やヘパリンなどを取り上げて妊娠中投与の問題点などを指摘してきた。これらの薬剤については、日本産科婦人科学会周産期委員会などでも検討が行われている。すでに、カルシウム拮抗剤等について妊婦禁忌薬指定を変更するための動きが具体化しつつある。

本年度は、すでに概要が出来上がっている SEA 分類の課題を整理する目的で、アロマターゼ阻害剤の不妊症への投与の問題を取り上げて、催奇形性リスク評価について検討したので考察を加えて報告する。

B. 研究方法

アロマターゼ阻害剤の排卵誘発法に関する海外の論文を渉猟し、催奇形性に関する記載のあるものを抽出した。検討した。その上で、①アロマターゼ阻害剤の催奇形性に関する問題の特殊性を明らかにし、②催奇形性に関する情報を整理して、③SEA 分類を適用して SEA 分類適用における問題点を抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、主として文献調査によるものであり倫理面での特別な配慮は必要としない。

C. 結果

C-1 アロマターゼ阻害剤の催奇形性問題 の特殊性排卵誘発への応用

アロマターゼ阻害剤は、閉経後乳癌患者のホルモン治療を目的に開発された薬である。乳癌組織内に発現するアロマターゼ（エストロゲン合成酵素）活性を阻害し、局所のエストロゲン濃度を低下させることで癌の発育進展阻止作用を示す。90年代後半から臨床応用が始まり、現在ではホルモン感受性乳癌の標準治療薬としての評価が確立している。さらに、予防的投与により乳癌の発生・発育が予防できることも明らかになってきている。

2001年に、アロマターゼ阻害剤が排卵誘発作用を示すことが報告された(1)。エストロゲンを低下させることで間脳下垂体レベルでのゴナドトロピン抑制を解除する。この結果、ゴナドトロピン分泌が増加し、排卵誘発作用を示すと考えられている。

排卵誘発の標準薬であるクロミフェンは、アロマターゼ阻害剤と同様にエストロゲン作用に拮抗しネガティブフィードバックを解除することでゴナドトロピン分泌を亢進させる。ネガティブフィードバックの解除という点でアロマターゼ阻害剤とクロミフェンは似た作用機序を有するが、両者には内分泌環境と作用時間の長さに大きな違いがある。すなわち、クロミフェン投与では血中エストロゲン濃度が高値を示すのに対し、アロマターゼ阻害剤投与では逆に正常より低値を示す。また、クロミフェンは作用時間が長く服用中止後も長期にわたって作用が続くのに対し、アロマターゼ阻害剤の作用時間は短い。これらの違いを利用して、①クロミフェン無効例での排卵誘発、②単一卵胞排卵を目指した排卵誘発などを目的に海外ではアロマターゼ阻害剤が用いられている。

アロマターゼ阻害剤の血中半減期(45時間)は、クロミフェンの立体異性体(市販薬に含まれている成分)であるズークロミフェンの半減期(およそ1週)より短く、ゴナドトロピン分泌刺激作用などの効果は数日で消失する。アロマターゼ阻害剤投与終了後、ゴナドトロピンは速やかに正常レベルに復し、主席卵胞

表1 レトロゾールの催奇形性 (Bilijanら2005)

	Letrozole n=150	Control n=36,050	Probability {confidence interval}
母体年齢(歳)	35.2 ± 4.7	30.5 ± 1.2	
LBW			P<.002 [11.3136.6]
総奇形率			P=.25 [0.78-4.71]
骨格系奇形	3		P=.0005 [2.64-27.0]
心奇形	2		P=.0006 [3.30-58.1]

の選択機序が作動する。したがって、卵胞期初期にアロマターゼ阻害剤を投与した場合、投与中にはゴナドトロピン分泌が亢進し卵胞発育が促進されるが、投与終了後にはゴナドトロピンは正常化(もしくは低下)して単一卵胞排卵が生じる。これに対し、クロミフェンの投与では血中で長く作用するために、投与終了後にも長くゴナドトロピンの分泌亢進が持続し、過排卵が生じることになる。

また、クロミフェンでは、内膜の菲薄化が見られるため排卵率に比し、妊娠率が低いことが指摘されている。これは、血中エストロゲンが長期に渡って上昇するため、ERの分解が亢進して内膜のエストロゲン反応性が低下するためと考えられている。これに対し、アロマターゼ阻害剤投与ではエストロゲン値が低下するため、子宮内膜のERはむしろ増加して投与終了後にエストロゲン反応性がすみやかに回復し、内膜が肥厚すると考えられている。また、アロマターゼ阻害剤投与周期では、黄体期血中プロゲステロン濃度が非投与周期のそれに比し高いことが知られており、着床期の内膜環境はクロミフェンに比し有利な状況になると考えられている。

催奇形性の報告

これらの理論的背景から、2002年ごろから不妊治療への応用が欧米を中心に行われていた。ところが2005年にAmerican Society of Reproductive Medicine(ASRM)総会において、レトロゾールの催奇形性を示唆する報告がなされた(2)。レトロゾール2.5mg/dayを月経周期3-7日に投与された150名の妊婦における新生児を調査して、分娩センターで出生した36,050例の新生児と比較したところ、総奇形

発生率に上昇しなかったものの骨格系奇形(3例)と心奇形(2例)の発生は対照に比し有意に高いと報告された(それぞれ、 $p=0.005$, 0.006 、表1)。この報告を受けて、直ちに製薬メーカーと Health Canada から、レトロゾールを排卵誘発目的に使用することへの警告が出された。それを受け、わが国においても排卵誘発目的での使用について警告がなされ、現在に至っている。その後、わが国からの使用報告もほとんどみられなくなった。

その後の報告

Biljan らの報告は、正常対照とされた新生児群がハイリスク妊娠を除いた患者の分娩センターから得られたデータであり、出生前

1.2%)は、ともにクロミフェン投与群(4.8%、3.0%)より有意ではないがむしろ低率であった。心奇形だけに限ると、レトロゾール投与群が1例(0.2%)であったのに対して、クロミフェン投与群では6例(1.8%)と有意に高率であった($p=0.02$)。したがって、アロマターゼ阻害剤を排卵誘発に用いた場合の奇形率の増加はみられないと結論された。

この報告以後、アメリカを中心にアロマターゼ阻害剤の排卵誘発への使用が再開されてきている。Cochran review においてもエビデンスは十分でないが、排卵誘発剤として有用性が期待される薬剤とされている。わわわわが行ったメタ解析では、PCOS の排卵誘発の

表2 レトロゾールとクロミフェンの催奇形性の比較 (Tulandiら2006)

	Letrozole N=514	CC N=397	P値
大奇形	6 (1.2%)	12 (3.0%)	n.s.
	先天性心奇形 1 ^a (0.2%) 食道閉鎖・口蓋裂・18トリソミー・21トリソミー、Potter症候群	先天性心奇形 7 ^a (1.8%) 腎杯拡張・膈ヘルニア・口蓋裂・脊髄筋萎縮	0.02
小奇形	8 (1.6%)	7 (1.8%)	n.s.
	副耳、先天性眼瞼下垂、斜頭、陰嚢水腫、陰嚢下裂、多指症、合指症、膈ヘルニア+鼠径ヘルニア	副耳(2)、馬蹄腎、多指症(3)、非特異的筋緊張低下	
Overall	14 (2.4%)	19 (4.8%)	n.s.

a: 1 VSD

b: 4 VSD, 1 TGA, 1PA, 1PA+RVA

診断された奇形例などが除かれている可能性があるなどいくつかの問題点があることが指摘された。2006年には、クロミフェンを服用した不妊患者を対照とする後ろ向きコホート研究の成績が報告された(表2)。この報告では、自施設を中心とした医療機関で、レトロゾール単独またはレトロゾール+FSH投与後に妊娠した514人の出生児について、同期間にクロミフェンまたはクロミフェン+FSH投与後に妊娠した397人の出生児を比較対照として検討が行われた(3)。レトロゾール投与群の全奇形発生率および大奇形発生率(それぞれ2.4%、

第1選択薬としてクロミフェンと比較した場合の有益性は示されないものの、クロミフェン無効例については①排卵誘発に成功する例がある、②多胎妊娠やOHSSのリスクが低い、③FSH投与などと比較して低価格である等の点で有用性が示されている(4)。

アロマターゼ阻害剤の投与方法や量など検討が十分ではなく、海外では現在ランダム化比較試験などが進行している状況にある。しかし、わが国では催奇形性についての警鐘がなされて以降、一部の施設を除き投与が中止されている。

催奇形性の評価の必要性

このように 2005 の Biljan らの報告以降、わが国においてはアロマトーゼ阻害剤の排卵誘発目的での使用はほぼ中止され、海外での検証結果を待っている状況にある。2006 の Tulandi らの報告以降、アロマトーゼ阻害剤の催奇形性の評価を目的とした研究は行われていないものの、排卵誘発効果を検討した複数の報告の中で催奇形性の検討が行われている。そこで、これらの報告をレビューして催奇形性に対する評価の現状を明らかにすることとした。

C-2 SEA 分類

経験 (Experience)

乳癌治療薬としての国際誕生年は 1996 年である。しかし、適用外使用である排卵誘発剤の国際誕生年に相当するものはない。一般には、2001 年の報告以後、2004 年頃から使用症例が増加したものと思われるが、一般的に用いられる薬剤ではない。

SEA 分類は適用外使用薬を想定したものではないが、あえて適用すると、アロマトーゼ阻害剤は 2005 年の段階で E3 (臨床経験で、重度・低頻度または軽度・高頻度な催奇形性もしくは胎児毒性が認められている) と判断される。一方、2006 年には 2005 年の学会報告よりも信憑性が高い報告がなされて以後には明らかな催奇形性を示す報告や経験がないことから、EX と判断される。

動物実験データ

(Animal experiment)

ノバルティス社が患者むけに公開している Femara patient prescribing information のなかで、Rat の器官形成期の投与 (0.003mg/kg) で胎児死亡・奇形 (ドーム状頭部および椎体融合) が生じることが報告されている (5)。

さらに、ラット授乳期に母獣に投与した場合、雄の生殖能の低下が報告されて

いる。

動物実験に関するデータも十分ではないものの、ヒト常用量もしくはそれ以下の投与で催奇形性があるとされていることから、アロマトーゼ阻害剤に SEA 分類を適用すると、A2 に該当する。

しかしながら、この分類は器管形成期での投与についての分類であり、排卵誘発目的での使用には適切でない可能性がある。すなわち、排卵誘発のためのアロマトーゼ阻害剤投与は、月経周期 3~7 日に行われる。受精より 7 日以上前に服用を終了したアロマトーゼ阻害剤は血中には残っていないと考えられており、器官形成期投与のデータを判断材料とすることは適切とはいえない。したがって、アロマトーゼ阻害剤を排卵誘発剤として評価する場合には、AX (類薬を含め、適切な動物実験データがない) とすべきと判断される。

ヒトにおける研究 (Study)

これまでに報告されたアロマトーゼ阻害剤の催奇形性に関する報告を表 3 にまとめた。これらの報告は、排卵誘発効果や妊娠率などをおもな目的とした比較試験もしくは症例対照研究であり、催奇形性の評価を目的とした研究報告はない。アロマトーゼ阻害剤を排卵誘発に用いる 300 例以上のランダム化比較試験または対照のある前向きコホート研究はこれまでのところ存在しない。

表 4 レトロゾール投与と奇形発生 (瀬川他、2009)

	Letrozole	Ciromiphene	Difference
n	290	1670	n.s.
母体年齢	33.4±3.3	33.6±2.7	n.s.
児体重	2939±471	2919±487	n.s.
男/女	151/145	864/806	n.s.
生産/死産	295/2	1661/7	n.s.
奇形(大/小)	5(2/3)	31(14/17)	n.s.
心奇形	1(MI)	11(PS,VSD,Fi)	n.s.
奇形率	1.7%	1.9%	n.s.

表3 AIの催奇形性に関する報告

報告者	出生 児数	結果	奇形	
Bilijan 2005	150	奇形総数には差がないが、心奇形と運動器の奇形が多い (p=0.0005)	骨格筋異常(2) 心奇形(3)	S3
Tulandi 2006	514	大奇形には差がない。心奇形に限るとクロミフェンより低い (p=0.02)	食道閉鎖、口蓋裂、18トリソミー、21トリソミー、Potter症候群 副耳、先天性眼瞼下垂、斜頭、陰嚢水腫、陰嚢下裂、多指症、合指症、臍ヘルニア+鼠径ヘルニア	S1
Forman 2007	94	大奇形の発生率は、クロミフェン投与・無投薬と差がなかった。クロミフェンにはIUGRがみられたが、レトロゾールには見られなかった。	(IUGR)	S2
森若 2007	168	対照はないが、奇形率が高いとはいえない。	心室中隔欠損(1) 先天性膀胱尿管逆流症	S1
Badaway 2009	41	AIでは、2/41、クロミフェンでは2/65に奇形があった。	口蓋裂、心奇形(1)(DM合併あり)	Ex
瀬川 2009	296	大奇形、小奇形、心奇形ともにクロミフェンと有意差なし。	無頭蓋症、右手中指短指、筋性斜頸、外耳瘻孔、嚥嚥弁閉鎖不全(1)	S1
瀬川 2010	77	大奇形・小奇形とも、一般不妊症患者と差がない。	指奇形(軽度)	S1
	1340		心奇形=6/1340(0.4%) 骨格筋異常=8/1340(0.6%)	

Bilijan らの報告は、アロマターゼ阻害剤の催奇形性を疑わせる発端となった報告である。学会報告症例のみで、その後論文として報告されていない。

る。懸念された心奇形については、アロマターゼ阻害剤服用群でクロミフェン服用群より低くなった (p<0.02)。また、骨格系の異常についても頻度の上昇は見ら

表5 児に認められた奇形 (瀬川ら2009)

レトロゾール		クロミフェン	
無頭蓋症	1	WPW症候群疑い	1
嚥嚥弁閉鎖不全	1	クレチン病	2
外耳瘻	1	ダウン症+ファロー四徴	1
臍帯付着部の狭小化筋性斜頸	1	VSD	4
	1	VSD+PS	1
	1	VSD+ASD	1
	1	PS	22
		先天性心疾患	1
		先天性胆道拡張症	1
		染色体異常症(胎児腹水)	1
		停留嚢丸	2
		口蓋裂+副耳	1
		黒あざ	1
		黒色母斑	1
		水腎症	2
		縦隔気腫	1
		股関節脱臼	1
		先天性涙嚢ヘルニア	1
		多指症	1
		尿道下裂	3
		副耳	1

Tulandi らの報告と瀬川らの報告は、薬剤服用群 150 症例以上を含む後ろ向きコホート研究であり、報告の中ではもっとも信憑性が高いと判断される。Tulandi らの報告(表2)では、対照を不妊症患者でクロミフェンを服用したものとしてい

れなかった。瀬川らの報告では、同様にクロミフェン服用不妊患者を対照としたもので、クロミフェン服用と比較して、催奇形性に有意差は認められていない(6)(表4)。児にみとめられた奇形にも特徴的な奇形は認められていない(表5)。

Forman らは、レトロゾール投与・クロミフェン投与・無投薬により妊娠した母体から生まれた児について比較し、大奇形の発生率には3群間で差がなかったこと、レトロゾール群には大奇形の発生は観察されなかったことを報告している(7)。クロミフェン投与群では、子宮内胎児発育制限が増加していたが、レトロゾールにはそのような傾向は見られなかった。クロミフェンの子宮内胎児発育制限は、動物実験でも支持されている。森若らは、対照をおかずにアロマターゼ阻害剤投与患者から出生した児の調査結果を報告している(8)。それによると、AI投与により妊娠した母体からの出生児168名中、心室中隔欠損1名と先天性膀胱尿管逆流症1名を認めたが、従来の排卵誘発法に比して先天異常の発現率が高いとはいえないと結論している。

Badaway らは、原因不明不妊に対する排卵誘発法の成績を比較した報告の中で調査結果を報告している(9)。レトロゾール投与による出生児30名中1名に口蓋裂が、1名に心奇形による早期新生児死亡を、アナストロゾール投与による出生児11名には奇形はなく、クロミフェン投与による出生児では65名中2例に内反足を認めたという。レトロゾール投与群でみられた心奇形は、母体に糖尿病の合併があった症例で糖尿病の関与が疑われる症例であったという。

2010年の瀬川らの報告は、PCOS患者にアロマターゼ阻害剤を投与したもので、唯一の前向きコホート研究である。対照群が存在しないが、奇形は軽度のものが手指に認められたものが1例で、一般不妊症集団に比し奇形頻度が高いとは言えないと結論している。

これらの報告から判断すると、Tulandi および瀬川(2009)のものが最もエビデンスレベルが高く、クロミフェン投与の対照群に比し奇形率の上昇は認められないとの結論で一致している。したがって、S分類は、S1(大規模のランダム化比較試

験または対照の有る前向きコホート研究以外の研究で、催奇形性および胎児毒性のいずれも示されていない)となる。なお、2005年の催奇形性への警鐘が発せられた時点ではS3であったことになる。

D. 考察

アロマターゼ阻害剤の催奇形性に関する変遷の経緯などから、いくつかの問題点が指摘できる。

第1は、催奇形性を示唆する報告やこれを否定する論文などが出るたびにSEA分類の変更が必要となったことである。すなわち、SやA分類についてはエビデンスレベルの高い報告がでるたびに変更が必要となる。このような変更は誰が、いつ行い、その結果をアナウンスするのかという問題が生じる。

本研究会では、製薬メーカーからの申請を想定して製薬メーカーによる分類などの試みを依頼してきた。新規申請時の作業以外に、更新作業を常時行うのは製薬メーカーにとっても大きな負担となると思われる。

第2には、学会発表やその抄録といった報告まで網羅した検索を行うためのシステムの整備が必要な点である。ある時点でエビデンスレベルが低いという理由から、採用されなかったデータも将来の分析判断に寄与する可能性があることから何らかの形で保存し、活用できるような形にしておく必要がある。このようなデータの蓄積は誰が、どのように行うのかといった問題が生じる。

第3は、妊娠前投与の取り扱いである。アロマターゼ阻害剤は、妊娠中の投与により胎児に影響を及ぼす可能性があることは十分想定される。実際に動物実験の結果もこれを示唆している。ラットでの器管形成期での投与実験の結果を採用するとA2となるが、これは妊娠前の投与を反映したものではない。SEA分類では、胎児への影響を催奇形性と胎児毒性とにわ

けて取り扱ってきたが、これはおおむね器管形成期での投与(妊娠第1三半期)とその後の胎児成長期での投与とを想定したものである。アロマターゼ阻害剤の問題を考えた場合、妊娠第1三半期よりさらに前の妊娠前時期投与にも配慮が必要なのではないかと思われた。

しかしながら、実際には妊娠前投与の影響を検討した動物実験は余り行われておらず、臨床データの集積もほとんど行われていないと思われる。

E. 結論

アロマターゼ阻害剤に SEA 分類を適用して、様々な角度から SEA 分類の検討を行った。あらたなエビデンスが加わる度に分類の変更が必要となる可能性があること、適用が広がり投与時期が妊娠前となった場合に対応が困難となる可能性があることなどの問題について検討が必要であると思われた。

アロマターゼ阻害剤は、乳癌領域で大きな市場を有していることもあり、製薬メーカーは排卵誘発剤としての投与には消極的である。このため催奇形性を示唆する報告後に、よりエビデンスレベルの高い報告があっても排卵誘発剤としての投与への警告を取り消す動きを取っていない。このことは、製薬メーカーの自助努力にのみ期待することが難しいことを示唆している。

参考文献

- 1) Mitwally MF, Casper RF 2001 Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 75:305-309
- 2) Biljan MM, Hemmings R, Brassard N 2005 The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrole and gonadotropins. *Fertil Steril* 84:S95

- 3) Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF 2006 Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 85:1761-1765
- 4) 生水真紀夫, 石川博士, 木原真紀, 川野みどり, 尾本暁子 2010 経口排卵誘発剤の新たな展開. *産婦人科の実際* 59:53-60
- 5) Femara ppi patient prescribing information @www.femara.com/info/page/prescribing
- 6) 瀬川智也, 加藤修 2007 多嚢胞卵巣症候群患者に対するアロマターゼ阻害剤の臨床応用. *産婦人科の実際* 56:1193-1198
- 7) Forman R, Gill S, Moretti M, Tulandi T, Koren G, Casper R 2007 Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. *J Obstet Gynaecol Can* 29:668-671
- 8) 森若治, 八木亜希子, 田中恵美, 神谷博文 2007 アロマターゼ阻害剤使用による体外受精および IUI の検討. *日本生殖医学会雑誌* 52:193
- 9) Badawy A, Metwally M, Fawzy M 2007 Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction in patients with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 14:559-562

G. 研究発表

1. 論文

1. Mitsuhashi A, Shozu M, et al. Postoperative Concurrent Ddaily Low-dose Cisplatin-based Chemoradiation Improves the Prognosis of Patients with

- Pathologic T2b or N1 Cervical Cancer. *Anticancer Research*. 2010, 30(6):2341-2346.
2. Nishikimi K, Shozu M, et al. Cytological findings of low-grade endometrial stromal sarcoma with sex cord like differentiation. *Acta cytological*, 2010, 54(1):85-88.
 3. Zhang B, Shozu M, et al. Insulin-like growth factor 1 enhances the aromatase P450 expression by inhibiting autophagy, *Endocrinol*. 2010, 151(10):4949-4958.
 4. Baasanjav B, Shozu M, et al. The risk of post-molar gestational trophoblastic neoplasia is higher in heterozygous than in homozygous complete hydatidiform moles. *Human Reproduction*, 2010, 25(5):1183-1191.
 5. Nakamura M, Shozu M. Solitary metastasis of a clear cell ovarian adenocarcinoma to the small bowel mucosa. *J Obstet Gynaecol Res*. in press
 6. Usui H, Shozu M, et al. Molecular distinction of consecutive molar pregnancies. *Obstet Gynecol*, 2011, 117 (2 Pt 2):492-495.
 7. 生水真紀夫、他：経口排卵誘発剤の新たな展開 産婦人科の実際 59(1):53-60、2010、1月。
 8. 生水真紀夫：妊娠 栄養塾 症例で学ぶクリニカルパール 医学書院 193-199、2010、2月。
 9. 生水真紀夫、他：加齢に伴う卵の変化 産婦人科の実際 59(2):53-159、2010、2月。
 10. 尾本暁子、生水真紀夫、他：胎児異常超音波スクリーニングのガイドラインを考える 日常診療からみた胎児超音波スクリーニング 超音波医学 37(Suppl) : S300、2010年4月。
 11. 生水真紀夫：婦人科疾患におけるホルモン療法 臨床検査学雑誌 メディカル・テクノロジー 38(4):407-411、2010、4月。
 12. 生水真紀夫、他：帝王切開術 産婦人科治療 産婦人科救急のすべて 100(増刊) : 59-66、2010、4月。
 13. 碓井宏和、生水真紀夫：変異Gn-RH受容体とゴナドトロピン単独欠損症 週刊医学のあゆみ 「第5土曜特集」最新G蛋白質共役受容体研究-疾患解明とシグナル制御の新時代-企画 飯利太郎(東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌科) 233(9):795-801、2010、5月。
 14. 生水真紀夫、碓井宏和 子宮内膜症治療とアロマターゼ阻害剤 産科と婦人科、77(7):804-811、2010年7月。
 15. 生水真紀夫：「子宮内膜日付診」生殖医療ガイドブック 2010 日本生殖医学会編 金原出版 128-29、2010、11月。
 16. 生水真紀夫：卵子 aging とメカニズム 日本医師会雑誌、139(10):2084、2011、1月。
- ## 2. 学会発表
1. Ishikawa H, Shozu M, et al. Progesterone is a key player for the growth maintenance of uterine leiomyoma. 14th International Congress of Endocrinology Mar 2010, Kyoto.
 2. Shozu M. Hereditary diseases of CYP19A1 in human. 14th International Congress on Endocrinology. May 26, 2010, Kyoto.
 3. Shozu M. The Organizational relationship of CYP19A1. 14th International Congress on Endocrinology. May 26, 2010, Kyoto.
 4. Maruyama S, Shozu M, et al. The chromosomal constitution of embryos developing from

- tri-pronuclear zygotes during assisted reproductive technology. The Third World Congress on Mild Approaches in Assisted Reproduction. Jul 2010, Yokohama,
5. Ishikawa H, Shozu M, et al. Novel in vivo disease model for human uterine leiomyoma: a powerful tool for discovering new therapies. IFFS 2010 20th World congress on Fertility and Sterility, Munich, Germany, 13-16, Sep 2010.
 6. Ishikawa H, Shozu M, et al. Evaluation of NOD/SCID and nude mice as the host for human uterine leiomyoma xenografts. Advances in Uterine Leiomyoma Research: 3rd NIH International Congress, 22-23, Nov 2010, USA.
 7. 鶴岡信栄、生水真紀夫、他：大学病院における緊急帝王切開” 30 分ルール” への挑戦、日本周産期・新生児医学会 学術集会 第 28 回周産期学シンポジウム 2010 年 1 月 15 日～16 日、京都。
 8. 石川博士、生水真紀夫、他：医学部学生を対象としたドライラボによる体腔内縫合実習の導入第 15 回千葉内視鏡外科研究会、2010 年 1 月 30 日船橋。
 9. Shozu M: Genetic Mutations of CYP19A1 in humans. The 14th International Congress of Endocrinology, Endocrinology Medical Congress, 26 - 30 March 2010, Kyoto.
 10. Shozu M. Organization-function relationship of CYP19A1 promoters. The 14th International Congress of Endocrinology, Endocrinology Medical Congress, 26 - 30 March 2010, Kyoto.
 11. Ishikawa H, Shozu M, et al. Progesterone is a key player for the growth maintenance of uterine leiomyoma The 14th International Congress of Endocrinology, Endocrinology Medical Congress, 26 - 30 March 2010, Kyoto.
 12. 木原真紀、生水真紀夫、他：Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor (GnRHR) 遺伝子検査を行ったゴナドトロピン単独欠損症の 4 例第 6 回千葉内分泌・代謝談話会、2010 年 2 月 16 日、院内。
 13. 碓井宏和、生水真紀夫、他：第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 Low-risk gestational trophoblastic neoplasia に対するメトトレキサート療法の後方視的解析メトトレキサート抵抗性に関する検討 2010 年 4 月 23 日～25 日 東京。
 14. 平敷好一郎、生水真紀夫、他：チョコレート嚢胞合併有無による卵巣明細胞腺癌症例の検討 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
 15. 海野洋一、生水真紀夫、他：臨床進行期 1 期における卵巣明細胞腺癌の予後因子の検討 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
 16. 高野浩邦、生水真紀夫、他：子宮頸がん検診へのベセスダシステム導入による検体不適率の実際とその推移第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
 17. 長田久夫、生水真紀夫、他：産婦人科卒前教育におけるシミュレーション学習導入の試み 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
 18. 楯真一、生水真紀夫、他：Interval debulking surgery における後腹膜リンパ節転移を推定できるか？ 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
 19. 宮西香里、生水真紀夫、他：70 歳以上の高齢者に対する Daily cisplatin 併用 Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) の安全性の検討 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。

20. 野村一人、生水真紀夫、他：胎児症候性サイトメガロウイルス感染症の一例 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
21. 三橋暁、生水真紀夫、他：メトホルミンの子宮内膜癌培養細胞株に対する抗腫瘍効果とその機序の検討 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
22. 木原真紀、生水真紀夫、他：p57KIP2 免疫染色の有用性 肉眼・組織診断では雄核発生全奇胎の見逃しがある 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
23. 石川博士、生水真紀夫、他：子宮筋腫増殖の鍵はエストロゲンではなくプロゲステロンである マウス腎被膜下移植法を用いた、新しい動物実験モデルによる検討から 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
24. 清川貴子、生水真紀夫、他：ASC および AGC の組織診における位置づけ 第 51 回日本臨床細胞学会春期大会 2010 年 5 月 29 日～31 日、横浜。
25. 小野寺清隆、生水真紀夫、他：卵巣粘液性腫瘍の捺印細胞診における意義の検討 第 51 回日本臨床細胞学会春期大会 2010 年 5 月 29 日～31 日、横浜。
26. 楯真一、生水真紀夫、他：Interval debulking surgery における後腹膜リンパ節転移を推定できるか？ 第 51 回日本臨床細胞学会春期大会 2010 年 5 月 29 日～31 日、横浜。
27. 植原貴史、生水真紀夫、他：子宮頸部細胞診に砂粒小体を認めた子宮頸部腺癌の 1 例 第 51 回日本臨床細胞学会春期大会 2010 年 5 月 29 日～31 日、横浜。
28. 宮西香里、生水真紀夫、他：羊水過多 82 症例の検討 第 119 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会 2010 年 6 月 13 日、東京。
29. 松岡歩、生水真紀夫、他：下大静脈進展を示した endometrial stromal sarcoma low grade の一例 第 119 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会 2010 年 6 月 13 日、東京。
30. 小野亜希子、生水真紀夫、他：前壁付着前置胎盤に対して底部横切開による帝王切開術を施行した 3 症例の検討 第 119 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会 2010 年 6 月 13 日、東京。
31. 鈴木義也、生水真紀夫、他：陣痛発来前に発症した子宮破裂の 2 例 第 35 回日本分娩監視研究会 2010 年 6 月 12 日、東京。
32. 碓井宏和、生水真紀夫、他：Low-risk gestational trophoblastic neoplasia に対する 5-day methotrexate 療法の検討 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 2010 年 7 月 8 日～10 日、つくば。
33. 松岡歩、生水真紀夫、他：子宮腺筋症が発生母地と推測された子宮体癌 3 症例 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 2010 年 7 月 8 日～10 日、つくば。
34. 山本憲子、生水真紀夫、他：高齢者に対する Daily CDDP 併用 Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) の安全性・有効性の検討 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 2010 年 7 月 8 日～10 日、つくば。
35. 井尻美輪、生水真紀夫、他：子宮頸癌の心臓転移により完全房室ブロックをきたしたと考えられた 1 例 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 2010 年 7 月 8 日～10 日、つくば。
36. 楯真一、生水真紀夫、他：進行卵巣がんに対する腹水細胞診を指標とした寛解導入化学療法の有効性 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 2010 年 7 月 8 日～10 日、つくば。
37. 海野洋一、生水真紀夫、他：卵巣明細胞腺癌 1 期における腫瘍マーカー CA19-9 の予後予測因子としての意義 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 2010 年 7 月 8 日～10 日、つくば。
38. 平敷好一郎、生水真紀夫、他：チョコレート嚢胞合併卵巣明細胞腺癌症例の