

図 6

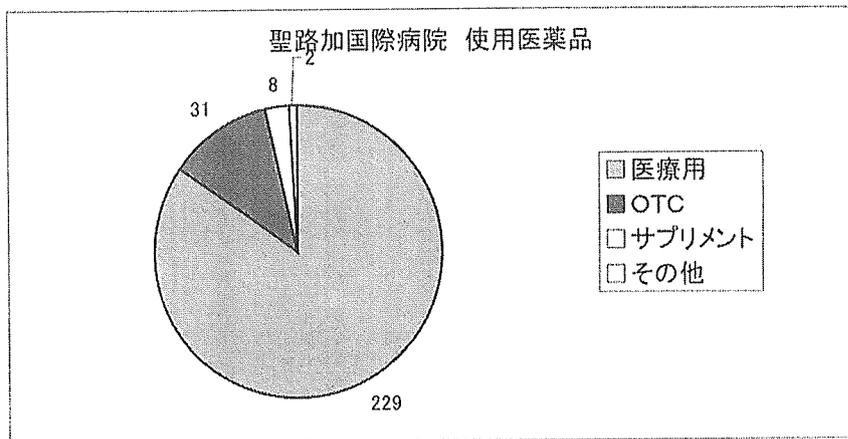


図 7

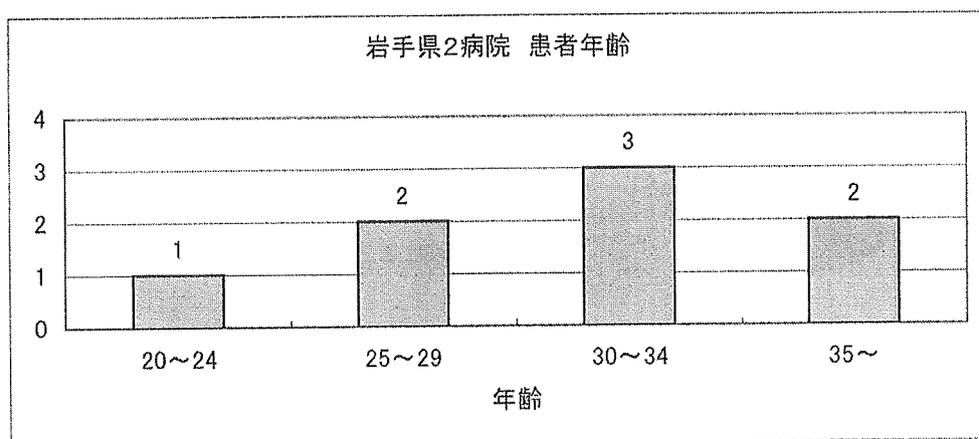


図 8

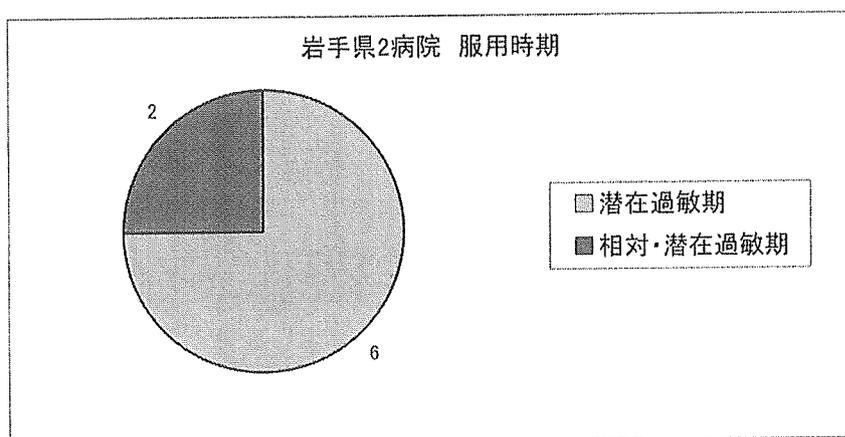


図 9

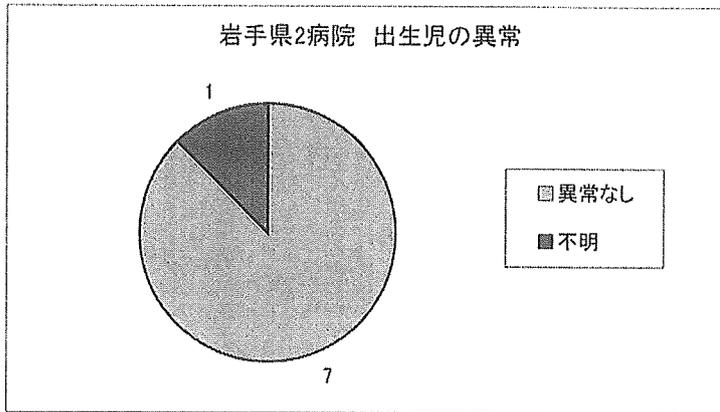


図 10

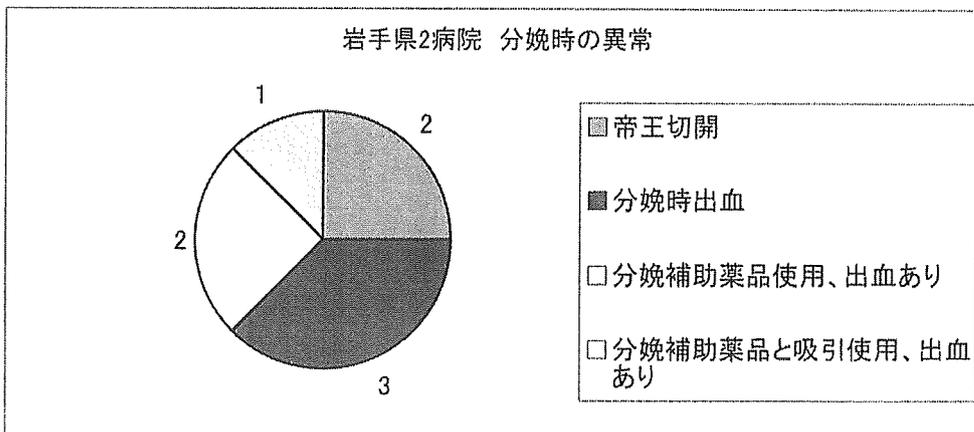


表1

無条件に禁忌である医薬品

商品名	成分
アレギサール錠	ペミロラストカリウム
イワトミド	オキサトミド
クラビット	レボフロキサシン
クリアミンA錠	酒石酸エルゴタミン, 無水カフェイン, イソプロピルアンチピリン
シバスタン錠	シプロフロキサシン
ソフィアC	ノルエチステロン, メストラノール
ソレルモン	ジクロフェナクナトリウム
ドオルトン錠	ノルゲストレル, エチニルエストラジオール
ナウゼリン錠	ドンペリドン
ナサニール点鼻液	酢酸ナファレリン
ナポールSR	ジクロフェナクナトリウム
ハドリン	ドンペリドン
ハロペリドール	ハロペリドール
ボルタレン錠	ジクロフェナクナトリウム
ボルタレ坐薬	ジクロフェナクナトリウム
ボルマゲン錠	ジクロフェナクナトリウム
マスキュラックス	臭化ベクロニウム
メガロシン	フレロキサシン
リピトール錠	アトルバスタチンカルシウム水和物
商品19種類	成分14種類

条件によっては投与できる禁忌医薬品

条件	禁忌(ただし, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては, 炭疽及び野兔病に限り, 治療上の有益性を考慮して投与する)
商品名	トワキサン錠
成分	ノルフロキサシン

条件	禁忌(妊娠3ヶ月以内は経口投与しない)
商品名	フラジール錠
成分	メトロニダゾール

条件	禁忌(妊娠していることが明らかな者には接種してはならない)
成分	ポリオワクチン

条件	禁忌(妊娠末期の婦人には投与しない)
商品名	成分
スルガム	チアプロフェン酸
ニフラン	プラノプロフェン
ハイベン	エトドラク
ボンタール	メフェナム酸
ロキソニン	ロキソプロフェンナトリウム
ロルカム錠	ロルノキシカム
ロルフェナミン錠	ロキソプロフェンナトリウム
7種類	6種類

妊婦に対する記載のない医薬品

商品名	成分
アクディーム	塩化リゾチーム
アズレンG	アズレンスルホン酸ナトリウム
アドナ	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム
アドナ注	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム
エクセラージェ	サナクターゼM, プロクターゼ, オリパーゼ2S, メイセラージェ, 膵臓性消化酵素TA
エコリシン	ラクトビオン酸エリスロマイシン・コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム
エンピナースP	プロナーゼ
オムゼン錠	セラペプターゼ
サリドン	イソプロピルアンチピリン, アリルイソプロピルアセチル尿素, フェナセチン, カフェイン
サリベート	塩化ナトリウム, 塩化カリウム, 塩化カルシウム, 塩化マグネシウム, リン酸二カリウム
シナール	ビタミンC
ダーゼン錠	セラペプターゼ
チラージンS	レボチロキシシンナトリウム
テラマイシン眼軟膏	塩酸オキシテトラサイクリン, 硫酸ポリミキシンB
トランサミン錠	トラネキサム酸
ネオラミンスリーピー	チアミンジスルフィド, 塩酸ピリドキシン, 酢酸ヒドロキシコバラミン
ビタミンB12	シアンコバラミン
フェロミア錠	クエン酸第一鉄ナトリウム
フォリアミン錠	葉酸
フスタギン	シャゼンソウエキス
フラビタン	フラビンアデニンジヌクレオチド
メコラミン	メコバラミン
メチコパール錠	メコバラミン
ユベラNソフトカプセル	ニコチン酸トコフェロール
ラックビー	ビフィズス菌
リカバリンS注	トラネキサム酸
酸化マグネシウム	酸化マグネシウム

27種類

23種類

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい」

商品名	成分
アキネトン	ビペリデン
アデホス顆粒	アデノシン三リン酸二ナトリウム
グッドミン	プロチゾラム
ゲファニール	ゲファルナート
トフラニール	塩酸イミプラミン
ニポラジン	メキタジン
ピーゼットシー錠 2mg	ペルフェナジン
ヒルナミン	レボメプロマジン
ブラダロン	塩酸フラボキサート
ムコダイン	L-カルボシステイン
リタリン錠「チバ」10mg	塩酸メチルフェニデート
ルジオミール	塩酸マプロチリン
レンドルミン	プロチゾラム
ロヒプノール	フルニトラゼパム

14種類

14種類

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい」

商品名	成分
クラリチン	ロラタジン

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。また、投与中に妊娠が判明した場合は中止することが望ましい」

商品名	成分
ルボックス	マレイン酸フルボキサミン
デプロメール	マレイン酸フルボキサミン

2種類

1種類

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する」

商品名	成分
タリオン	ベシル酸ベポタスチン

「妊婦(12週以内あるいは妊娠末期)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」

商品名	成分
EAC	アスピリン・アスコルビン酸
PL顆粒	サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、メチレンジサリチル酸プロメタジン
トーフチーム顆粒	サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、メチレンジサリチル酸プロメタジン
ピーエイ錠	サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、メチレンジサリチル酸プロメタジン
ヘブンC	サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、メチレンジサリチル酸プロメタジン
ペレックス顆粒	サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、マレイン酸クロルフェニラミン
ホグス顆粒	サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、メチレンジサリチル酸プロメタジン
商品7種類	成分3種類

「妊婦(3ヵ月以内)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のみ投与する」

商品名	成分
エバミール錠	ロルメタゼパム
セパゾン	クロキサゾラム
セルシン	ジアゼパム
ソラナックス	アルプラゾラム
ダルメート	塩酸フルラゼパム
デパス	エチゾラム
ドラール錠	クアゼパム
ハルシオン	トリアゾラム
ベノジール	塩酸フルラゼパム
ベンザリン	ニトラゼパム
ホスボールクリーム	ピホナゾール
メイラックス	ロフラゼブ酸エチル
リスミー	塩酸リルマザホン
レキソタン	プロマゼパム
レスミット錠	メダゼパム
15種類	14種類

「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」

商品名	成分
アズクレニンS顆粒	アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン
アストフィリン錠	ジプロフィリン, 塩酸エフェドリン, 塩酸パパペリン, ノスカピン, 塩酸ジフェンヒドラミン
アストミン	リン酸ジメモルファン
アスベリン	ヒベンズ酸チペピジン
アセチルスピラマイシン	アセチルスピラマイシン
アタラックスPカプセル	パモ酸ヒドロキシジン
アブラチン	塩酸エピナスチン
アブレース錠	トロキシピド
アモキシサンカプセル	アモキサピン
アルデシン点鼻	プロピオン酸ベクロメタゾン
アレグラ	塩酸フェキソフェナジン
アレジオン錠	塩酸エピナスチン
アレロック	塩酸オロパタジン
アンブロン	塩酸アンブロキソール
インタール点眼液	クロモグリク酸ナトリウム
エバステル	エバスチン
エリーテン	メクロプラミド
オフテクター点眼	オフロキサシン
オメプラール錠	オメプラゾール
カイロック	シメチジン
ガスターD	ファモチジン
ガスモチン錠	クエン酸モサプリド
カタプレス	塩酸クロニジン
ガナトン	塩酸イトプリド
キシロカイン注射液	塩酸リドカイン
ケテック錠	テリスロマイシン
コフデニンA	ヒベンズ酸チペピジン
コランチル	コランチル
コリオバンカプセル	臭化ブトロピウム
コロネル細粒	ポリカルボフィルカルシウム
コンラックス注	メシル酸プリジノール
サクシゾン注	コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム
サリチルロン	ナプロキセン
サルタノールインヘラー	硫酸サルブタモール
サワシリン	アモキシシリン
ザンタック	塩酸ラニチジン
ジスロマック	アジスロマイシン水和物
シングレア	モンテルカストナトリウム
スタドール注	酒石酸ブトルファノール
ストロカイン	オキセサゼイン
スピロベント錠	塩酸クレンブテロール
スペリア錠	フドステイン
セファクロル	セファクロル
セフゾンカプセル	セフジニル
セルベックスカプセル	テブレノン
セlestamin錠	ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン
セロクエル錠	フマル酸クエチアピン
タガメット	シメチジン
タミフル	リン酸オセルタミビル
タリビット耳科用液	オフロキサシン
ダレン	フマル酸エメダスチン
ダンリッチ	ヨウ化イソプロバミド, 塩酸フェニルプロパノールアミン, 塩酸ジフェニルピラリン
ツムラ五苓散	タクシャ、ブクリョウ、チョレイ、ソウジュツ、ケイヒ
テオフルマート	テオフィリン
テオロン錠	テオフィリン

商品名	成分
デカドロン	デキサメタゾン
テグレートール錠	カルバマゼピン
テトラミド	塩酸ミアンセリン
ドイル注	アスポキシシリン
ドグマチール錠	スルピリド
トミロン	セフテラムピボキシル
トリプタノール	塩酸アミトリプチリン
トレドミン	塩酸ミルナシبران
ネオマレルミンTR	マレイン酸クロルフェニラミン
ノイロトリン特号注	ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液
パキシル錠	塩酸パロキセチン水和物
パセトシン錠	アモキシシリン
バナン	セフポドキシムプロキセチル
バラシリン	塩酸レナンピシリン
パリエット錠	ラベプラゾールナトリウム
バルトレックス	塩酸バラシクロビル
フスコデ	リン酸ジヒドロコデイン, dl-塩酸メチルエフェドリン, マレイン酸クロルフェニラミン
フラベリック	リン酸ベンプロベリン
プリンペラン錠	メトクロプラミド
フルタイド	プロピオン酸フルチカゾン
ブルフェン錠	イブプロフェン
フルマリン注	フロモキセフナトリウム
フルミノール	フマル酸クレマスチン
プロチアデン	塩酸ドスレピン
プロカテジン	ラフチジン
フロモックス錠	塩酸セフカベンピボキシル
ベタメサゾン錠	ベタメタゾン
ペミラスト点眼	ペミロラストカリウム
ペリアクチン	塩酸シプロヘプタジン
ホクナリンテープ	ツロブテロール
ポララミン	マレイン酸クロルフェニラミン
マーズレンS	アズレンスルホン酸ナトリウム・L-ゲルタミン
マイスリー錠	酒石酸ゾルピデム
ミグリステン錠	メシル酸ジメチチアジン
ミノマイシン	塩酸ミノサイクリン
ミラドール	スルピリド
ムコスタ	レバミピド
ムコソルバン	塩酸アンブロキシソール
メイアクト	セフジレンピボキシル
メイセリン	セフミノクスナトリウム
メジコン	臭化水素酸デキストロメトルファン
メプチンミニ	塩酸プロカテロール
メリスロン	メシル酸ベタヒスチン
ユーバン錠	ロラゼパム
ユーロジン錠	エスタゾラム
抑肝散加陳皮半夏	ハンゲ、ソウジュツ、ブクリョウ、センキュ、チンピ、トウキ、チョウトウコウ、サイコ、カンゾウ
ラキソベロン液	ピコスルファートナトリウム
リカマイシン	ロキタマイシン
六君子湯	ソウジュツ、ニンジン、ハンゲ、ブクリョウ、タイソウ、チンピ、カンゾウ、ショウキョウ
リネステロン	ベタメタゾン
リボスチン点鼻	塩酸レボカバスチン
リンデロン錠	ベタメタゾン
リンラキサー錠	カルバミン酸クロルフェネシン
リン酸コデイン散	リン酸コデイン
リン酸ジヒドロコデイン	リン酸ジヒドロコデイン
ルーラン	塩酸ペロスピロン水和物
レスプレソ	塩酸エブラジノン

商品名	成分
レスリン錠	塩酸トラゾドン
レベルボン	塩酸プロムヘキシシ
ロピオン注	フルルピプロフェンアキセチル
ワイパックス錠	ロラゼパム
紫胡桂枝湯	サイコ、ハンゲ、オウゴン、シャクヤク、タイソウ、ニンジン、ケイヒ、カンゾウ、ショウキョウ
小青竜湯	ハンゲ、マオウ、ケイヒ、ゴミシ、シャクヤク、サイシン、カンキョウ、カンゾウ
点滴静注用ミノマイシン	塩酸ミノサイクリン
麦門冬湯	バクモンドウ、ハンゲ、コウベイ、タイソウ、カンゾウ、ニンジン

商品120種類 成分105種類

「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(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」

商品名	成分
リボトリール	クロナゼパム

「妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種する」

成分
インフルエンザワクチン

「動物実験で、母動物に毒性が現れる高用量において、胎児毒性(心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等)が報告されているので、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」

商品名	成分
クラリス	クラリスロマイシン

「妊娠中及び授乳中の婦人には、長期にわたる広範囲の使用を避ける」

商品名	成分
イソジンガーグル	ポピドンヨード

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には長期・頻回投与を避ける」

商品名	成分
フルメロン点眼	フルオロメロン

「妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には長期使用を避け

商品名	成分
デルゾン口腔用	デキサメタゾン

「動物を用いた生殖発生毒性試験において、催奇形成作用を含め、当該毒性がないものと考えられた。またこれまでの使用経験からも、妊産婦や授乳婦等への副作用や影響は、報告されていない」

商品名	成分
ラエンネック	胎盤加水分解物

「妊婦、産婦等に対する安全性は確立していない」

商品名	成分
ウブレチド	臭化ジスチグミン

不明

プレスタミン DGM

禁忌である医薬品

商品名	成分
メテルギン	マレイン酸メチルエルゴメトリン
フラグミン	ダルテパリンナトリウム

表6

条件付の禁忌の医薬品

商品名	成分
ウテメリン	塩酸リトドリン

妊婦に関する記載のない医薬品

商品名	成分
MS冷シップ	サリチル酸メチル,dl-カンフル,l-メントール
SPTローチ	塩化デカリニウム
ヴィーンF	酢酸リンゲル液
ソリタT1	開始液
ソリタT3	維持液
タンニン酸アルブミン	タンニン酸アルブミン
トランサミンカプセル	トラネキサム酸
フェロミア	クエン酸第一鉄ナトリウム
ブドウ糖5%	ブドウ糖
ラックビー	ビフィズス菌
酸化マグネシウム	酸化マグネシウム

表8

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」

商品名	成分
サワテン	L-カルボシステイン
ムコソルバン	塩酸アンブロキシソール

「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」

商品名	成分
サワシリンカプセル	アモキシシリン
テオドール	ジオクチルソジウムスルホサクシネート・カサンスラノール
ベンコール	テオフィリン
アスベリン	ヒベンズ酸チペピジン
ゲンタシン軟膏	硫酸ゲンタマイシン
ツムラ葛根湯	カクコン・タイソウ・マオウ・カンゾウ・ケイヒ・シャクヤク・ショウキョウ
ツムラ小青竜湯	ハンゲ・マオウ・ケイヒ・ゴミシ・シャクヤク・サイシン・カンキョウ・カンゾウ
パンスポリンT	塩酸セフォチアムヘキサチル
パンスポリン静注用パ	塩酸セフォチアム
ロペミンカプセル	塩酸ロペラミド
ケフラールカプセル	セファクロル
セフゾンカプセル	セフジニル
アストミン錠	リン酸ジメモルファン
セフゾンカプセル	セフジニル
レスプレ	塩酸エプラジノン

「妊婦(12週以内あるいは妊娠末期)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」

商品名	成分
PL顆粒	サリチルアミド,アセトアミノフェン,無水カフェイン,メチレンジサリチル酸プロメタジン

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

催奇形性の評価システムの現状について

分担研究者 村島 温子 国立成育医療センター 母性内科・医長

研究要旨

厚生労働省の事業である妊娠と薬情報センターの実務担当者としての立場から、一般的な臨床の場で薬剤の催奇形性のリスクの評価はどのように行われ、どのような問題を持っているかを明らかにすることを目的として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。この結果、臨床の現場では欧米の情報に頼らざるを得ない状況が明らかになり、本邦独自の情報整備の必要性を再認識した形となった。多くの施設で、妊娠と薬情報センターで情報を提供することの有用性、症例データベースの構築することの重要性が認識されていることがわかった。リスクの評価のひとつの形として妊娠と薬情報センターが情報を提供するもととなる薬剤データベースの試作を行った。

A. 研究目的

妊娠中の薬剤使用に関する情報を適切に提供するとともに、その妊娠結果を集積して本邦独自の症例データベースを構築し、疫学解析を経てエビデンスを作成していくことを目的に妊娠と薬情報センターが開設された。しかし、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に関してはまだ確立されていないのが現状である。また、症例データベースの集積、疫学的評価方法についても確立されていない。本年度は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、評価方法の試作を目的とし以下の研究を行った。

B. 研究方法

1. アンケート調査

日本産婦人科学会指定研修病院のうち分娩を行っている施設の産婦人科および薬剤部門の責任者に施設長経由でアンケートを送付し、妊娠中の薬剤使用に関する

情報の収集、提供に関する現状を調査した（別紙参照）。

2. 薬剤情報データベース作成の手法の検討

- 1) 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)、Micromedex、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する。
- 2) 上記結果を各専門家による検討し、オリジナルな薬剤データベースの作成手法を検討する。

結果

1. アンケート調査

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。主な結果を以下に示す。

- 1) 妊娠中の薬剤使用に関する情報についてどう思うか（図1）

現在情報収集に関して困っていないと答えたのは産婦人科医の45人、薬剤師の7人で、何を基にして判断したらよいかわからない、情報収集をする時間がない、情報自体が少ないという回答が多くを占めた。

2) 妊娠中の薬剤使用に関する情報元 (図2)

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。Drugs in Pregnancy & Lactation (Briggs)は薬剤師に比べ産婦人科医で参考にしているものが多かった。電子化された二次情報データベースであるMicromedexと契約している施設は5施設であった。海外のリスク分類であるFDA分類、オーストラリア分類を参考にしているとしたのは産婦人科医においてそれぞれ85回答、39回答に対し、薬剤師においてはそれぞれ100回答、79回答であった。

また、産婦人科医、薬剤師ともに情報収集の手段に困っていないと回答した群では、困っていると回答した群に比べ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。

妊娠と薬情報センターについて知っているかの問いに対しては「名前は聞いたことがある」まで含めると産婦人科医、薬剤師の約3分の2が知っていた。また、データベース構築まで含めると回答者の約8割がこのセンターの有用性について肯定的であった。

妊娠と薬情報センターがネットワーク化した場合、参加する意志はあるかの問いに対し、回答者の約4分の3が「参加したい」「検討したい」としていた。この意志と分娩数、医師数、薬剤師数との間に一定の傾向はなかった。

2. 薬剤情報データベース作成の手法の検

討

本研究事業の一環として Motherisk Programに研究派遣された伊藤直樹医師の協力を得て、以下のような手法を確立した。

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(図3)。

D. 考察

全国の分娩を扱う主な施設を対象としたアンケートで、妊娠中の薬剤使用に関する情報収集、提供に関し「情報自体が少ない」という回答が最も多かったが、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。「何を根拠に判断してよいかわからない」という答えが多かった。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このような回答が多いのは、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、本邦独自のリスク分類の必要性を表している。また、困っていないと回答した群ではそうでない群に比べ洋書、FDA分類、オーストラリア分類を参考にしている率が高く、本邦におけるこの分野の遅れを強調した結果となった。

妊娠と薬情報センターについては業務内容まで周知していない状況ではあるが、その有用性について肯定的な回答が多く、ネットワークへの参加、紹介など協力的な回答が多く見られた。

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。

E. 結論

今回の研究で、妊娠中の薬剤使用に関

する情報が少ないこと、それをどう評価してよいかわからない現状が明らかになった。前者からは本邦独自に症例データベースを構築していくことの必要性を、後者からは本邦独自のリスク評価のシステム作りの必要性を、臨床現場にいる多くの医師、薬剤師が共通に認識していることが確認できた。リスクの評価のひとつの形として妊娠と薬情報センターが情報を提供するもととなる薬剤データベースの試作ができた。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なろう。さらに、情報が少ない、ないしは無い場合のデータベースの作成方法を検討していかななくてはならない。また、最新情報の評価の方法およびそれをデータベースへどのように組み入れていくかの検討も必要である。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. Hisano M, Murashima A, et al. : An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. Dec 23,1-3,2005.
3. 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.

4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 荒田尚子, 村島温子, 他:妊娠初期のチアマゾール (MMI) 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.
 8. 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.
 9. 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」月刊薬事,48(2),79-83,2006.
- ##### 2. 学会発表
- 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.
- #### 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

図1、妊娠中の薬剤使用に関する情報についてどう思うか（複数回答）

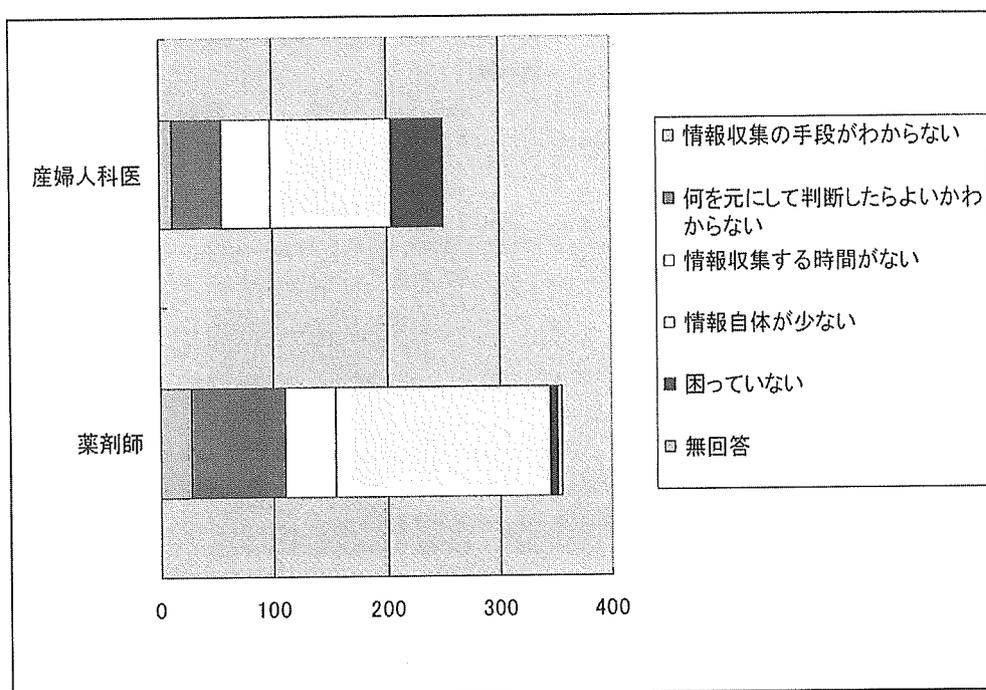
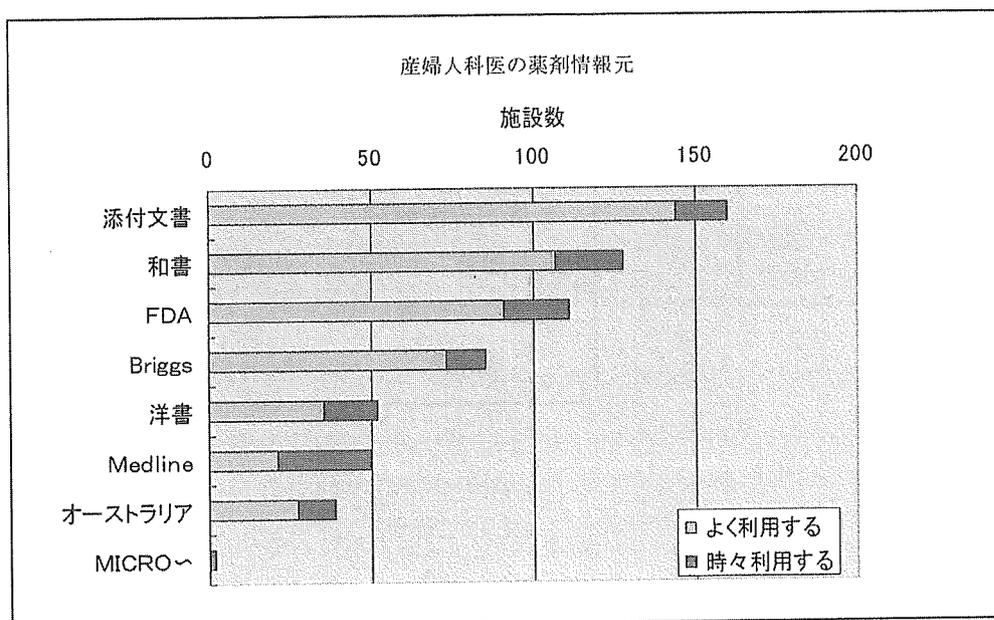


図2、産婦人科医（上）、薬剤師（下）の薬剤情報元は何か（複数回答）



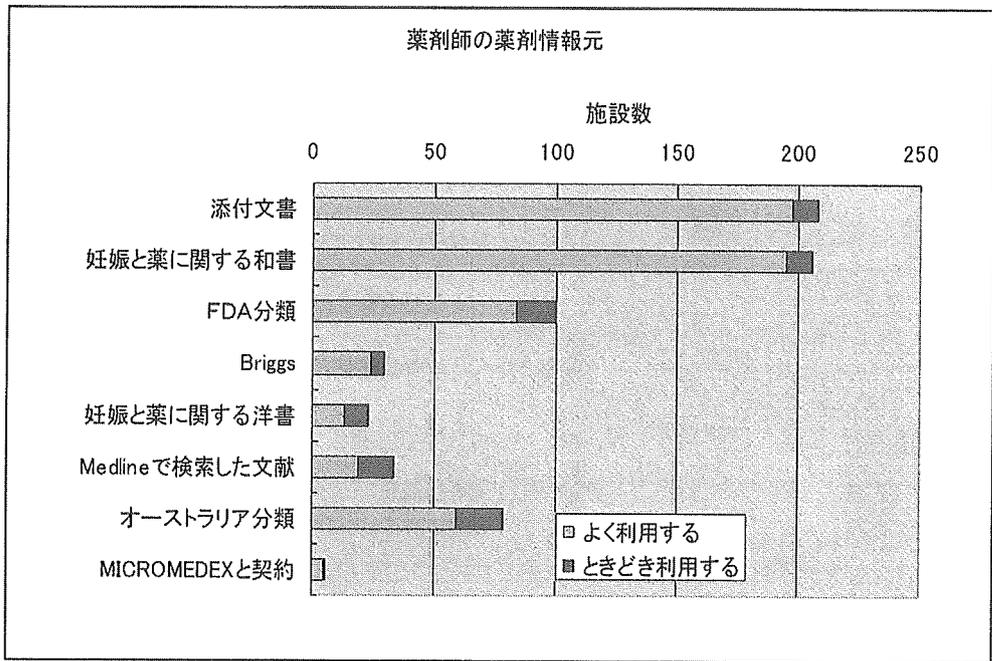
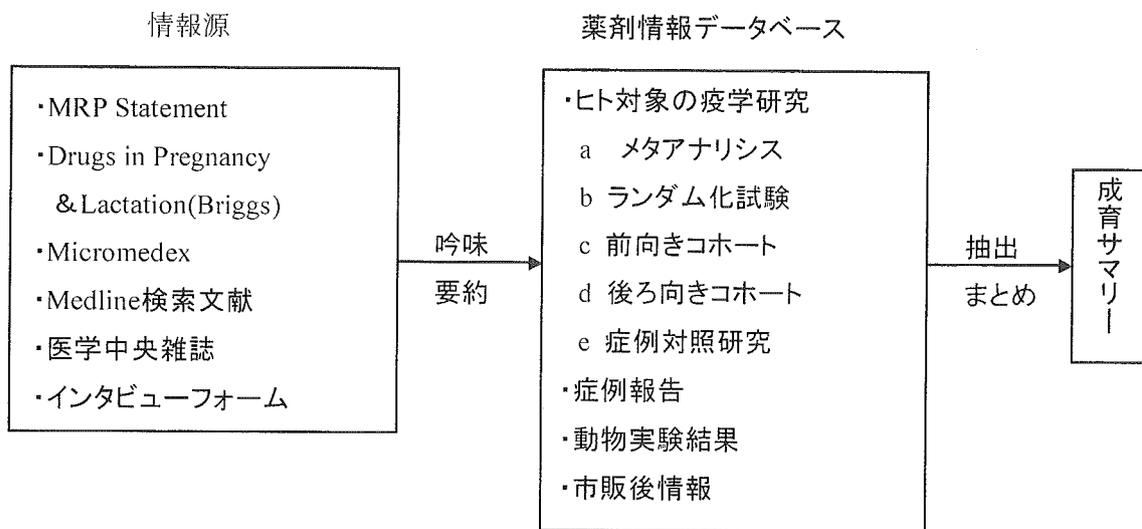


図3、薬剤情報データベース作成手順



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
Ema M, et al.	Reproductive and developmental toxicity of organotin compounds. Golub MS, Ed. Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity.	Boca Raton		23-64	2006

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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-butylphenol toxicity.	Congenital Anomalies Kyoto	45	146-153	2005
Hasegawa R, Ema M, et al.	Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals.	Congenital Anomalies Kyoto	45	137-145	2005
Hirata-Koizumi M, Ema M, 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
Ema M, 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
林 昌洋	外来カウンセリングの実際 虎の門病院「妊娠と薬相談外来」	月刊薬事	48(2)	69-77	2006
荒田尚子、村島温子 et al.	妊娠初期のチアマゾール(MMI)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 (Suppl)	37-40	2006
村島温子	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」	月刊薬事	48(2)	79-83	2006

Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity

Edited by
Mari S. Golub



Taylor & Francis

Taylor & Francis Group

Boca Raton London New York

A CRC title, part of the Taylor & Francis imprint, a member of the
Taylor & Francis Group, the academic division of T&F Informa plc.

Reproductive and Developmental Toxicity of Organotin Compounds

Makoto Ema and Akihiko Hirose

*Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center,
National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan*

Contents

Introduction	24
Effects on Aquatic Organisms	25
Imposex on Gastropods	25
Effects on Fish.....	27
Effects on Other Organisms	28
Summary of Effects on Aquatic Organisms	28
Effects on Experimental Animals.....	28
Reproductive Toxicity of Phenyltin Compounds	28
Reproductive Toxicity of Triphenyltins	28
Reproductive Toxicity of Diphenyltin Compounds	31
Summary of Reproductive Toxicity of Phenyltin Compounds.....	33
Developmental Toxicity of Phenyltin Compounds.....	33
Summary of Developmental Toxicity of Phenyltin Compounds	35
Reproductive Toxicity of Butyltin Compounds	35
Summary of Reproductive Toxicity of Butyltin Compounds.....	39
Developmental Toxicity of Butyltin Compounds.....	40
<i>In Vivo</i> Developmental Toxic Effects of Butyltin Compounds	40
<i>In Vitro</i> Dymorphogenic Effects of Butyltin Compounds	49
Summary of Developmental Toxicity of Butyltin Compounds	51
Developmental Toxicity of Miscellaneous Organotin Compounds	51
Summary of Developmental Toxicity of Miscellaneous Organotin Compounds	54

Conclusions.....	54
References.....	55

Introduction

Organotin compounds are chemicals widely used in agriculture and industry (Piver 1973, World Health Organization 1980). Tetrasubstituted organotin compounds are mainly used as intermediates in the preparation of other organotin compounds. Trisubstituted organotin compounds have biocidal properties and are used in agriculture as fungicides and acaricides, as rodent repellents, and molluscicides, and are widely used as antifoulants in ship paints and underwater coatings. Especially, triphenyltins (TPTs) and tributyltins (TBTs) have been used extensively in antifouling products such as algaecides and molluscicides. Disubstituted organotin compounds are commercially the most important derivatives, and are mainly used in the plastics industry, particularly as heat and light stabilizers for polyvinyl chloride (PVC) plastics to prevent degradation of the polymer during melting and forming of the resin into its final products, as catalysts in the production of polyurethane foams, and as vulcanizing agents for silicone rubbers. Mono-substituted organotin compounds are used as stabilizers in PVC films. Widespread use of organotin compounds has caused increasing amounts to be released into the environment. The most important nonpesticidal route of entry for organotin compounds into the environment is through leaching of organotin-stabilized PVC in water (Quevauviller et al. 1991), and the use in antifouling agents, resulting in the introduction of organotin into the aquatic environment (Maguire 1991). Data are available regarding the detection of butyltin and phenyltin compounds in aquatic marine organisms (Sasaki et al. 1988, Fent and Hunn 1991, Lau 1991) and marine products (Suzuki et al. 1992, Belfroid et al. 2000, Tsuda et al. 1995, Ueno et al. 1999, Toyoda et al. 2000). Food chain bioamplification of butyltin in oysters (Waldock and Thain 1983), mud crabs (Evans and Laughlin 1984), marine mussels (Laughlin et al. 1986), Chinook salmon (Short and Thrower 1986), and dolphin, tuna, and shark (Kannan et al. 1996), and of phenyltin in carp (Tsuda et al. 1987) and horseshoe crab (Kannan et al. 1995) has been reported. These indicate that organotin compounds accumulate in the food chain and are bioconcentrated, and that humans can be exposed to organotin compounds via seafood. The World Health Organization (WHO) reported in 1980 that the estimated mean total daily intake of tin by humans ranged from 200 μg to 17 mg. Recently, Tsuda et al. (1995) reported that the daily intakes in Shiga prefecture in Japan were 0.7 to 5.4 μg in 1991 and 0.7 to 1.3 μg in 1992 for TPT and 4.7 to 6.9 μg in 1991 and 2.2 to 6.7 μg in 1992 for TBT. Toyoda et al. (2000) also showed that the daily intakes in Japanese consumers, based on analysis with the 1998 total diet samples, were 0.09 μg for TPT, 0 μg for diphenyltin (DPT), 1.7 μg for TBT, and 0.45 μg for dibutyltin (DBT). These values are lower than the acceptable daily intake for TPT according to the JMPR (Joint Meetings of the FAO [Food and Agriculture Organization] and World Health Organization

Panel of Experts on Pesticides Residues), 25 µg (World Health Organization 1992), and the guidance value for oral exposure to tributyltin oxide (TBTO), 18 µg (International Programme on Chemical Safety 1999a). Thus, the levels of organotin compounds in seafood are not considered to be sufficiently high to affect human health (Tsuda et al. 1995, Ueno et al. 1999). However, Belfroid et al. (2000) noted that more research on residual TBT levels in seafood is needed before a definitive conclusion on possible health risks can be drawn.

In recent years, adverse effects of environmental chemicals on the reproductive success of wildlife populations have been reported (Colborn et al. 1993). These phenomena may result from interference with the endocrine system. Disturbances of hormonal regulation during pre- and postnatal development may produce deleterious effects on reproduction and development. TPT and TBT are suspected to be endocrine disruptors (Japan Environment Agency 1998). TBT and TPT are known to have strong effects on the development of imposex (imposition of male sex characteristics on females) in the rock shell (Horiguchi et al. 1996, 1997a), and this condition may bring about reproductive failure and a consequent population decline.

Although the toxicity of organotins has been extensively reviewed (World Health Organization 1980, Snoeij et al. 1987, Winship 1988, Boyer 1989, International Programme on Chemical Safety 1999a, b), the reproductive and developmental toxicity of these compounds is not well understood. In this chapter, we summarize the findings of the studies on reproductive and developmental effects of organotin compounds.

Effects on Aquatic Organisms

Imposex on Gastropods

TBT causes reproductive toxic effects in marine gastropods, which were represented by some masculinizing effects including *imposex* or *pseudohermaphroditism*. The imposition of male sex organs (a penis and vas deferens) on female mud snails (*Nassarius obsoletus*) was found in near harbors, and the degree of penis development and frequency of imposex were positively correlated to the seawater TBT concentration (Smith 1981a, b). Imposex has been induced experimentally by treatment with 4.5 to 5.5 µg/L of TBT compounds for 60 days. In field studies in southeastern England, imposex has been reported in declining populations of the common dogwhelk (Bryan et al. 1986, 1987, 1989, Gibbs and Bryan 1986, Davies et al. 1987, Gibbs et al. 1987).

Imposex has not just occurred at a regional level, but worldwide on a global scale. Imposex in dogwhelk was not only reported in England, but in Scotland, the Netherlands, and the coastline of the North Sea. Imposex in other whelk species occurred in Canada, West Africa, New Zealand, Australia, Malaysia, Singapore, Indonesia, and Japan (Fent 1996, Horiguchi et al. 1996). Imposex among prosobranchs is known to occur in around 70 species of 50 genera, although some species are less susceptible to TBT compounds (Fioroni et al. 1991, Fent 1996).

TPT also induced imposex in *Thais clavigera* at the same potency as TBT (Horiguchi et al. 1997a). Although, in *Nucella lapillus*, TPT did not induce imposex, tripropyltin (TPrT) had a small effect on the development of imposex (Bryan et al. 1988). DBT and monobutyltin (MBT) did not induce imposex in the gastropod species examined. Three trisubstitution compounds (TBT, TPT, TPrT) and monophenyltin (MPT) easily induced imposex in some species, among the eight organotins, i.e., MBT, DBT, TBT, tetrabutyltin (TeBT), MPT, DPT, TPT, and TPrT. (Bryan et al. 1988, Hawkins and Hutchinson 1990, Horiguchi et al. 1997b).

The early studies in the 1980s reached some common conclusions, which are described below (Eisler 2000). Imposex correlated with the body burden of tributyl- and dibutyltin, but not with the tissue concentration of arsenic, cadmium, copper, lead, silver, or zinc. Forty-one percent of females had male characteristics, when the body burden reached to 1.65 mg Sn/kg of dry soft parts, by exposing with 0.02 $\mu\text{g Sn/L}$ for 120 days. Imposex in immature females is caused above the concentration of around 1 ng/L (Sn) in seawater. At higher concentrations of TBT, the oviduct had been blocked, resulting in sterilization. Declining dogwhelk populations could be caused by aborting capsules, sterility, and premature death, which were characterized by a moderate to high degree of imposex, fewer female functions, fewer juveniles, and scarcity of laid egg capsules.

There is also a great variety of gradations of imposex in different species. The intensity is characterized by a classification system, which distinguishes six stages with a few different types, mainly based on a Vas Deferens Sequence (VDS) index (Oehlmann et al. 1991). Imposex development occurred in three variations: (1) a small penis without penis duct, (2) a short distal vas deferens section, or (3) a short proximal vas deferens section (stage 1). At stages 2 and 3 the male sex characteristics of each type are developed continuously. Stage 4 is characterized by a penis with penis duct and a complete vas deferens, and represents the last stage of fertility. The reproductive failure or sterility is induced in later stages. At stage 5 the vagina is replaced with a small prostate gland, the vagina opening is blocked by vas deferens tissue, or the incompleteness of the pallial oviduct closure occurs. Abortive egg capsules fill the lumen and vestibulum of the capsule gland and evoke an intense swelling of the gland at stage 6 (Bettin et al. 1996). High TBT exposure in the early stages of life induced gametogenesis or sex changes characterized by a suppression of oogenesis and commencement of spermatogenesis in females (Gibbs et al. 1988, Fioroni et al. 1991, Oehlmann et al. 1991, 1996, Horiguchi et al. 2002). It was thought that the initial phases of imposex corresponding to VDS stages 1 and 2 may be reversible; however, advanced phases of imposex and sterilization with gross morphological changes corresponding to VDS stage 5 and 6 would be irreversible (Fent 1996).

Although many morphological aspects of pseudohermaphroditism caused by TBT have been investigated, the biochemical mechanism has been indistinct. It is known that a neurotropic hormone called the penis morphogenic factor (PMF) develops male normal differentiation in mollusks (Féral