

II.分担報告書－2

分担研究者 北嶋 聡
国立医薬品食品衛生研究所・毒性部・部長

分担研究報告書

－ 妊娠ウサギを用いたサリドマイド経口反復投与による胚・胎児発生への影響（妊娠28日帝王切開）－

研究分担者 北嶋 聡

国立医薬品食品衛生研究所・毒性部・部長

研究協力者 高島 宏昌（株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所）

研究要旨

サリドマイド被害の重篤性に鑑み、より安全側に立脚して服用中の避妊を男性にも求めている。本来、エビデンスに基づいた安全性確保を担保すべきであるが、そのために必要な催奇形性物質に係る雄性生殖を介した新規発生毒性評価法は確立していない。本研究は種差や薬物動態を考慮しつつ、サリドマイドを含むこれ以外の物質への一般化を含めた評価法の確立、ヒトへの外挿可能性を踏まえたプロトコルを作成するために必要な情報収集を行うことを目的とする。具体的には、サリドマイドによる催奇形性発現に感受性をもつウサギを用いて、雄性生殖を介した発生毒性発現のリスクについて評価しうるデータを得ることである。

令和3年度に実施した、最大精漿移行濃度の約100倍量を腔内への曝露量として立案した腔内投与試験の妥当性を確認するために、令和4年度は、妊娠雌ウサギに催奇形性量のサリドマイドを器官形成期に経口投与した。分担研究として、経口投与による母動物への影響および胎児形態への影響を確認した。その結果、サリドマイド12.5 mg/kgの反復経口投与は妊娠雌ウサギに対する最大無作用量（NOEL）と考えられた。

A. 研究目的

本研究では種差及び薬物動態を加味し精液移行性に特化して評価する新規の発生毒性試験計画を実証することを目的とする。

分担研究としての目的は、本研究で設定したサリドマイド用量の経口投与による母動物および胚・胎児発生への影響を確認することである。

B. 研究方法

令和3年度に実施した雄ウサギを用いた単回あるいは反復経口投与試験結果から算出された最大腔内移行量の100倍量(0.4 mg/kg)を腔内投与した試験計画の妥当性を確認するために、催奇形性量のサリドマイドを妊娠ウサギの妊娠1～13日まで経口投与し、妊娠動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を調べた。

なお、動物実験は株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所に外部委託した。

1. 共通事項

1-1. 被験物質

製造元 : Carbosynth (CAB)
名称 : サリドマイド (thalidomide)
CAS 番号 : 50-35-1
ロット番号 : FT156482001*
純度 : 99%以上 (HPLC) *
性状 : 色～オフホワイトの結晶性粉末*
保管方法 : 冷蔵 (2～8℃)、遮光

* 2020年2月19日分析証明書から転記

1-2. 媒体

0.5 w/v%メチルセルロース (0.5%MC溶液)
名称 : メチルセルロース400 (化学用)
製造元 : 富士フィルム和光純薬株式会社
ロット番号 : CAM6671

媒体の調製:

必要量のメチルセルロースを秤取し、攪拌しながら温めた適量の注射用水（日本薬局方、株式会社大塚製薬工場、ロット番号：9K87、9K94）を徐々に加えて分散させ、冷やした後に注射用水を加えて0.5%溶液とした（冷蔵保存）。

媒体選択理由:

サリドマイドは水への溶解度は低い。0.5%MCは懸濁液を調整する際に汎用されており、既報においてもサリドマイド投与実験に使用されている。

さらに我々はマウスにサリドマイドを投与し網羅的遺伝子発現解析を実施していることから、本課題で用いる試薬及び溶媒を一致させた。

1-3. 被験物質の調製及び均一性・安定性分析

令和2年度に被験物の調製方法、調製頻度、安定性は確認している。

即ち、必要量のサリドマイドを秤取し、メノウ乳鉢にてすり潰しながら、0.5%MCを加えて調製した。被験液は冷蔵にて保存し、8日以内に使用した。

また、0.2及び200 mg/mL液（媒体：0.5%MC溶液）の冷蔵下（2～8℃）にて8日間保存後、室温下で24時間の安定性・均一性を確認している。

1-4. 使用動物（購入雌）

動物種 : ウサギ (SPF)
系統 : ニュージーランドホワイト種 (Kbl:NZW)

供給源 : 北山ラベス株式会社

入荷時週齢 : 16週齢

交配時週齢 : 17～18週齢

入荷後1週間の検疫・馴化の期間を経て、一般状態および体重推移に異常のない動物を用いた。

交配 : 外陰部が腫脹して暗紫色を呈し、発情

期と認められた雌を雄（交配用所有雄）と1:1で交配用サークル〔650(φ)×H500 mm〕に入れて行った。交尾が2回確認された雌を交尾動物とし、その日を妊娠0日とした。

群分け：交尾成立日（妊娠0日）ごとに行い、妊娠0日の体重を基に各群の体重が可能な限り均等となるようにコンピュータを用いたブロック配置法により行った。

なお、34匹購入し、試験には28匹を配した。余剰動物は、動物管理部門へ移管した。

1-5. 使用動物（交配用所有雄）

動物種：ウサギ（SPF、所有動物）
系統：ニュージーランドホワイト種（Kbl:NZW）

供給源：北山ラベス株式会社
入手日：2022年2月4日（入荷時16週齢、30匹）
交配時の体重範囲：3.0~4.5 kg

入荷以降、体重推移および一般状態に異常がなく、高い受胎率を有した雄動物を選択し交配用とした。交配終了後、交配用雄動物として所有コロニーに戻した。

1-6. 飼育環境

温度(22±3°C)、湿度(50±20%)、照明(1日12時間、07:00~19:00)、換気回数(10~15回/時間)が統御された動物飼育室で飼育した。

飼料は固型飼料LRC4（オリエンタル酵母工業株式会社）を、給水は自動給水装置により水道水を自由摂取させた。

飼育はアルミ製飼育ケージ（W560 x D550 x H410 mm、理工電機株式会社製の改良型、バンチングポート床）に個別飼育した。環境エンリッチメントとして、ステンレス板及びプラスチックチェーンを与えた

2. サリドマイドの経口投与による母動物および胚・胎児発生への影響（妊娠28日解剖）

2-1. 目的

本研究の目的は、令和3年度に実施した最大精漿移行濃度の約100倍量を膈内投与量と算出して実施した試験計画の妥当性を確認することである。

具体的には、薬物吸収が良い経口投与において、文献検索及び予備的検討により奇形発現量である250 mg/kg、およびその1/10量で文献上奇形発現の報告の認められない25 mg/kgを投与した妊娠雌への影響および胚・胎児への影響を確認する（先行実験）。

先行実験の結果、軽度であるが25 mg/kg群で催奇形性が疑われたため、さらに半用量である12.5 mg/kgを追加した（追加実験）。

本分担研究ではサリドマイド経口投与後、妊娠28日に帝王切開し、妊娠全期間を通した母動物への影響および胎児発生への影響を確認した。

2-2. 投与期間および投与回数

投与経路、投与期間、投与回数は、膈内投与試験に合わせ、交尾翌日（妊娠1日）から妊娠13日まで、1日1回、13日間、反復経口投与する。投与回数は1日1回（7日/週）とした。

この投与期間はサリドマイドによる催奇形作用への感受性が高い時期である。ウサギでは排卵が交尾後

約11時間に起こることが報告されていることから、投与されたサリドマイドの物性による膈内環境の変化が、精子運動性等に直接影響することにより妊娠動物が減少する状況を避けるため、交尾当日（妊娠0日）の膈内投与は実施しなかった。

なお、交尾成立日を妊娠0日（Gestational day 0; GD0）とした。

2-3. 投与方法

投与容量は5 mL/kgとし、媒体に懸濁したthalidomideを、ウサギ用経口投与チューブ（ネラトンカテーテル、テルモ社製）（注1）を用いて強制経口投与した（08:22~12:06の間）。

投与後は、カテーテル内を約4mLの水道水でフラッシングした。

媒体対照群には媒体（0.5% MC溶液）を同様に投与した。動物ごとの投与液量は直近の体重を基準に算出した。

（注1）2孔式サフィードネラトンカテーテル16Fr（53 mm）（コード番号：SF-ND1610）に、サフィードコネクタ100（コード番号：XX-SF0100）を付けて使用。

2-4. 投与量

群構成を下記に示す。

先行実験

投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	交尾成立雌 (生存胎児含有雌/妊娠雌)	動物番号
0	5	5	8 (7/7)	1101~1108
25	50	5	8 (8/8)	2101~2108
250	50	5	12 (5/12) *	3101~3112

*12例中1例は流産

追加実験

投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	交尾成立雌 (生存胎児含有雌/妊娠雌)	動物番号
0	5	5	4 (4/4)	1101~1104
12.5	2.5	5	8 (8/8)	2109~2116

投与量設定根拠

令和2年度に実施したサリドマイドを用いた発生毒性の予備的検討においては、妊娠9日から13日の5日間、250 mg/kgを反復経口投与した結果、早期死亡胚の増加が認められ、生存胎児の得られた全腹で胎児に奇形（短鼻や眼突出等の顔面の異常、屈曲肢、過屈曲肢、肺副葉欠損、脳室の拡張等の異常）が認められた。

また、文献検索の結果からは、ウサギの妊娠8日あるいは9日に100 mg/kg以上を投与した論文では、奇形の発現が報告されている。この予備的検討と文献検索の結果から、本試験における高用量群の投与量として奇形を有する胎児が認められることが期待される、250 mg/kgとした。

なお、250 mg/kgは雄ウサギ単回経口投与および反復経口投与試験にも使用した用量である（令和2年度

実施)。

一方、低用量には文献検索において奇形の発現の報告がなく、投与量として高用量群の10分の1量であり、無毒性量であることが期待される25 mg/kg を選択した。

先行実験の結果、軽度であるが25 mg/kg群で催奇形性が疑われたため、さらに半用量である12.5 mg/kgを追加した(追加実験)。

投与容量は5 mL/kg とした。

2-5. 動物の観察

投与期間中は投与前、投与直後及び投与2時間後の3回/日、その他の期間は午前中に1回/日、一般状態を観察した。

体重は妊娠0、1、3、6、8、10、12、13、14、16、19、22、24、26及び28日の午前中(投与期間中は測定当日の投与前)に測定した。

2-6. 剖検及び帝王切開

妊娠28日の午前に、全例をペントバルビタールナトリウム静脈内投与(1 mL/kg)による深麻酔下で腹大動脈からの放血により安楽死させ、体外表、胸腔内及び腹腔内の主要器官/組織を詳細に観察した。

2-7. 帝王切開

剖検時に着床の有無により妊娠の成否を確認した。妊娠が認められた母動物は卵巣及び子宮を摘出し、卵巣については妊娠黄体数を数えた。子宮については子宮壁を切開し、生存胎児数、死亡胚・胎児数とその区分(着床痕、吸収胚、胎盤遺残、早期浸軟児、後期浸軟児、死亡胎児)を判定・記録した。生存胎児と死亡胚・胎児の総数を着床数とした。

また、生存胎児は胎盤異常の有無を肉眼的に調べ、重量を個々に測定した。

肉眼的に着床が認められなかった対照群の1例の子宮は10%硫化アンモニウム溶液*に浸漬し、着床部位の有無を観察した。この動物の子宮に着床部位は認められなかったため、不妊と判断し、全てのデータを評価から除外した。

*10%硫化アンモニウム溶液

硫化アンモニウム溶液(富士フィルム和光純薬株式会社)をその9倍容量の注射用水(株式会社大塚製薬工場)で溶解させて調製した。

2-8. 生存胎児の観察及び測定

(1) 外表、体重及び性別

全生存胎児について、口腔内を含む外表異常の有無を観察した後、体重を個別に測定した。生存胎児は内部生殖器の観察により性別を判定した。

(2) 内臓形態

全生存胎児について、新鮮標本を用いて頭部、胸腔内(心臓の内部観察を除く)及び腹腔内の内臓異常・変異の有無を検索した。脳及び心臓(気管及び食道の周辺組織も含む)を摘出後、リン酸緩衝10%ホルマリン液で固定した。固定後、脳はWilsonの粗大切片法¹⁾、心臓は西村の顕微解剖法²⁾を参照して異常・変異の有無を検索した。観察終了後の標本はリン酸緩衝10%ホルマリン液で保存した。

1) Wilson JG. Methods for administering agents and detecting malformation in experimental animals. "Teratology; Principles and Techniques" ed. By Wilson JG and Warkany J, Chicago University Press, Chicago 1965; 262-77.

2) Nishimura K. A microdissection method for detecting thoracic visceral malformations in mouse and rat fetuses. Cong Anom 1974; 14: 23-40.

