

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) サリドマイド等が胎児に及ぼす影響の評価に関する研究
(英語) Adverse fetal effect of thalidomide via semen

研究開発担当者 (日本語) 薬学部 専任講師 西村 友宏
所属 役職 氏名： (英語) Tomohiro Nishimura, Ph.D., Senior Assistant Professor, Faculty of
Pharmacy, Keio University

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) サリドマイド類の精液移行と胎児への影響
開発課題名： (英語) Transfer of thalidomide into semen and effect on the fetus
研究開発代表者 (日本語) 慶應義塾大学薬学部 専任講師 西村友宏
所属 役職 氏名： (英語) Tomohiro Nishimura, Ph.D., Senior Assistant Professor, Faculty of
Pharmacy, Keio University

分担研究 (日本語) サリドマイド類の精液移行機構と精液中濃度を規定する因子および精子への影響
開発課題名： (英語) Transfer mechanism of thalidomide into semen and the effect on
spermatozoa

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人熊本大学 大学院生命科学研究部 教授 若山友彦
所属 役職 氏名： (英語) Tomohiko Wakayama M.D., Ph.D., Professor, Department of Histology,
Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

分担研究 (日本語) 研究開発内容に対する発生毒性学的観点からの助言
開発課題名： (英語) Comments on the study results in terms of developmental toxicities
with specialized expertise

研究開発協力者 (日本語) 学校法人加計学園 千葉科学大学危機管理学部 教授 堀本政夫
所属 役職 氏名 : (英語) Masao Horimoto, Ph.D., Professor, Faculty of Risk and Crisis Management,
Chiba Institute of Science

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究は、サリドマイド等を服用した場合における精液中の濃度や胎児に及ぼす影響に関する国内外の文献情報等について調査し、催奇形性について調査研究することを目的とした。研究開発提案者である西村は、分担者である若山友彦教授 (熊本大学大学院生命科学研究部) および協力者である堀本政夫教授 (千葉科学大学危機管理学部) らと調査検討した。

多くの薬剤は精液中に移行し、精液中薬物濃度は血漿中薬物濃度と同程度かあるいは低いことが示されている。精液中の液体成分はほぼ精囊液由来であり、精液中の薬剤の大部分は血漿と平衡状態にある精囊液由来であると推察される。したがって、精子由来の薬剤排出量は少なく、薬剤の血漿中からの消失とともに、精液中にもほぼ排出されなくなる。

サリドマイド類 (サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド) の精液中濃度は 3 剤とも血中薬物濃度と比較して 0.3 倍から 2.2 倍程度である。精液中サリドマイドの約 99% が精漿に含まれることがウサギで示されている。またレナリドミドの血漿中濃度と精液中濃度の半減期の類似性より、サリドマイド類の精液中濃度は血漿中濃度とおおよそ平衡関係にあると考えられる。

サリドマイドは標準投与量である 100 mg/day を経口にて服用中に、精液中に 250 ng/g 程度分泌される。文献では、サリドマイドの一日最大投与量が 400 mg、標準的な射精精液量が 4 g であることを考慮すると、一回射精精液中に最大で 4 µg が含まれる可能性があると考えられる。筆者らの推定では、精液中には最大で最高血中濃度と同程度の濃度が含まれる可能性があることを考慮すると、最大精液中サリドマイド量は 34 µg と算出された。精液中に含まれる薬剤が胎児に暴露される経路は解明されていない。したがって毒性の危険性を評価するため現在のところ、精液中に含まれる薬剤が膣壁から 100% 吸収された場合に起こりうる毒性を評価するのが一般的である。

これらに従い算出した母体血中濃度と動物実験における NOAEL (No Observable Adverse Effect Level, 無毒性量) と比較することでリスク評価を検証した。精液中サリドマイドおよびレナリドミドが 100% 吸収されたと仮定することにより推定される最大の母体循環血中濃度はそれぞれ、ウサギにおける NOAEL の 1% 以下であった。NOAEL の 1% は、種差および個人差それぞれ 10 倍の変動を考慮しても危険性が少ないとする摂取許容量の判断基準とする数値であり、一般に危険性は少ないと判断できる。

FDA 副作用報告システム (FAERS) にサリドマイドの男性への投与中にパートナーの妊娠が発覚した事例が 9 例報告されていた。報告された 9 例のうち、出産時の状態が記録されていないものを含め、サリドマイド胎芽症の報告はなかった。

以上より、主に文献およびデータベース検索により、精液中薬剤の胎児への影響を検証した。精液中薬剤の母体循環への吸収率はほとんど検討されていないが、全てが吸収されたと仮定しても母体血漿中濃

度は、母体が薬剤を直接服用した場合に比較して極めて少なく、本経路による胎児毒性発症の可能性は少ないと考えられる。

Summary

The purpose of this study was to clarify the adverse fetal effect of drugs, particularly thalidomide and its analogues, in semen by investigating the literature and database. Many drugs are transferred to semen and seminal concentration of drugs are reportedly close to or less than the plasma concentration, except for several antimicrobial agents. Most of semen is composed of seminal vesicle fluid. It is thought that drugs in semen is derived from seminal vesicle fluid rather than from spermatozoa.

Seminal concentration of thalidomide, lenalidomide and pomalidomide is approximately 0.3 to 2.2-fold compared to plasma concentration. It has been shown that about 99% of thalidomide in semen is from seminal fluid in rabbits. Half-life of lenalidomide in plasma and semen are similar with each other. Therefore, it is likely that thalidomide and its analogues in semen are equilibrative to plasma. Seminal concentration of thalidomide is reportedly 250 ng/g during 100 mg/day thalidomide oral administration. Maximum amount secreted in semen has been estimated as follows. Maximum daily dose and average weight of a single ejaculation are taken into consideration, according to the literature, a single ejaculation is estimated to contain 4 µg of thalidomide. We evaluated the maximum amount of thalidomide in single ejaculation as well and estimated that a single ejaculate contains at most 34 µg under the assumption of ejaculation at time-to-maximum blood concentration.

To date, it has not been clarified how much drugs in semen are absorbed into maternal circulation. It is, therefore, generally assumed that the bioavailability of drugs in semen to maternal circulation is complete and the distribution volume is equal to plasma volume in order to evaluate the risk of the drugs in semen. The estimated maternal plasma concentration and NOAEL, No Observable Adverse Effect Level, measured in thalidomide toxicity sensitive rabbits were compared. The estimated maternal plasma maximum concentrations of thalidomide and lenalidomide transferred from semen was less than 1% compared to NOAEL.

We investigated FDA-AERS to find clinical reports that the male patients take thalidomide while his partner was pregnant. We found the 9 cases but there are no reports that show adverse fetal effect.

In summary, seminal concentration of thalidomide is similar to that in the plasma. Even though maximum exposure of thalidomide in maternal circulation is assumed, the plasma concentration was much less than NOAEL estimated in rabbits.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし