

- background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice. *Cong Anom* 1997;37:47–138.
- [23] Barnett Jr JF, Lewis D, Tappen A, Hoberman AM, Christian MS. Reproductive indices, fetal gross, visceral and skeletal alterations, sexual maturation, passive avoidance and water maze data, a comparison of results in CD(SD)IGS rats and CD(SD) rats. In: Matsuzawa T, Inoue H, editors. *Biological reference data on CD(SD)IGS rats-2000*. CD(SD)IGS study group. Yokohama: c/o Charles River Japan, Inc.; 2000. p. 159–73.
- [24] Wilson JG. Collection and interpretation of results. In: Wilson JG, editor. *Environment and birth defects*. New York: Academic Press; 1973. p. 173–93.
- [25] Wilson JG. Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. In: Wilson JG, Warkany J, editors. *Teratology: principles and techniques*. Chicago: The University of Chicago Press; 1965. p. 262–77.

Evaluation of Developmental Toxicity of Ultraviolet Absorber 2-(3',5'-Di-*tert*-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-Chlorobenzotriazole in Rats

Makoto Ema,¹ Katsuhiko Fukunishi,² Mariko Matsumoto,¹
Akihiko Hirose,¹ and Eiichi Kamata¹

¹Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

²Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., Kagoshima, Japan

2-(3',5'-Di-*tert*-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole (DBHCB) is widely used as a UV absorber. In this study, the developmental toxicity of DBHCB was evaluated in rats. Pregnant rats were given DBHCB at 0, 62.5, 250, or 1000 mg kg⁻¹ day⁻¹ by gavage on days 5–19 of pregnancy. No deaths were observed in the pregnant rats of any group. No effect of DBHCB on the general conditions, body weight gain, or feed consumption was observed in the pregnant rats. There were no changes in the ovarian weight, gravid uterine weight, or necropsy findings in the maternal rats of the DBHCB-treated groups. No significant effects of DBHCB were found in the number of corpora lutea, implantations, live fetuses, resorptions or dead fetuses, incidence of pre- or postimplantation embryonic loss, viability of fetuses, fetal weight, or sex ratio of live fetuses. No significant difference in the incidence of fetuses with malformations or variations or degree of ossification was detected between the DBHCB-treated and control groups.

Keywords Benzotriazole, Developmental toxicity, Rat, UV absorber.

INTRODUCTION

2-(3',5'-Di-*tert*-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole (CAS no. 3864 99–1; DBHCB) is slightly yellowish powder, stable under ordinary conditions, and insoluble in water. Its melting point is 154–158°C, and its specific gravity

Address correspondence to Makoto Ema, Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Fax: +81-3-3700-1408; E-mail: ema@nihs.go.jp

is 1.26. This chemical provides effective light stabilization and prevents the yellowing and degradation of polymers such as polypropylene, high-density polyethylene, unsaturated polyester, styrene-based thermoplastics elastomer, polyamide and impact polystyrene and is used as a UV absorber (Chemical Land21, 2005). The finished polymers—which contain UV absorbers at levels not to exceed 0.5% by weight of polyethylene phthalate polymers, complying with 21 CFR 177.1630 (FDA, 2005a)—may be used in contact with some food types and used under certain conditions as described in 21 CFR 176.170 (FDA, 2000; 2005b). UV absorbers are used in food packages as plastic additives, their function being mainly to prevent polymer degradation and/or a change in the quality of the packed food due to UV rays.

It has caused some anxiety that humans have been exposed to these chemicals in occupational surroundings, from environmental contamination and from contamination in food migrated from packages. The possibility of these chemicals entering the biological system has aroused great concern about their toxic potential. Important information can be gained by studying the biological effects produced by environmental chemicals in laboratory animals, in order to investigate their possible influences on human health.

Recently, DBHCB was assessed for its estrogenic activity, using a recombinant yeast assay (Miller et al., 2001) and the yeast two-hybrid assay (Kawamura et al., 2003); it was reported that DBHCB was not estrogenic. Some information on toxicity is available (Everlight Chemical Industrial Corporation, 2002). The oral LD₅₀ for DBHCB was greater than 5000 mg/kg in rats. DBHCB caused minimal irritation to the skin and slight irritation to the eyes in rabbits. A 90-day feeding study of DBHCB in rats, at 22–800 mg/kg, resulted in dose-dependent increases in liver weights and signs of liver toxicity. No effects were found at 3.7 mg/kg. However, no detailed information is available for the toxicity studies.

Although testing for reproductive and developmental toxicity has become an important part of the overall toxicology profile for chemicals, no information has yet been presented on the reproductive and developmental toxicity of DBHCB. Therefore, the current study was conducted to evaluate the developmental toxicity of DBHCB given orally to rats during pregnancy.

MATERIALS AND METHODS

This study was performed in compliance with the OECD Guideline 414 Prenatal Developmental Toxicity Study (OECD, 2001) in 2004 at the Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd. (SNBL; Kagoshima, Japan).

Animals

International Genetic Standard [Crj: CD (SD) IGS] rats were used throughout this study. This strain was chosen because it is most commonly

used in reproductive and developmental toxicity studies, and historical control data are available. Males at 11 weeks of age and females at 10 weeks of age were purchased from Hino Breeding Center, Charles River Japan, Inc. (Yokohama, Japan). The rats were acclimatized to the laboratory for 1 week prior to the start of the experiment. Male and female rats found to be in good health were selected for use. Animals were reared with a basal diet (CE-2; Clea Co., Ltd., Tokyo, Japan), water was provided *ad libitum*, and the animals were maintained in an air-conditioned room at 21.6–22.2°C, with a relative humidity of 45–58%, a 12-h light/dark cycle, and ventilation with 15 air changes/hour. Virgin female rats were mated overnight with male rats. The day when the sperm and/or vaginal plug was found to be day 0 of pregnancy. The copulated females, weighing 245–314 g, 11 weeks old, were distributed on a random basis into 4 groups of 20 rats each and housed individually. This experiment was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of SNBL and performed in accordance with the ethics criteria contained in the bylaws of the committee of SNBL.

Chemicals and Dosing

DBHCB was obtained from Musashino Geigy Co., Ltd. (Kitaibaraki, Japan). The DBHCB (lot no. 05004IX3) used in this study was 99.9% pure based on HPLC analysis, and it was kept in a dark place at room temperature under airtight conditions. The purity and stability of the chemical were verified by analysis before the study. Rats were treated once daily by gastric intubation with DBHCB at a dosage of 0 (control), 62.5, 250, or 1000 mg/kg on day 5 through day 19 of pregnancy. The dosage levels were determined based on the results of our dose-finding study in which a significantly increased liver weight was caused in males at 250 mg kg⁻¹ day⁻¹ and higher, but not in females even at 1000 mg kg⁻¹ day⁻¹, after administration of DBHCB for 14 days in rats. DBHCB was suspended in 5% gum arabic solution. The volume of each dose was adjusted to 10 mL/kg body weight based on the latest body weight. The control rats were given only 5% gum arabic solution. The stability of the formulations in a dark and cool place under airtight conditions had been confirmed for up to 14 days. During use, the formulations were maintained under such conditions for no more than 7 days and were 97.3% to 100.1% of the target concentration.

Observations

All females were observed daily during the preadministration period and twice a day (before administration and 1 to 2 h after administration) during the administration period for clinical signs of toxicity. Maternal body weight was recorded on days 0, 5, 8, 11, 14, 17, 19, and 20 of pregnancy. Feed consumption was recorded on days 0–1, 5–6, 8–9, 11–12, 14–15, 17–18, and 19–20

of pregnancy. The pregnant rats were euthanized by exsanguination under ether anesthesia on day 20 of pregnancy. The peritoneal cavity was opened, and the uterus and ovaries were removed from the maternal body and weighed. The numbers of corpora lutea, implantation sites, and live and dead fetuses and resorptions were counted. The live fetuses were removed from the uterus and sexed, weighed, and inspected for external malformations and malformations within the oral cavity. Approximately one-half of the live fetuses in each litter were randomly selected, fixed in alcohol, stained with alizarin red S (Dawson, 1926), and examined for skeletal anomalies. The remaining live fetuses in each litter were fixed in Bouin's solution. Their heads were subjected to free-hand razor-blade sectioning (Wilson, 1973), and the thoracic areas were subjected to microdissecting (Nishimura, 1974) to reveal internal abnormalities.

Data Analysis

The statistical analysis of fetuses was carried out using the litter as the experimental unit. The initial body weight, body weight gain, and feed consumption of the pregnant rats, numbers of corpora lutea, implantations and live fetuses per litter, and fetal weight were analyzed with Bartlett's test (Snedecor and Cochran, 1974) for homogeneity of variance at the 5% level of significance. When the variance was homogeneous, Dunnett's test (Dunnett, 1996) was performed to compare the mean value in the control group with that in each DBHCB group. When the variance was heterogeneous, a Dunnett-type test (Miller, 1987) was performed to compare the mean value in the control group with that in each DBHCB group after rank conversion. The Dunnett-type test was used for the incidences of pre- and postimplantation embryonic loss and fetal anomalies and sex ratio of fetuses to compare the mean rank of groups treated with DBHCB and that of the control group. The incidence of dams with anomalous fetuses was analyzed with Fisher's exact test.

RESULTS

Table 1 shows the maternal findings in rats given DBHCB on days 5–19 of pregnancy. No deaths or clinical signs of toxicity were found in female rats of any group. There was no difference in the fertility rate between the control and DBHCB-treated groups. No effects of DBHCB on body weight gains on days 0–5, 5–14, 14–19, and 19–20 of pregnancy were observed. During the whole period of pregnancy, no effects of DBHCB were also detected in body weight gain. There was no difference in feed consumption during pregnancy between the control and DBHCB-treated groups. No effects of DBHCB on weights of the gravid uterus and ovaries were detected.

Table 1: Maternal findings in rats given DBHCB on days 5-19 of pregnancy.

	Dose (mg/kg)			
	0 (control)	62.5	250	1000
No. of rats	20	20	20	20
No. of pregnant rats	17	18	17	18
No. of dead rats	0	0	0	0
Initial body weight	285 ± 11	280 ± 12	285 ± 18	288 ± 11
Body weight gain during pregnancy (g) ^a				
Days 0-5	30 ± 8	33 ± 5	31 ± 6	30 ± 6
Days 5-14	47 ± 7	44 ± 7	49 ± 5	43 ± 9
Days 14-19	71 ± 9	65 ± 10	67 ± 10	63 ± 12
Days 19-20	16 ± 6	17 ± 4	20 ± 5	18 ± 5
Days 0-20	163 ± 17	159 ± 19	167 ± 14	154 ± 20
Adjusted weight gain ^b	88 ± 9	88 ± 10	91 ± 10	82 ± 18
Feed consumption during pregnancy (g/day) ^a				
Days 0-1	24 ± 3	23 ± 3	23 ± 3	24 ± 4
Days 5-6	27 ± 3	27 ± 3	27 ± 3	27 ± 3
Days 8-9	28 ± 4	28 ± 3	28 ± 3	28 ± 2
Days 11-12	29 ± 4	29 ± 3	28 ± 2	29 ± 3
Days 14-15	28 ± 4	28 ± 3	28 ± 3	28 ± 3
Days 17-18	32 ± 4	30 ± 4	31 ± 3	31 ± 4
Days 19-20	29 ± 4	29 ± 3	31 ± 4	30 ± 3
Weight of gravid uterus (g) ^a	88 ± 9	88 ± 10	91 ± 10	82 ± 18
Weight of ovaries (mg) ^a	149 ± 21	137 ± 14	149 ± 19	139 ± 14

^aValues are given as the mean ± SD.

^bAdjusted weight gain refers to maternal weight gain excluding the gravid uterus.

The reproductive findings in rats given DBHCB on days 5-19 of pregnancy are presented in Table 2. No totally resorbed litters were found in any group. No effects of DBHCB were observed on the number of corpora lutea or implantations, incidence of pre- or postimplantation loss, or the number of live fetuses or the sex ratio of live fetuses. There was no difference in the body weight of male and female fetuses between the control and DBHCB-treated groups. No abnormal findings were noted in the placentae of any group.

Morphological findings in the live fetuses of rats given DBHCB on days 5-19 of pregnancy are shown in Table 3. No fetuses with external malformations were observed in any group. Skeletal examination revealed no fetuses with skeletal malformations in any group. Fetuses with skeletal variations were observed in all groups including the control group. The incidence of fetuses with individual skeletal variations was not increased after the administration of DBHCB. The total number of fetuses with skeletal variations was also not increased in the DBHCB-treated groups. The degree of ossification, as evidenced by the numbers of sacral and caudal vertebrae and sternbrae in the DBHCB-treated groups, was not different from that in the control group. No fetuses with internal malformations were detected in any group. The fetuses with internal variations, such as thymic remnants in the neck, dilated renal

Table 2: Reproductive findings in rats given DBHCB on days 5-19 of pregnancy.

	Dose (mg/kg)				Historical control values ^d
	0 (control)	62.5	250	1000	
No. of litters	17	18	17	18	652 (48 studies)
No. of litters totally resorbed	0	0	0	0	
No. of corpora lutea per litter ^a	16.9 ± 2.0	16.3 ± 1.1	17.1 ± 1.7	16.6 ± 1.9	
No. of implantations per litter ^a	16.2 ± 1.4	15.8 ± 1.1	16.6 ± 1.6	15.1 ± 3.4	
% Preimplantation loss per litter ^b	3.8	3.0	2.3	9.4	
% Postimplantation loss per litter ^c	4.9	3.3	4.0	6.3	
No. of live fetuses per litter ^a	15.4 ± 1.5	15.3 ± 1.3	16.0 ± 1.8	14.2 ± 3.6	
Sex ratio of live fetuses (male/total)	0.51	0.47	0.48	0.48	
Body weight of live fetuses (g) ^a					
Male	3.88 ± 0.22	3.87 ± 0.30	3.92 ± 0.19	4.00 ± 0.26	
Female	3.68 ± 0.19	3.69 ± 0.31	3.70 ± 0.14	3.79 ± 0.29	

^aValues are given as the mean ± SD.

^b(No. of preimplantation embryonic loss/no. of corpora lutea) × 100.

^c(No. of resorptions and dead fetuses/no. implantations) × 100.

^dHistorical control values were obtained from the studies performed in SNBL during 1996-2004 using Crlj: CD (SD) IGS rats.

Table 3: Morphological examinations in fetuses of rats given DBHC8 on days 5-19 of pregnancy.

	Dose (mg/kg)					Historical control values ^b
	0 (control)	62.5	250	1000		
External examination						
Total no. of fetuses (litters) examined	262 (17)	275 (18)	272 (17)	255 (18)	9178 (652): 48 studies	
Total no. of fetuses (litters) with malformations	0	0	0	0	0-0.8%	
Skeletal examination						
Total no. of fetuses (litters) examined	136 (17)	141 (18)	141 (17)	132 (18)	3741 (516): 29 studies	
Total no. of fetuses (litters) with malformations	0	0	0	0	0-1.3%	
Total no. of fetuses (litters) with variations	18 (7)	12 (10)	11 (8)	17 (11)	3.6-19.2%	
Asymmetry of sternbrae	1	1	0	0	0-2.8%	
Dumbbell ossification of thoracic centrum	1	3 (3)	2 (1)	2 (2)	0-5.5%	
Splitting of thoracic centrum	0	0	0	1	0-3.0%	
Full supernumerary ribs	0	0	1	0	0-4.4%	
Short supernumerary ribs	16 (6)	8 (6)	9 (7)	14 (8)	0.3-17.1%	
Short 13th ribs	0	0	0	1	0%	
Degree of ossification^a						
No. of sacral and caudal vertebrae	8.0 ± 0.4	8.0 ± 0.5	8.2 ± 0.4	8.1 ± 0.3	7.5-8.4	
No. of sternbrae	5.4 ± 0.5	5.5 ± 0.6	5.7 ± 0.3	5.4 ± 0.5	4.7-5.7	
Internal examination						
Total no. of fetuses (litters) examined	126 (17)	134 (18)	131 (17)	123 (18)	3459 (510): 30 studies	
Total no. of fetuses (litters) with malformations	0	0	0	0	0-0.8%	
Total no. of fetuses (litters) with variations	2 (2)	5 (4)	8 (6)	10 (6)	0-22.4%	
Thymic remnants in neck	1	2 (2)	2 (2)	3 (3)	0-10.0%	
Dilated renal pelvis	0	0	3 (2)	3 (2)	0-14.2%	
Dilated ureter	1	3 (2)	6 (4)	7 (4)	0-14.2%	
Convoluted ureter	0	0	0	1	0-3.8%	

^aValues are given as the mean ± SD.

^bHistorical control values were obtained from the studies performed in SNBL during 1996-2004 using Crj: CD (SD) IGS rats.

pelvis, dilated ureter and/or convoluted ureter, were observed in all groups, including the control group. However, no significant differences in the incidences of the total number of fetuses with internal variations and individual internal variation were found between the control and DBHCB-treated groups.

DISCUSSION

The current study was conducted to determine the prenatal developmental toxicity of DBHCB. The data showed that the prenatal oral administration of DBHCB did not produce any adverse effects, including morphological anomalies in fetuses of rats.

DBHCB was given to pregnant rats during the time of implantation to the term of pregnancy, to characterize the effects of DBHCB on embryonic/fetal development. The number of implantations was slightly reduced, and incidence of pre-implantation loss was slightly increased in the high-dosage group, a finding associated with the tendency for reduced maternal body weight gain during the administration period, with an increase in maternal body weight gain after completion of the administration period. These differences were probably associated with the variability in litter sizes in the high-dosage group and unrelated to the administration of the test chemical. No significant changes in any maternal parameters were noted, even at 1000 mg/kg. No significant changes in embryonic/fetal survival or growth parameters were found, even at 1000 mg/kg. These findings indicate that DBHCB is not toxic to maternal animals, embryonic/fetal survival, or fetal growth when administered during the time of implantation to the term of pregnancy.

Morphological examinations in the fetuses of exposed mothers revealed no fetuses with external malformations. However, some fetuses with skeletal and/or internal variations were found in all groups. The variations observed in the current study are of the types that occur spontaneously among the control rat fetuses (Kameyama et al., 1980; Morita et al., 1987; Nakatsuka et al., 1997; Barnett et al., 2000). A skeletal variation (i.e., full supernumerary ribs) has been described as a warning sign of possible teratogenicity and is known to occur in the presence of perturbation of maternal homeostasis. All other variations, short supernumerary ribs, sternebral variations, and bilobed centra of the vertebral column, are frequent variations, which were considered to be normal findings (Kimmel and Wilson, 1973). Although several types of skeletal variations, including full supernumerary ribs, were found in the control and DBHCB-treated groups, no consistent tendency was noted in the incidence of fetuses with these alterations. No significant differences between the control and DBHCB-treated groups were observed in the incidences of the total number of fetuses with skeletal variations or individual types of skeletal variation. Furthermore, these incidences were within the ranges of the background control data in the laboratory-performed current study. As for the internal variations, there was an increasing trend, according to the increasing doses, in the total number of

fetuses with internal variations and the number of fetuses with dilated renal pelvis or ureter. In the current study, the incidences of fetuses with internal variations, with dilated renal pelvis, and with dilated ureter at 1000 mg/kg were 7.5%, 2.1%, and 5.4%, respectively. In the background control data in the current study, these values were 0–22.4%, 0–14.2%, and 0–14.2% (Table 3). Because the incidences of fetuses with internal variations were within the range of the historical control data, and there were no statistically significant differences between the control and DBHCB-treated groups, these findings were considered unrelated to DBHCB and simply expression of the normal background incidence of such findings. Chahoud et al. (1999) noted that variations are unlikely to adversely affect the survival or health, and this might result from a delay in growth or morphogenesis that has otherwise followed a normal pattern of development. The alterations observed in the current study are not thought to be due to the administration of DBHCB, because they have occurred at a very low incidence and are of types that occur sporadically among control rat fetuses. Consideration of these findings together suggests that the morphological changes in fetuses observed in the current study do not indicate a teratogenic response and that DBHCB possesses no teratogenic potential in rats.

There was no available data for human exposure to this chemical. Actual human exposure to DBHCB may be estimated to be very low, because this chemical was not detected from polyethyleneterephthalate bottles in Brazil (Monteiro et al., 1998) and from polyethylene products in Japan (Kawamura et al., 1997). Consideration of these findings and the results of the current study together suggests that the risk of adverse effects of DBHCB on prenatal development of offspring is very low.

CONCLUSION

The current results showed that the administration of DBHCB to pregnant rats during the time of implantation to the term of pregnancy had no adverse effects on maternal rats and embryonic/fetal development, even at 1000 mg/kg no observed adverse effect levels. Based on these findings, it is concluded that the (NOAELs) of DBHCB for both dams and fetuses were 1000 mg kg⁻¹ day⁻¹ in rats.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

REFERENCES

- Barnett, J. F., Jr., Lewis, D., Tappen, A., Hoberman, A. M., Christian, M. S. (2000). Reproductive indices, fetal gross, visceral and skeletal alterations, sexual maturation, passive avoidance and water maze data, a comparison of results in CD(SD)IGS

- rats and CD(SD) rats. In: Matsuzawa, T., Inoue, H., eds. *Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats-2000*. Yokohama: CD(SD)IGS Study Group, c/o Charles River Japan, Inc., pp. 159–173.
- Chahoud, I., Buschmann, J., Clark, R., Druga, A., Falke, H., Faqi, A., Hansen, E., Heinrich-Hirsch, B., Helleig, J., Lingk, W., Parkinson, M., Paumgarten, F. J. R., Pefil, R., Platzek, T., Scialli, A. R., Seed, J., Stahlmann, R., Ulbrich, B., Wu, X., Yasuda, M., Younes, M., Solecki, R. (1999). Classification terms in developmental toxicology: need for harmonization. Report of the second workshop on the terminology in developmental toxicology Berlin, 27–28 August 1998. *Reprod. Toxicol.* 13:77–82.
- Chemical Land21 (2005). Benzotriazole Anti UV 327. Available at <http://www.chemicaland21.com/specialtychem/finechem/BENZOTRIAZOLE%20ANTI%20UV%20327.htm>.
- Dawson, A. B. (1926). A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red-S. *Stain Technol.* 1:123–124.
- Dunnett, C. W. (1996). A multiple comparison procedure for comparing several treatments with control. *J. Am. Statist. Assoc.* 50:1096–1121.
- Everlight Chemical Industrial Corporation (2002). EVERSORB 75. *Safety Data Sheet*, Taipei, Taiwan.
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2000). Definitions of food types and conditions of use for food contact substances. Available at <http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-fcn3.html>.
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2005a). Inventory of effective premarket notifications for food contact substances. Available at <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-fcn.html>.
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2005b). Inventory of premarket notification limitations, specifications, and use for food contact substances. Available at <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-fcn2.html>.
- Kameyama, Y., Tanimura, T., Yasuda, M., eds. (1980). Spontaneous malformations in laboratory animals-photographic atlas and reference data. *Cong. Anom.* 20:25–106.
- Kawamura, Y., Ogawa, Y., Nishimura, T., Kikuchi, Y., Nishikawa, J., Nishihara, T., Tanamoto, K. (2003). Estrogenic activities of UV stabilizers used in feed contact plastics and benzophenone derivatives tested by the yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.* 49:205–212.
- Kawamura, Y., Miura, M., Sugita, T., Tamada, T. (1997). Residue and release of antioxidants and ultraviolet stabilizers in polyethylene products in contact with food-stuffs. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 38:27–33.
- Kimmel, C. A., Wilson, G. J. (1973). Skeletal deviations in rats: Malformations or variations? *Teratology* 8:309–316.
- Miller, D., Wheals, B. B., Beresford, N., Sumpter, J. P. (2001). Estrogenic activity of phenolic additives determined by an in vitro yeast bioassay. *Environ. Health Perspect.* 109:133–138.
- Miller, R. G., Jr. (1987). *Simultaneous Statistical Inference*, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag.
- Monteiro, M., Rubio, C. N., Reyes, F. G. R. (1998). A GC/MS method for detecting UV stabilizers in polyethyleneterephthalate bottles. *J. High Resol. Chromatogr.* 21:317–320.
- Morita, H., Ariyuki, F., Inomata, N., Nishimura, K., Hasegawa, Y., Miyamoto, M., Watanabe, T. (1987). Spontaneous malformations in laboratory animals: frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Cong. Anom.* 27:147–206.

- Nakatsuka, T., Horimoto, M., Ito, M., Matsubara, Y., Akaike, M., Ariyuki, F. (1997). Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) survey on background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice. *Cong. Anom.* 37:47-138.
- Nishimura, K. (1974). A microdissection method for detecting thoracic visceral malformations in mouse and rat fetuses. *Cong. Anom.* 14:23-40.
- OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) (2001). OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Proposal for Updating Guideline 414. Prenatal Developmental Toxicity study. OECD, Paris.
- Snedecor, G. W., Cochran, W. G. (1980). *Statistical Methods*, 7th ed. Ames, IA: State University Press.
- Wilson J. G. (1973). Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. In Wilson, J. G., Warkany, J., eds. *Teratology: Principles and Techniques*. Chicago: The University of Chicago Press, pp. 262-277.

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

国立成育医療センター 総合診療部成人期診療科¹⁾ 第2専門診療部耳鼻咽喉科²⁾ 第2専門診療部外科³⁾
手術集中治療部集中治療科⁴⁾ 周産期診療部母性内科⁵⁾

荒田 尚子¹⁾ 守本 倫子²⁾ 川城 信子²⁾ 黒田 達夫³⁾ 中川 聡⁴⁾ 村島 温子⁵⁾

はじめに

バセドウ病は妊娠可能女性に頻度の多い疾患であり、日本においてはその大半が抗甲状腺薬で治療されている。特にその効果と副作用の優位性によりプロピルチオウラシル (PTU) よりもチアマゾール (MMI) を第一選択薬として使用されることが多い。1999年に Clementi らが MMI 曝露に特異的な奇形の表現型があることを指摘し、"Methimazole (MMI) Embryopathy" (後鼻孔閉鎖、食道閉鎖、気管食道瘻、頭皮欠損、顔貌異常、精神運動発達遅延) を提唱した¹⁾。2001年4月の本センター開院後4年間で、妊娠初期の MMI 曝露との関連が疑われる先天性奇形3例を経験したので報告とともに文献的考察を行った。

1. 症 例

症例1: 39歳、初産婦。20歳時、バセドウ病を発症し2年間 MMI の治療を受けた。38歳時に再発し、他院で MMI 15mg/日を開始され甲状腺機能は正常化した。その後妊娠が明らかとなり、妊娠12週で中止された。39週で羊水過少、胎児腹壁破裂の疑いで本センターに搬送され、2004年5月、39週3日に帝王切開で女児を出産した (2643g、Apgar Score 6/8 (1分/5分))。臍腸瘻による腸管虚血が原因と考えられる回腸閉鎖症と破裂臍帯ヘルニアをみとめ (図1)、閉鎖回腸切除及び端々吻合術、腹壁一期的閉鎖術を施行された。その後、反復性の肺炎をみとめたため食道造影検査を施行したところ、気管食道瘻 (H型)、下部食道狭窄が明らかとなり (図2)、6月30日気管食道瘻孔閉鎖術を施行された。体重の増加を待って食道狭窄に対する手術の予定である。

症例2: 30歳、初産婦。妊娠の約半年前より甲状腺機能亢進症状あり、他院で妊娠5週より MMI 15mg/日で治療を開始され、漸減後36週で中止された。妊娠8週から14週までヨウ化カリウムを併用され、8週から32週までマレイン酸クロルフェニラミンの投与を受けた。2002年、9月、37週3日、自然分娩で2008gの男児を得た (Apgar score 7/8)。出生後より鼻腔に吸引チューブが挿入できず、閉口にて全身チアノーゼを生じたことより後鼻孔閉鎖症が疑われ (図3)、気管内挿管された



図1. 症例1の胎児 MRI 画像では、臍帯に隣接した腹壁から前方に突出するループ状の管腔構造物とその拡張をみとめた (矢印)。術後診断は臍腸瘻による腸管虚血が原因と考えられる回腸閉鎖症と破裂臍帯ヘルニアであった。

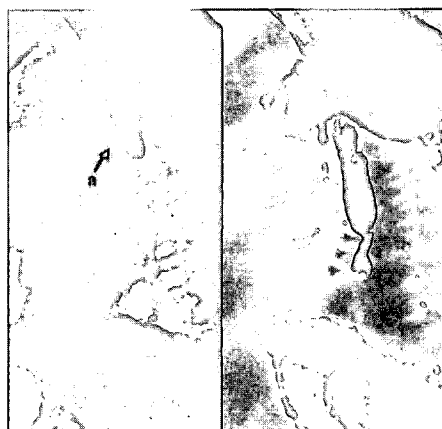


図2. 症例1の食道造影画像で、側面撮影にて気管分岐部の13mm上方に食道から気管に連続するH型の気管食道瘻孔が描出され (a)、食道下部には全周性の狭窄をみとめた (b)。

まま体重が3kgまで増加したところで本センターに転院し、12月5日後鼻孔開閉手術が施行された。手術時、後鼻孔の両側性骨性閉鎖をみとめた。他に、右埋没耳、軽度の精神発達遅滞をみとめた。



図3. 症例2の後鼻腔単純CTにおいて、鼻腔内には液体貯留を疑う低吸収域を認め(a)、両側後鼻孔の骨性狭窄(b)および骨性閉鎖(c)が疑われた。

症例3: 23歳、初産婦。妊娠の約3ヶ月前に他院でバセドウ病と診断され、MMI 30mg/日を開始された。妊娠4週判明時 MMI 45 mg/日内服、6週より30mg/日に減量された。妊娠10週よりPTU300 mg/日に変更となり、以後漸減され100mg/日に出産となった。妊娠5週の時点で甲状腺機能は正常化していた。妊娠前から妊娠4週までプロプラノロールを併用していた。2002年10月、37週1日に自然分娩で2208gの女児を得た(Apgar score 6/6)。出生後より鼻腔に吸引チューブが挿入できず、全身チアノーゼを生じたことより後鼻孔閉鎖症が疑われ、気管内挿管されたまま体重が3kgまで増加したところで、当センターへ転院し、翌年1月9日に後鼻孔削開手術が施行された。後鼻孔は両側骨性に閉鎖していた。その他、臍腸瘻の合併もあり、前医にて瘻管閉鎖術を施行された。左耳介低位、高口蓋をみとめたが、2歳時で精神発達は正常であった。

2. 考 察

妊娠初期に胎内でチアマゾールに暴露された3奇形を報告した。症例1は気管食道瘻と食道狭窄、臍腸瘻、臍帯ヘルニアの合併、症例2は後鼻孔閉鎖と右耳介変形、軽度の精神発達遅滞合併、症例3は後鼻孔閉鎖、臍腸瘻、高口蓋と左耳介低位を合併していた。症例2と症例3は妊娠初期にヨウ化カリウムおよびマレイン酸クロルフェニラミン、プロプラノロールの内服もしていたが、同薬剤には催奇形性の報告はなく、3症例の奇形とチアマゾールとの関連性が疑われた。

気管食道瘻と食道閉鎖症は発生学的に合併することが多く、症例1は気管食道瘻と食道狭窄の合併であったが同じ範疇の奇形と考えられる。気管食道瘻および/または食道閉鎖症の頻度は、出生1,300人から4,500人に1例であり、胎生4週から5週に起こる気管と食道の分離過程の異常と考えられる。その予後は、未熟児、胃液や唾液の逆流による肺合併症、その他の合併奇形によって決定されるといわれている。近年の新生児医療の著しい進歩によって未熟児や肺合併症の影響する程度は以前より低くなったものの、いまだに治療に苦慮する疾患であ

る。また、胎生35日から38日に口咽頭膜が破れて鼻腔と口腔咽頭が連絡するが、後鼻孔閉鎖はその過程での異常により生じると考えられる。後鼻孔閉鎖症の約半数はCHARGE association (網脈絡膜欠損、心奇形、後鼻孔閉鎖、精神発達遅滞、性器奇形、耳奇形、難聴)とよばれる先天性の奇形を伴うといわれているが、症例2および3は網脈絡膜欠損、心奇形、性器奇形、難聴はみとめられていない²⁾。生後3-4ヶ月頃までは口呼吸を習得できていないために、両側性の後鼻孔閉鎖の場合には出生直後より呼吸困難、チアノーゼ、哺乳困難をみとめ、吸引カテーテルが鼻腔から入らないことで気づかれる。その頻度は、欧米では5,000人から8,000人に1人の発生率といわれているが、日本では2-3万人にひとりと非常にまれと報告されている²⁾。症例1および2にみとめられた臍腸瘻は、胎生5週から8週頃にかけての卵黄嚢と腸管をつないでいる臍腸管(卵黄嚢管)の消失過程の異常で生じると考えられる。臍からの腸内容の漏出や臍周囲炎で発見されることが多く、瘻孔からの腸管の重積反転により腸閉塞を合併したり、症例1のように腸管虚血を引き起こすこともある。

MMIの催奇形性については、1970年代より本邦も含め20例以上の頭皮欠損の報告がなされているが、妊娠初期のMMI内服が児の頭皮欠損の頻度を増加させたという報告はない^{3,4)}。その他の奇形として、臍腸管や尿管の残存といったumbilical duct defects、鎖肛、尿道下裂、臍帯ヘルニア、乳頭欠損もしくは低形成、耳介の奇形、後鼻孔閉鎖、気管食道瘻と食道閉鎖、心奇形、腎無形成、腹壁破裂、顔貌異常などの報告がある^{3,4)}。1985年にMilhamらは、頭皮欠損とumbilical duct defectsがMMIの特異的な奇形症候群の一部である可能性を示唆し⁵⁾、1999年にはClementiらがさらに複雑なMMI曝露に特異的な奇形の表現型があることを指摘した¹⁾。彼らは後鼻孔閉鎖、食道閉鎖および気管食道瘻、頭皮欠損、顔貌異常、精神運動発達遅延の組み合わせの合併を"MMI Embryopathy"として提唱した。これまでに、20例以上のumbilical duct defectsを含めたMMI Embryopathyと考えられる症例が報告されているが(表1)、PTUではMMI embryopathyと同様の奇形はCheronらの後鼻孔閉鎖の1例のみしか報告されていない⁶⁾。さらに、最近の前向きコホート研究でMMI Embryopathyの存在を裏付ける報告がなされている。そのひとつは、ClementiらのEuropean Network of Teratology Information Services (ENTIS)の報告である⁷⁾。彼らはヨーロッパの10ヶ所のTISを訪れたMMIを妊娠初期に内服してカウンセリングを受けた241例と、奇形とは無関係といわれている薬を内服した1089例(対照群)を出産後に手紙もしくは電話にてインタビューし調査した。その結果、大奇形の発生率はMMI群では8/204例(3.9%)、対照群では23/1089例(2.1%)で発生率に有意差はなかったが、MMI群

表1. MMI embryopathy が疑われる症例 (頭皮欠損単独報告例はのぞく)

報告者	報告年	MMI 投与量(投与時期)	後鼻孔閉鎖	食道閉鎖 気管食道瘻	精神発達遅滞	頭皮欠損	顔貌異常	umbilical defects	その他	報告雑誌
Milham	1972 ?					○		○ ¹		Teratology 5: 125
Milham	1985 ?					○		○ ²		Teratology 32:321
Greenberg	1987 ?		○		○		○		乳頭欠損、聴覚異常	Am J Med Genet 28: 931-4
Ramirez	1992 ?		○	○	?		○	○ ³	筋緊張低下、甲狀腺腫、合指症、心室中隔欠損症	Am J Med Genet 44: 200
		30mg	○	()	?				甲狀腺腫	
Johnsson	1997	30mg (-18gw)	○	○	?			○ ⁴	多発心室中隔欠損症	Lancet 350: 1520
Hall	1997	(-2mo)	○		-		○		脈絡膜虹彩欠損、腎盂拡張	Am J Hum Genet 61(Suppl):A100
Wilson	1998	10-30mg(CMz)(-34gw)	○		○		○		乳頭低形成、筋緊張低下、膝過進展、横指	Am J Med Genet 75: 220
Clementi	1999	(-6gw)	○	○	○		○			Am J Med Genet 83:43
Di Gianantonio	2001	30mg (4-7gw)	○							Teratology 40: 673
		50mg(-16gw)		○						
Karlsson	2002	20mg		()	?				胎児水腫、心奇形、臍帯ヘルニア	J Clin Endocrinol Metab 87: 947
		30mg		○					臍帯ヘルニア	
Barwell	2002	60mg(CMz)	○							Am J Med Genet 111: 55
新垣	2002 ?							○ ⁴	臍帯ヘルニア	日本新生児学会雑誌38:372
	?							○ ⁴	臍帯ヘルニア	
持田	2003 ?							○ ³		
Ferraris	2003	10mg(-8gw)	○		?	○	○		仙骨毛異嚢胞、四肢過緊張、臍帯ヘルニア	日本小児科学会雑誌107:605
		40mg			○	○			臍帯ヘルニア	Birth Defects Res Part
Barbero	2004	15mg	○		-		○			A Clin Mol Teratol 67: 989
		15mg	○		-		○		高口蓋	Am J Med Genet A 129: 83
		20mg(-7mo)	○		-		○			
本症例	2005	15mg (-12gw)		○ ⁵	?			○ ⁴	臍帯ヘルニア	
		15mg (9-36gw)	○		○				耳介奇形	
		45-30mg (-13gw)	○		-			○ ⁴	左耳介低位、高口蓋	

¹尿管閉鎖、²尿管閉鎖、³メックル憩室、⁴臍腸腫、⁵食道狭窄および気管食道瘻

の奇形例中 2 例に MMI embryopathy と考えられる奇形 (それぞれ後鼻孔閉鎖と食道閉鎖単独) をみとめた。また、スウェーデンでは、1995 年 - 2000 年の間に登録された妊娠初期に MMI を内服した 42 名の女性と PTU を内服された 50 名の女性において、MMI 内服妊婦の児のうち 2 例に食道閉鎖と後鼻孔閉鎖、食道閉鎖と臍帯ヘルニアの合併をみとめたが、PTU 内服群には同様の奇形はみとめられなかった⁸⁾。本邦においては、百瀬らの MMI を妊娠初期に内服した 243 名の報告があり⁹⁾、そのうち 2 名にそれぞれ臍帯ヘルニアと耳介の奇形をみとめたが、この研究では外表大奇形のみを調査対象としており、後鼻孔閉鎖、食道閉鎖などの存在は明らかではない。

このようにヨーロッパでの 2 つの前向きコホート研究において、妊娠初期に MMI を内服した妊婦に高頻度に食道閉鎖や後鼻孔閉鎖をみとめていることを考えると、日本でも MMI 内服に関連した食道閉鎖例や後鼻孔閉鎖症例、臍腸管瘻症例が潜在している可能性があり、今後日本でも大規模な前向き研究が早急に必要と考えられる。PTU は MMI に比較して、肝障害の副作用が重症であり、長期服用して起こる MPO-ANCA 関連血管炎の頻度も圧倒的に多いといわれている。また、MMI embryopathy は、その頻度、同胞例での報告¹⁰⁾ や双生児例の一方のみの報告があることから環境因子、遺伝因子などの多因子が関与していると考えられる。すなわち、サリドマイドのような単一の催奇形物質とは全く異なる。しかし、いったん起これば後鼻孔閉鎖、食道閉鎖および気管食道瘻といった奇形は児には致死的な奇形であることを考えると、現時点では育児希望のある症例では PTU を第一選択薬にするべきだと考えられる。Cooperらは、妊娠中は PTU を第一選択薬にすること、MMI

を服用しているひとは妊娠したら PTU に切りかえることを推奨しているが^{11,12)}、後鼻孔閉鎖、食道閉鎖および気管食道瘻は胎生 4 から 5 週すなわち妊娠 6 から 7 週の時期の発生上の異常でおこることを考えると妊娠が判明してからの変更は現実的とはいえない。

結 語

妊娠初期のチアマゾール曝露との関連が疑われる先天性奇形 3 例を報告した。現時点では、育児希望のある女性では PTU を第一選択薬として使用することが強くすすめられ、我が国においても妊娠初期に抗甲状腺薬を内服した妊婦の大規模な前向き調査が早急に必要と考えられる。

参考文献

- 1) Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. Am J Med Genet. 1999;83:43-6
- 2) 守本倫子, 土橋信明, 川城信子, 村島温子, 妊娠初期のチアマゾール曝露との関連が疑われる後鼻孔閉鎖症例, 産婦人科の実際, 2003;52:2411-2414
- 3) Briggs G, Freema R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. Baltimore:Williams and Wilkins, 2001:884-91
- 4) Diav-Citrin O, Ornoy A. Teratogen update: antithyroid drugs-methimazole, carbimazole, and propylthiouracil. Teratology 2002;65:38-44
- 5) Milham SJ. Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole

- or carbimazole during pregnancy (letter). *Teratology* 1985;32:321
- 6) Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler JF, Jr. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med.* 1981;304:525-8
 - 7) Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, Occupati B, Robert E, Bellemin B, Addis A, Arnon A, Clementi M. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001;64:262-6
 - 8) Karlsson FA, Axelsson O, Melhus H. Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:947-9
 - 9) Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;20:695-700
 - 10) Mujtaba Q, Burrow GN. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. *Obstet Gynecol.* 1975;46:282-6
 - 11) Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2354-9
 - 12) Cooper DS. Authors' response: Severe Embryopathy and Exposure to methimazole in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:948-9

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」

村島 温子

MURASHIMA Atsuko

国立成育医療センター
周産期診療部母性内科医長

設立に至った背景

1. きっかけはハイリスク妊婦の服薬

2005年10月3日に「妊娠と薬情報センター」(以下、当センター)が厚生労働省の事業として国立成育医療センター内にオープンした。妊娠中の薬物使用に関する情報提供および妊娠中に薬物使用した症例の妊娠転帰の集積を目的としている。

国立成育医療センターは、胎児から小児、思春期を経て出産に至るまでのリプロダクションサイクルを対象とした総合的かつ継続的医療の推進を目的に2002年にオープンしたナショナルセンターである。そのため、キャリアオーバー(小児期発症の疾患を成人まで持ち越す状態)患者を含むハイリスク妊娠症例が多いことから妊娠中の薬剤使用は大変重要なテーマである。オープン当初は臨床の現場で医師個人が情報収集しながら診療を行っていたが、それには限界があること、また産科、内科等診療に関わる医師間の考え方に食い違いがみられることもあり、情報の共有および認識の統一が必要と考えられた。そのため、各科の医師だけではなく薬剤部等関連するスタッフがカンファランスのみならず、事例に遭遇するたびに議論をかわし診療にあたるという体制が自然発生的に生まれた。

さらに、2年前からは「妊娠・授乳と薬相談外

来」と称し、院外の方々の相談にも応じるようになった。準備にあたっては、以前から妊婦・授乳婦の服薬相談にのってきた虎の門病院の方々のご指導をいただいた。

2. わが国独自のデータ集積が課題に

この外来をオープンする時点では、慢性疾患をもつ女性の相談を予想していたが、妊娠していると知らずに市販の風邪薬を飲んでしまったというような例も珍しくなく、なかには本人や家族が大変不安になり、中絶を迷っている例もあった。これらの事例を通して妊娠中の服薬の安全性は、普段健康な女性が突然遭遇してしまう問題でもあるという発見をし、適切な情報提供の必要性を再認識した。

また同時に、この適切な情報の入手自体が難しいということも理解した。母体が薬物を使用することによって胎児がどのような影響を受けるのか、という点については実験、治験ができない以上、経験症例の解析結果に頼るしかない。しかし、英語圏で古くから多用されている薬剤は比較的疫学研究のデータがあるが、英語圏で使用されていない薬剤、新薬のほとんどがそのようなデータをもっていないのが現状である。日本で開発された薬剤、抗アレルギー薬等、日本で多用される薬剤についてはわが国独自にデータを集積していく必要性があると実感した。

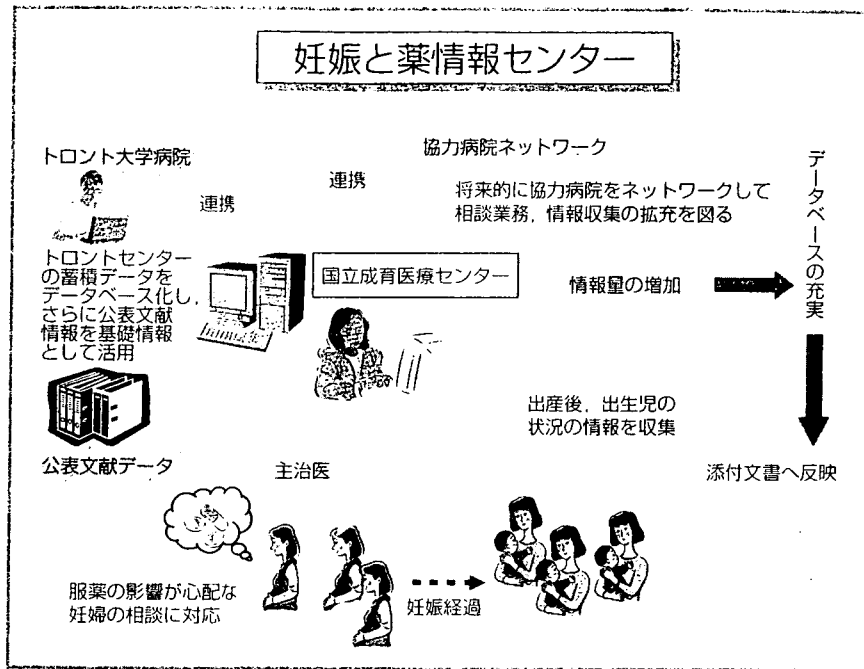


図1 「妊娠と薬情報センター」の概要

一方、行政側も妊娠中の薬剤使用に関する情報の提供、疫学データの構築の必要性を認識していて、厚生労働省の事業として「妊娠と薬情報センター」設立が決定した(図1)。国立成育医療センターがこの事業を委託された理由としては、前述したようにこの施設の特異性が大きかったように思われる。

開設準備について

1. トロント小児病院のバックアップ

当センターの開設にあたっては、妊娠中に使用する薬剤が児に及ぼす影響について情報提供するシステムが確立しているとともに、数多くの疫学研究結果を出しているカナダトロント小児病院のマザーリスクプログラム(MRP)の強力なバックアップをいただいている。具体的には、実務担当者のMRPでの研修を引き受けていただくこと

もに、指導者にも何度も来院していただき基本的な考え方から具体的な運用までアドバイスをお願いしてきた。さらに、MRPとは正式な契約を結び、提携の一つとしてMRPのもつ情報であるマザーリスクステートメント(後述)の提供を受けることになった。

2. 3回にわたった検討会

一方、厚生労働省内においては、この領域でリーダー的立場におられる医学・薬学の専門家のほかに、法律の専門家や一般代表により構成された検討会が設置され、3回にわたり活発な議論が交わされた。

第1回検討会はバックグラウンドの把握のために、この事業の簡単な紹介の後、虎の門病院、聖路加病院で行われてきている「妊娠と薬外来」の報告と当院で行っていた外来の説明、日本産婦人科医会で行われている先天異常モニタリングと横浜市立大学医学部国際先天異常モニタリングセン

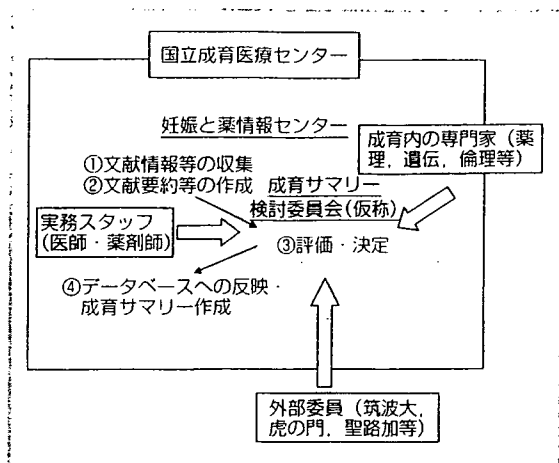


図2 「妊娠と薬情報センター」組織図

ターで行われている先天異常モニタリングについての説明が行われた。

第2回検討会では相談者に提供する情報の作成方法および情報提供の方法についての検討が行われた。当初、相談者に対し文書で回答書を郵送するという方法を提案したが、文書では真意が伝わらず、誤解を招きやすいという意見が多く出された。

第3回検討会では第2回検討会における情報提供の方法についての意見を踏まえ再考した結果を提示し、最終的な合意を得た。さらに、相談例のフォローアップに関し、同意のとり方を中心に検討が行われた。

これに平行して当センターの組織作りが行われた(図2)。内科、産科、新生児科、精神科の医師および薬剤師を実務スタッフとし、薬理、遺伝、生命倫理等、国立成育医療センター内の専門家がアドバイザーとして加わっている。さらに、本事業の安定した運営、質の維持を目的に内外の専門家により構成された検討会が設置され、すでに第1回目が行われた。

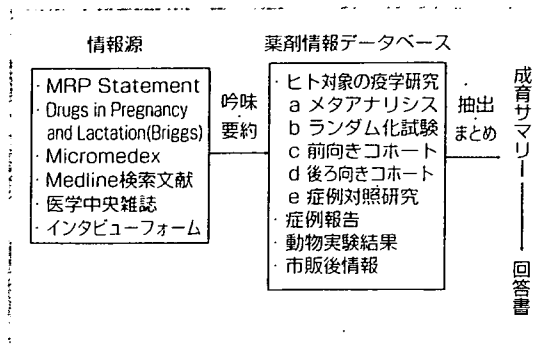


図3 提供する情報の作成方法

実際の相談業務

1. 提供する情報の作成

相談者に提供される情報は今までに発表されている疫学データをもとに作成している(図3)。具体的には、Drugs in Pregnancy and Lactation (Briggs)、マザーリスクステートメント、Micromedex、およびMedline等から検索した最新文献から得られた疫学研究データを吟味しデータベースを作成、さらにそれらからエビデンスを抽出したものを「成育サマリー」として作成する。

主治医に送付される回答書には、成育サマリーとともに説明の際の基本事項として、先天異常のベースラインは2~3%、すなわち薬に関係なく2~3%に先天異常は発生すること、成育サマリーは現時点での最新情報であって近い将来変わる可能性があるということを明記している。

2. 相談の実際

(1) 紹介状の送付

必要事項を記入した問診票と主治医からの簡単な紹介状(当センターでは依頼状という名で用意しているが通常の紹介状でも可)を当センターへ送付してもらう(図4①)。

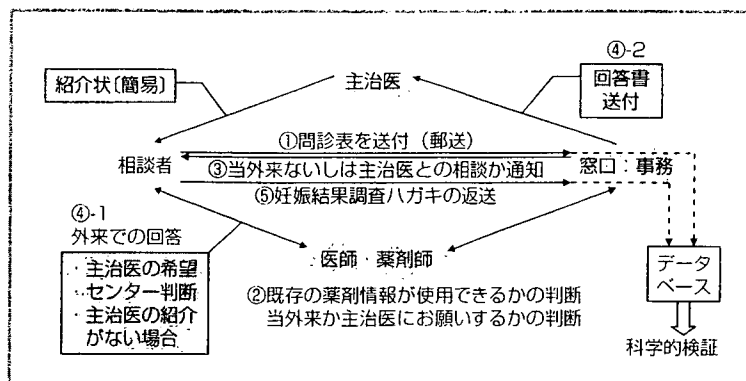


図 4 受付から情報提供までの業務の流れ

(2) 相談方法決定の通知

当センターへ送付された問診票内容および主治医の希望を勧告し国立成育医療センターの外来で相談に対応するか、主治医に回答書をお送りして主治医から説明してもらうかの決定を行う(図4②)。

(3) 相談方法結果の通知

(2)の結果を郵便で通知する(図4③)。

(4) 国立成育医療センターの外来での説明(図4④-1)

医師と薬剤師が一緒に20~30分かけて説明を行う。費用は自費で5,000円としている。

(5) 主治医からの説明(図4④-2)

当センターから「成育サマリー」を主治医に送付し、それを参考にして説明していただく。この場合の費用は当センターと主治医の間には発生しない。主治医と相談者の間についてはそれぞれの医療機関に任せている。

3. 追跡調査

相談時点で妊娠している場合には分娩予定日すぎに当センターから「妊娠結果調査ハガキ」を郵送する。それに出産時および1カ月検診時の状況を記入のうえ返送してもらう(図4⑤)。このように転帰調査は原則として出産後1カ月という短期間のものを考えている。これらの結果は科学的検証を受けたあと公表され、添付文書へも反映さ

れていくことになっている。特定の薬剤については長期追跡調査の対象になる可能性があるが、そのような場合には改めて同意を取ることにしている。

4. データの利用、保存に関する同意の取得

(1) 調査に関する説明

本事業は相談者に妊娠中の服薬に関する最新の情報を提供するとともに、その結果を調査し、将来の相談事業に役立てていくという2つの目的がある。このことを相談者に説明し、同意を得たうえで実効性のあるフォローの方法をとっていきべきというスタンスである。

これを理解してもらうために説明書を2種類用意した。一つは「妊娠と薬情報センターとは？」というタイトルで当事業を大まかに把握してもらうためのものである。もう一つは「調査へのご協力をお願い」というタイトルで、調査への協力に関する具体的な説明、いわゆる同意を取るための説明文書にあたるものを作成した。これでは協力してもらいたい内容、データの取り扱い、同意取り消しについての説明がなされている(いずれもホームページで閲覧可)。

(2) 同意取得の具体的方法

同意を必要とする場面は大きく分けて、①問診