(3) 骨格形態

新鮮標本を用いた内臓観察後の全生存胎児は、99%アルコール液で固定した後、アルシアンブルー・アリザリンレッドS二重染色透明骨格標本作製した。

染色試薬

- ・アリザリンレッドS
特級、関東化学、Cat no. 0113-30)
- ・アルシアンブルー
特級、Alcial blue 8GX certified、Electron Microscopy Sciences、Cat no. 10350)

3. 統計解析

3-1. パラメーターの算出

着床前死亡率、着床率、着床後死亡率、外表異常率、内臓異常率、内臓変異率、骨格異常率及び骨格変異率を腹ごとに、生存胎児の性比、外表異常・内臓又は骨格の異常又は変異を示す胎児を有した母動物の発現率あるいは異常胎盤を有した母動物の発現率を群ごとに、以下の式により算出した。

ただし、異常又は変異を示す胎児を有した母動物の発現率については、所見ごとの算出は行わなかった。なお、生存胎児の体重(雌雄別及び雌雄の合計値)及び胎盤重量(雌雄別及び雌雄の合計値)は各腹の平均値を求めた。死亡胚・胎児数と着床後死亡率は各区分についても算出した。

着床前死亡率(%) = [(黄体数 - 着床数) / 黄体数] × 100

着床率(%) = (着床数 / 黄体数) × 100

着床後死亡率(%) = (死亡胚・胎児数 / 着床数) × 100

外表異常率(%) = (外表異常を示す胎児数 / 観察胎児数) × 100

内臓異常率(%) = (内臓異常を示す胎児数 / 観察胎児数) × 100

内臓変異率(%) = (内臓変異を示す胎児数 / 観察胎児数) × 100

胎児の性比(%) = (雄胎児数 / 全胎児数) × 100

外表異常を示す胎児を有した母動物の発現率(%)

= (外表異常を示す胎児を有した母動物数 / 母動物数) × 100

内臓異常/変異を示す胎児を有した母動物の発現率(%)

= (内臓異常/変異を示す胎児を有した母動物数 / 母動物数) × 100

3-2. 検定

妊娠動物より得られたデータに関し、媒体対照群と投与群との間で検定を行った。解析にはSAS Release 9.1.3 (SAS Institute Inc.)を使用した。

1) 体重、妊娠黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚・胎児数、生存胎児体重、胎盤重量は、群ごとに平均値及び標準偏差を求めた。

母動物ごとに得られた値あるいは平均値を1標本単位とした。F検定にて等分散性を確認し、等分散であった場合には、Studentのt検定を、不等分散であった場合にはAspin-Welchのt検定を実施した(有意水準0.05及び0.01、両側)。

2) 着床前死亡率、着床率、着床後死亡率、外表異常率、内臓異常率及び内臓変異率については、母動物ごとに得られた率を1標本単位として群ごとに平均値及び標準偏差を求め、媒体対照群と投与群の比較のため、Wilcoxonの順位和検定を行った(有意水準0.05及び0.01、両側)。

3) 生存胎児の性比、内臓および骨格の異常又は変異を示す胎児を有した母動物の発現率については、各群の雌雄胎児数、所見を示す胎児を有した母動物数を基に、Fisherの直接確率計算法により検定を行った（有意水準0.05及び0.01、両側）。

(倫理面への配慮)

科学的及び動物愛護的配慮を十分行い、所属の研究機関が定める動物実験に関する規定、指針を遵守した。

C. 研究結果及び考察

1. 母動物

1-1. 一般状態(表14)

死亡動物は認められなかった。

流産が妊娠23日に250 mg/kg の1例に観察された。

一般状態の変化として、投与期間中に排糞量の低下が25 mg/kg 群で1例、250 mg/kg 群で8例に認められた。この変化は投与終了後も25 mg/kg 群の4例、250 mg/kg 群の5例に、それぞれ、観察された。対照群においても排糞量の低下は投与期間終了後、2例に認められた。

12.5 mg/kg群の3例及び媒体対照群の1例で排糞量の減少が認められたが、250 mg/kg群での発現は妊娠3から13日のn投与期間中に認められているが、媒体対照群及び12.5 mg/kg群では投与後の妊娠15～19日に1～3回みられたのみであり、投与量の増加によって症状発現頻度の増加はみられないこと、同系統のウサギを用いた他の試験の媒体対照群及び同系統のウサギを使用した試験において比較的高頻度で日常的に認められる所見であることから、被験物質投与の影響ではないと推定した。以上の他には試験を通じて異常は認められなかった。

1-2. 体重 (表15)

250 mg/kg 群では妊娠12日以降の体重実測値が妊娠期間を通して妊娠28日まで対照群と比較して有意に低値を示した。同群の体重増加量は、妊娠1日から14日（投与期間中）、妊娠14日から28日（投与期間終了後）、妊娠0日から妊娠28日の各期間の体重増加量は対照群と比較して有意に低値を示した。特に、投与後にあたる妊娠14日から28日の増加量は対照群が0.24 kg に対して、-0.01 kgであった。

25 mg/kg 群では、実測値に対照群との間に差は観察されなかったが、妊娠1日から14日（投与期間中）及び妊娠0日から妊娠28日の体重増加量は対照群と比較して有意に低値を示した。投与期間終了後の体重増加量には対照群と差は認められなかった。

12.5 mg/kg群では、妊娠期間中及び投与期間中（妊娠1日～14日）の体重増加量が媒体対照群に比較して有意な高値を示した。投与期間終了後（妊娠14日～28日）の増加量には変化はみられなかった。250 mg/kg群では体重の低値が認められており、ベクトルが逆であることから被験物質投与による変化とは考えられなかった。

1-3. 剖検所見

対照群を含むいずれの投与群において、体外表、胸腔内及び腹腔内の主要器官・組織に肉眼的な異常は観察されなかった。

2. 帝王切開 (表16)

250 mg/kg群では黄体数及び着床数の有意な低値が認められた。本試験においては交配直後に投与した被験物質の影響によって生殖学的影響が起り、観察対象となる胎児が減少する状況を防止するため、交尾当日の投与を避ける計画で試験を実施したが、なお被験物質投与による影響は残留していると考えられた。

25 mg/kgおよび12.5 mg/kg群では黄体数、着床数、着床前死亡率、着床率、死亡胚・胎児数、着床後死亡率に媒体対照群との間で有意差は認められなかった。

3. 胎児観察

3-1. 胚・胎児死亡 (表16、表17)

250 mg/kg群の胚・胎児死亡数及び着床後死亡率は有意な高値を示し、雌雄別及び雌雄を合わせた生存胎児数並びに雌雄を平均した生存胎児体重は低値を示した。

25 mg/kg群では雌の生存児数の有意な低値が認められた。性比にはいずれの投与群も媒体対照群と比べ有意な差は認められなかった。

12.5 mg/kgでは、雌の生存胎児数の有意な増加及び雌の生存胎児体重及び雌の胎盤重量の有意な低値が観察された。雌の生存胎児数の変化は増加であることから、偶発的に媒体対照の雌の生存胎児数が低値で会った事による二次的な変化と考えられた。雌胎児の生存胎児体重及び胎盤重量の低値は、生存胎児数が多かったことによる二次的な影響が考えられること、雄及び雄雌合計の体重胎盤重量には差がみられないことから、偶発的な有意差と考えられた。

胎盤に形態異常はみられず、胎盤重量にも変化は認められなかった。

3-2. 胎児外表観察 (表18)

250 mg/kg 群では外表異常発現率が対照群と比較して有意に増加した。観察された外表異常は、四肢の湾曲、異常回転肢、過屈曲肢、小耳、異常回転手掌、欠指、過剰指、浮遊指、鉤状尾、短尾であり、異常回転肢、異常回転手掌、欠指の発現率に有意差が認められた。

25 mg/kg 群の1例にドーム型頭部が観察された。

12.5 mg/kg群に異常を呈した胎児は観察されなかった。

3-3. 胎児内臓観察 (表19)

250 mg/kg 群及び25 mg/kg 群ともに内臓異常および変異の発現率が対照群と比較して有意に増加した。

観察された内臓異常および変化のうち、心室中隔筋性部欠損および大動脈拡張の発現頻度に統計学的有意差が観察された。

12.5 mg/kg群では内臓異常として心室中隔筋性部欠損、大動脈弓拡張、腎欠損、尿管欠損、心形態異常 (Misshapen heart) が、小数例観察され、内臓変異も認められたが、発現頻度には12.5 mg/kg群と媒体対照群で有意差は認められなかった。

3-4. 胎児骨格観察

250 mg/kg群では骨格異常率及び異常を示す胎児を有

した母動物の発現率が有意な高値を示した。

観察された骨格異常及び変異のうち、中手骨欠損、前肢指骨欠損、脛骨欠損、距骨未骨化の発現頻度に統計学的有意差が観察された。

25 mg/kg群では骨格異常および変異が観察されたが、対照群との間に有意差はなかった。

12.5 mg/kg群では、骨格異常は認められなかった。骨格変異は対照群ともに観察されたが、両群の発現頻度には差はなかった。

D. 結論

令和3年度に実施した、最大精漿移行濃度の100倍量を膈内投与試験の投与量の妥当性および膈内投与と経口投与による胎児曝露量の比較検討のために、本分担研究では、サリドマイドを膈内投与試験と同時期である妊娠1～13日に経口投与し経口投与による母動物および胚・胎児への影響を確認した。

高用量群である250 mg/kg/dayの結果、母動物の一般状態及び体重に影響を及ぼし、一般毒性学的影響が及んだ投与量であると判断した。また、胎児の生存率が低下し、胎児の成長が抑制された。

外表、内臓及び骨格観察の結果、外表異常として異常回転肢、前肢過屈曲肢及び欠指が、内臓異常として心室中隔筋性部欠損、大動脈弓拡張などが、内臓変異として肺の副葉欠損などが認められた。骨格異常としては中手骨、脛骨及び前肢指節骨の欠損が認められ、骨格変異としては距骨未骨化の発現頻度のそれぞれ増加が認められた。

中間用量である25 mg/kg群ではこのうち、胎児の生存性及び胎児体重には変化がみられなかったものの、一部の骨での骨化数の低値が認められ、形態観察の結果、内臓観察では心室中隔筋性部欠損や大動脈弓拡張、骨格観察では中手骨欠損及び前肢指節骨欠損が少数例ながら認められた。

低用量である12.5 mg/kg群では、母動物への影響は認められず、胎児の生存性及び体重にも影響はなかった。また、外表異常も観察されず、無作用量の判断基準となった感度の高い指標と考えられる骨格観察における中手骨の欠損及び前肢の指節骨の欠損等も観察されなかった。

一方、同群では有意差はなかったが、心室中隔筋性部欠損が2腹の3例（発現頻度5.7%）に認められた。この内臓異常は、25 mg/kg群で7.5%、250 mg/kg群では30.7%の発現頻度であり用量依存性がみられたことから、サリドマイドの経口投与との関連を否定できなかった。

なお、一連の動物試験を実施した施設における背景データでは、この異常は32試験（対象胎児数355匹）において0～4.0%(Mean±2SD=0.13±1.55)の発現頻度である。

以上の結果から、サリドマイド12.5 mg/kgの反復経口投与は最大無作用量（NOEL）と考えられた。

E. 健康危険情報

総括研究報告書参照

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Kuwagata M*, Takashima H, Haneda R, Tanaka K, Hasegawa T, Yamazaki H, Kitajima S.: Possible teratogenic effects via male semen exposed to thalidomide in rabbits. The 62nd Annual meeting and ToxExpo (2023.03.19-23) ナッシュビル、アメリカ

2) Makiko Kuwagata, Hiromasa Takashima, Ryo Haneda, Kanako Tanaka, Takuro Hasegawa, Hiroshi Yamazaki, Satoshi Kitajima: Possible teratogenic effects mediated by seminal plasma exposed to thalidomide in rabbits. EUROTOX2023. (2023.9.10-13)リュブリャナ、スロベニア

国内学会

1) 高島宏昌、羽田亮、田中加奈子、関美沙、長谷川拓郎、山崎浩史、北嶋聡、桑形麻樹子：サリドマイドに係る雄性生殖を介した発生毒性、第62回日本先天異常学会学術集会（2022.7.28）つくば

2) 長谷川拓郎、白方渉太、高島 宏昌、山崎 浩史、北嶋 聡、桑形麻樹子：LC-MS/MSを用いたウサギ血漿、精液および子宮内容物中のサリドマイドとその代謝物の同時測定法のバリデーション。第50回日本毒性学会学術年会(2023.6.19-21) 横浜

3) 高島宏昌、田中加奈子、長谷川拓郎、羽田亮、山崎浩史、北嶋聡、桑形麻樹子：ウサギを用いたサリドマイド膈内投与による催奇形作用評価。第50回日本毒性学会学術年会(2023.6.19-21) 横浜

4) 桑形麻樹子、高島宏昌、長谷川拓郎、田中加奈子、羽田亮、山崎浩史、北嶋聡：ウサギへのサリドマイド経口投与による精漿を介する発生毒性発現リスクの解明。第63回日本先天異常学会学術集会(2023.7.28-30)つくば

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし