

spleen, testes and epididymides of the highest dose group; therefore, the organs of five animals in the other groups were also examined histopathologically. For females that showed reproductive failure, the pituitary, ovaries, uterus and/or mammary gland were examined histopathologically. For the histopathological examination, the target organs were fixed in 10% neutral-buffered formalin (following Bouin's fixation for the testes and epididymides), processed routinely for embedding in paraffin, and sections were prepared for staining with hematoxylin–eosin.

All live and dead pups were counted, and live pups were sexed, examined grossly and weighed on PND 0. They were daily observed for clinical signs of toxicity on PNDs 0–4. On PND 4, the number and body weight of live pups was recorded. The pups were then euthanized by exsanguination under ether anesthesia, and gross internal examinations were performed.

2.4. Data analysis

Parametric data, such as body weight, food consumption, organ weight, gestation length and the number of corpora lutea, implantations and pups born, were analyzed by Bartlett's test for homogeneity of distribution. When homogeneity was recognized, one-way analysis of variance was performed. If a significant difference was detected, Sheffé's test was conducted for comparisons between control and individual treatment groups. Data without homogeneity or some non-parametric data (implantation index, live birth index, delivery index, variability index, the incidence of pups with malformations or variations) were analyzed using the Kruskal–Wallis's rank sum test. If significant differences were found, the mean rank test of Scheffé's type was conducted for comparison between the control and each dosage group.

Table 1

Body weight of male and female rats given tetrahydrofurfuryl alcohol (THFA) by gavage

	Dose (mg/kg/day)				
	0	15	50	150	500
Males (no. = 12)					
Body weight during administration (g)					
Day 0	393 ± 17	394 ± 17	393 ± 14	392 ± 17	392 ± 16
Day 7	422 ± 23	420 ± 18	421 ± 16	419 ± 22	400 ± 18
Day 14	448 ± 28	441 ± 21	445 ± 18	444 ± 24	424 ± 21
Day 21	470 ± 28	459 ± 29	469 ± 19	466 ± 24	443 ± 19
Day 28	492 ± 31	482 ± 22	488 ± 21	482 ± 21	458 ± 22
Day 35	516 ± 34	506 ± 24	510 ± 25	491 ± 22	472 ± 28**
Day 42	536 ± 38	524 ± 29	523 ± 28	505 ± 21	482 ± 31**
Day 46	550 ± 40	532 ± 29	533 ± 27	513 ± 21	489 ± 32
Gain	157 ± 29	136 ± 19	140 ± 25	122 ± 16*	98 ± 23**
Females (no. = 12)					
Body weight during prenatation (g)					
Day 0	236 ± 15	234 ± 13	232 ± 14	235 ± 16	234 ± 14
Day 7	249 ± 14	244 ± 13	241 ± 14	243 ± 20	242 ± 15
Day 14	265 ± 18	255 ± 15	252 ± 18	260 ± 21	256 ± 16
Gain	29 ± 10	21 ± 7	20 ± 10	25 ± 9	22 ± 10
Body weight during gestation (g)					
Day 0	275 ± 23	266 ± 19	261 ± 18	259 ± 20	262 ± 20
Day 7	317 ± 24	304 ± 25	300 ± 23	301 ± 21	297 ± 18
Day 14	357 ± 23	339 ± 26	335 ± 27	332 ± 21	322 ± 20
Day 20	438 ± 23	422 ± 31	411 ± 34	373 ± 27**	320 ± 20**
Gain	164 ± 9	156 ± 15	150 ± 18	114 ± 20*	58 ± 8*
Body weight during lactation (g)					
Day 0	343 ± 19	327 ± 28	321 ± 26	308 ± 17	
Day 4	361 ± 22	351 ± 34	341 ± 28	306	
Gain	18 ± 12	24 ± 13	20 ± 9	3	

Values are given as the mean ± S.D.

* Significantly different from the control group ($P < 0.05$).

** Significantly different from the control group ($P < 0.01$).

For toxicological signs, autopsy results and histopathological findings, Fisher's exact test was conducted for comparison of the incidences in each group. The sex ratio of live pups was also compared by Fisher's exact test. The copulation index, fertility index and gestation index were compared using the χ^2 -test.

Pups were statistically analyzed using the litter as the experimental unit. The 5% level of probability was used as the criterion for significance.

3. Results

3.1. Parental toxicity

One male of the 15 mg/kg group was found dead after the 22nd administration. No substance-related clinical signs of toxicity were detected at 15 and 50 mg/kg. Increase and decrease in locomotor activity was observed in 10/12 males and 11/12 females in the 150 mg/kg group and in all animals of the 500 mg/kg group. This change was found mainly in the first half of the administration period in both sexes at 150 mg/kg and in females at 500 mg/kg, and also in the second half of the administration period in males at 500 mg/kg. Vaginal hemorrhage was observed during the late gestation period in 1/11 pregnant female at 150 mg/kg and 2/12 pregnant females at 500 mg/kg, which did not deliver their pups or experienced total litter loss.

Body weight and the gain in each group are shown in Table 1. In the 500 mg/kg group, body weight was significantly reduced on day 7 and from day 21 to the end of the dosing period in males. In females, significant reduction of body weight was found on day 20 of gestation at 150 mg/kg and on days 14 and 20 of gestation at 500 mg/kg. Body weight gain during the whole period of administration in males and during the gestation period in females was significantly decreased in the 150 and 500 mg/kg groups.

Food consumption was significantly decreased on day 21 of the administration period at 50 mg/kg, on day 7 of the administration period at 150 mg/kg and on days 0, 7 and 21 of the administration period at 500 mg/kg in males, and on days 14 and 20 of the gestation period at 150 mg/kg and on day 0 of the pre-mating period and days 0, 14 and 20 of the gestation period at 500 mg/kg in females (data not shown).

At necropsy, the incidence of small-sized thymus, testes and epididymides was significantly increased at 500 mg/kg in males. Significant increase in the incidence of a rough surface and white spots in the spleen was also found in both sexes of the 500 mg/kg group (data not shown).

Absolute and relative organ weight of scheduled-sacrifice animals in each group is shown in Table 2. Absolute pituitary weight was significantly decreased at 150 mg/kg and above in both sexes. Absolute and relative weight of the thymus, testes and epididymides were also significantly decreased in males of the 500 mg/kg group. In addition, significant decreases in absolute kidney weight at 500 mg/kg in males, and increases in the relative kidney weight at 150 mg/kg in females were detected.

On histopathology, test substance-related changes were observed in the thymus, spleen, testes and epididymides, as shown in Table 3. In the thymus, the incidence of atrophy was significantly increased at 500 mg/kg in males. In the spleen, the incidence of capsule inflammation was significantly increased at 500 mg/kg in both sexes, and the grade of extramedullary hematopoiesis was significantly decreased at 150 mg/kg and above in females. Significant increases in the incidence of seminiferous tubular atrophy and hyperplasia of interstitial cells in the testes, and cell debris and decreased sperm in the lumen of epididymides were also detected in males of the 500 mg/kg group.

3.2. Reproductive findings

The reproductive findings in rats given THFA are presented in Table 4. An estrous cycle of over 5 days was observed in only one female each in the control, 150 and 500 mg/kg groups, but the mean estrous cycle at 500 mg/kg was significantly prolonged. One pair at 15 mg/kg did not copulate and the male was found dead on day 7 of the mating period. One female each at 15 and 150 mg/kg did not become impregnated. The copulation index, pre-coital interval and fertility index were not significantly different between the control and THFA-treated groups. All pregnant females at 500 mg/kg and two of 11 pregnant females at 150 mg/kg did not deliver any pups. In these females, total early resorption (1/2 females at 150 mg/kg and 12/12 females at 500 mg/kg) or mummification of all fetuses (1/2 females at 150 mg/kg) were found in the uterus. In the 150 mg/kg group, the

Table 2
Organ weight of male and female rats given tetrahydrofurfuryl alcohol (THFA) by gavage

	Dose (mg/kg/day)				
	0	15	50	150	500
No. of males	12	11	12	12	12
Body weight (g)	550 ± 40	535 ± 30	538 ± 28	517 ± 22	489 ± 33 [*]
Pituitary (mg)	15.6 ± 1.5 (2.8 ± 0.3)	15.6 ± 2.0 (2.9 ± 0.4)	14.2 ± 1.3 (2.7 ± 0.3)	13.4 ± 1.5 [*] (2.6 ± 0.3)	12.2 ± 1.2 ^{**} (2.5 ± 0.2)
Kidneys (g)	3.10 ± 0.18 (0.57 ± 0.04)	3.15 ± 0.32 (0.59 ± 0.07)	3.09 ± 0.20 (0.58 ± 0.05)	2.90 ± 0.20 (0.56 ± 0.03)	2.71 ± 0.20 [*] (0.55 ± 0.03)
Thymus (g)	0.36 ± 0.07 (0.07 ± 0.01)	0.32 ± 0.06 (0.06 ± 0.01)	0.35 ± 0.06 (0.07 ± 0.01)	0.31 ± 0.07 (0.06 ± 0.01)	0.19 ± 0.05 [*] (0.04 ± 0.01 [†])
Testes (g)	3.41 ± 0.50 (0.63 ± 0.11)	3.18 ± 0.83 (0.60 ± 0.15)	3.52 ± 0.29 (0.66 ± 0.07)	3.40 ± 0.45 (0.66 ± 0.10)	1.77 ± 0.44 [*] (0.36 ± 0.09 [†])
Epididymides (g)	1.40 ± 0.20 (0.26 ± 0.04)	1.30 ± 0.30 (0.24 ± 0.05)	1.38 ± 0.15 (0.26 ± 0.03)	1.26 ± 0.17 (0.24 ± 0.04)	0.87 ± 0.15 [*] (0.18 ± 0.03 [†])
No. of females	12	10	12	9	0
Body weight (g)	363 ± 25	350 ± 35	339 ± 24	313 ± 27 ^{**}	
Pituitary (mg)	20.1 ± 3.8 (5.5 ± 0.8)	18.3 ± 1.7 (5.3 ± 0.3)	17.6 ± 1.8 (5.2 ± 0.5)	16.0 ± 1.9 [*] (5.1 ± 0.2)	
Kidneys (g)	2.06 ± 0.19 (0.57 ± 0.04)	2.00 ± 0.22 (0.57 ± 0.06)	2.06 ± 0.23 (0.61 ± 0.05)	1.98 ± 0.25 (0.63 ± 0.05 [*])	
Thymus (g)	0.30 ± 0.08 (0.08 ± 0.02)	0.28 ± 0.09 (0.08 ± 0.03)	0.26 ± 0.07 (0.08 ± 0.02)	0.22 ± 0.05 (0.07 ± 0.01)	

Values are given as the mean ± S.D. Values in parentheses are relative organ weights (g or mg/100 g body weight).

^{*} Significantly different from the control group ($P < 0.05$).

^{**} Significantly different from the control group ($P < 0.01$).

Table 3
Histopathological findings in male and female rats given tetrahydrofurfuryl alcohol (THFA) by gavage

	Grade	Dose (mg/kg/day)				
		0	15	50	150	500
Males						
Thymus		(12)	(5)	(5)	(5)	(12)
Atrophy	+	0	0	0	1	8
	++	0	0	0	0	1
						**
Spleen		(5)	(5)	(5)	(5)	(12)
Extramedullary hematopoiesis	+	2	3	3	4	10
	++	3	2	2	0	2
Capsule inflammation	+	0	0	0	3	5
	++	0	0	0	0	4
	+++	0	0	0	0	2
						**
Testes		(12)	(5)	(5)	(5)	(12)
Atrophy of seminiferous tubule	+	0	0	0	1	4
	++	1	0	0	0	7
	+++	0	0	0	0	1
						**
Hyperplasia of interstitial cells	+	1	0	0	0	9
	++	0	0	0	0	1
						**
Epididymides		(12)	(5)	(5)	(5)	(12)
Decrease in sperm	+	0	0	0	1	3
	++	1	0	0	0	8
	+++	0	0	0	0	1
						**
Cell debris in lumen	+	1	0	0	1	3
	++	0	0	0	0	9
						**
Females						
Thymus		(12)	(5)	(5)	(5)	(12)
Atrophy	+	1	0	1	2	4
Spleen		(5)	(5)	(5)	(5)	(12)
Extramedullary hematopoiesis	+	0	0	1	5	11
	++	4	4	4	0	1
	+++	1	1	0	0	0
						**
Capsule inflammation	+	0	0	0	1	5
	++	0	0	0	1	4
	+++	0	0	0	0	3
						**

Values represent the number of animals with findings. Values in parentheses are the number of animals examined. +, slight; ++, moderate; +++, severe.
**Significantly different from the control ($P < 0.01$).

remaining nine pregnant females began to deliver on days 24–25 of gestation, but five did not have any pups the next morning. The gestation length in the 150 mg/kg group was significantly prolonged. The gestation index was significantly decreased at 150 mg/kg and above.

3.3. Developmental findings

The developmental findings in rats given THFA are shown in Table 5. No effects of THFA were observed in the number of corpora lutea and implantations, and the implantation index. At 500 mg/kg, no pups were obtained. A significantly decreased total number of pups born, number of live pups on PNDs 0 and 4, and delivery and live birth index, and an increased number of dead pups on PND 0 were found at 150 mg/kg. There was no significant difference in the sex ratio of live pups, the viability index

on PND 4, and body weight of male and female pups on PNDs 0 and 4 between the control and THFA-treated groups. Although one pup with general edema was observed at 150 mg/kg, no significant difference in the incidence of pups with malformation was found. Pups with internal variations, such as thymic remnants in the neck and/or left umbilical artery, were observed in all groups, including the control group; however, the total numbers of pups with internal and individual variations were not significantly increased in any THFA-treated groups.

4. Discussion

The current study was conducted to examine the possible effects of THFA on reproduction and development in rats. The dosage of THFA used in this study was sufficiently high to be expected to induce general toxic effects in parental animals. As

Table 4
Reproductive findings in rats given tetrahydrofurfuryl alcohol (THFA) by gavage

	Dose (mg/kg/day)				
	0	15	50	150	500
No. of pairs	12	12	12	12	12
Estrous cycles (day) ^a	4.3 ± 0.6	4.0 ± 0.1	4.1 ± 0.3	4.5 ± 0.6	4.8 ± 0.5
Copulation index (male/female) ^b	100/100	91.7/91.7	100/100	100/100	100/100
No. of pairs with successful copulation	12	11	12	12	12
Precoital interval (day) ^c	2.7 ± 1.2	2.5 ± 1.4	2.9 ± 1.2	2.3 ± 1.4	3.7 ± 2.7
Fertility index ^d	100	90.9	100	91.7	100
No. of pregnant females	12	10	12	11	12
No. of pregnant females with parturition	12	10	12	9	0
Gestation length (day) ^e	22.6 ± 0.5	22.7 ± 0.5	22.9 ± 0.3	24.7 ± 0.7 ^{**}	
Gestation index ^f	100	100	100	36.4 ^{**}	0 ^{**}
No. of dams delivering live pups	12	10	12	4	0

^a Values are given as the mean ± S.D.

^b Copulation index (%) = no. of copulated rats/no. of pairs × 100.

^c Fertility index (%) = no. of pregnant females/no. of pairs with successful copulation × 100.

^d Gestation index (%) = no. of dams with live pups/no. of pregnant females × 100.

^e Significantly different from the control group ($P < 0.05$).

^f Significantly different from the control group ($P < 0.01$).

expected, changes in locomotor activity, lowered body weight, and/or histopathological changes in the thymus, spleen, testes and epididymides were observed at 150 mg/kg and above.

Death at 15 mg/kg was considered to be incidental because death occurred in only one male and showed no dose dependency. Also, the decrease in food consumption found in males of the 50 mg/kg group was considered to be toxicologically insignificant because the decrease was transient and was not accompanied with changes in body weight.

In males, body weight gain during the whole administration period was suppressed at 150 and 500 mg/kg, but decreased food consumption was found only during the early administration period at 500 mg/kg and was transient at 150 mg/kg; therefore, factors other than reduced food consumption must be involved in the inhibitive effect of THFA on body weight. In females, the inhibition of body weight gain during the late gestation period at 150 mg/kg and above is considered to be mainly due to the lack of embryos/fetuses because the total number of pups born was markedly decreased in these groups. Similarly, decreased food consumption during the late gestation period is due to decreased nutritional requirement accompanied with embryonic/fetal loss.

Atrophy of the thymus detected at 500 mg/kg in males was accompanied with a marked decrease in organ weight (about 50% of the control value). In addition to these findings, capsule inflammation and/or decreased extramedullary hematopoiesis detected in the spleen of males at 500 mg/kg and of females at 150 mg/kg and above suggests that THFA affects hematological and immunological parameters. Actually, decreased levels of hemoglobin and/or platelet counts were reported in an unpublished 90-day inhalation and feeding study of THFA using rats [11].

Seminiferous tubular atrophy in the testes could be recognized as direct action on the germinal epithelium or secondary change through decreased secretion of gonadotrophic hormone from the pituitary [17]. In the present study, seminiferous tubular atrophy was associated with hyperplasia of interstitial cells,

which develops with increased levels of luteinizing hormone (LH) in rats [17]; therefore, THFA is considered to exert effects directly on the testes and to impair spermatogenesis. THFA might impair testosterone synthesis, leading to increased LH levels via negative feedback. The reduced pituitary weight found in males in the 150 and 500 mg/kg groups might be related to such disruption of the hypothalamus–pituitary–gonadal axis.

Despite such histopathological changes in the testes with decreased sperm number in the epididymides, no effects of THFA on reproductive parameters, such as precoital interval, copulation and fertility index, were observed in the present study. These findings are supported by the following descriptions by Parker [18]. Rodent males produce sperm in numbers that greatly exceed the minimum requirements for fertility, particularly as evaluated in reproductive studies that allow multiple mating. It is also reported that sperm production can be drastically reduced (by up to 90% more) without affecting fertility in Sprague–Dawley and Wistar rats [19,20].

The prolonged estrous cycle at 500 mg/kg and decreased pituitary weight at 150 mg/kg in females might also suggest disruption of the hypothalamus–pituitary–gonadal axis; however, because the degree of change in the estrous cycle was slight and most females showed 4- to 5-day estrous cycles, this change is considered to be toxicologically insignificant. Parker [18] noted that estrous cyclicity can be impaired at doses below those that alter fertility, and such changes without associated changes in reproductive or hormonal endpoints would not be considered adverse.

In the current study, total embryonic loss was noted in pregnant females in the higher dose groups. These findings were consistent with the previous developmental toxicity study, in which total embryonic loss was found at 500 mg/kg and above [11]. At 150 mg/kg in the present study, most females showed parturition behavior, but only about half of the dams had pups the next day and the total number of pups born markedly decreased. Cannibalism might have occurred in this group. Even animals

Table 5
Developmental findings in rats given tetrahydrofurfuryl alcohol (THFA) by gavage

	Dose (mg/kg/day)				
	0	15	50	150	500
No. of pregnant females	12	10	12	11	12
No. of corpora lutea ^a	17.7 ± 2.1	16.5 ± 2.7	17.8 ± 1.5	16.4 ± 2.0	17.0 ± 2.8
Implantation index ^{b,c}	88.8 ± 7.4	93.5 ± 7.4	90.7 ± 8.0	84.5 ± 13.1	87.9 ± 23.7
No. of implantation sites ^c	15.6 ± 1.3	15.3 ± 1.9	16.1 ± 1.8	13.7 ± 2.1	14.5 ± 3.7
No. of litters	12	10	12	4	0
Delivery index ^{c,d}	95.3 ± 7.1	94.7 ± 6.2	91.9 ± 5.9	46.4 ± 14.0 ^e	
Total no. of pups born ^c	14.8 ± 1.6	14.5 ± 2.1	14.8 ± 1.7	7.0 ± 1.4 ^e	
Live birth index ^{c,d}	100 ± 0	100 ± 0	98.8 ± 2.8	43.1 ± 29.3 ^e	
No. of live pups on PND 0 ^c	14.8 ± 1.6	14.5 ± 2.1	14.6 ± 1.8	3.0 ± 2.2 ^e	
No. of dead pups on PND 0 ^c	0	0	0.2 ± 0.4	4.0 ± 2.2 ^e	
Sex ratio of live pups (male/female)	86/92	72/73	82/93	6/6	
Viability index on PND 4 ^{c,f}	98.9 ± 2.6	99.3 ± 2.1	97.7 ± 3.5	26.7 ± 46.2	
No. of live pups on PND 4 ^c	14.7 ± 1.6	14.4 ± 2.1	14.3 ± 2.0	1.3 ± 2.3 ^e	
Body weight of live pups on PND 0 (g) ^g					
Male	7.3 ± 0.7	7.4 ± 0.5	7.1 ± 0.6	5.9 ± 0.6	
Female	7.0 ± 0.6	7.0 ± 0.5	6.9 ± 0.6	6.3 ± 0.1	
Body weight of live pups on PND 4 (g) ^g					
Male	11.8 ± 1.0	11.5 ± 0.7	11.0 ± 1.1	9.1	
Female	11.2 ± 1.0	10.9 ± 0.7	10.7 ± 0.9	8.4	
External examination of pups					
No. of pups (litters) examined	178 (12)	145 (10)	176 (12)	28 (4)	
No. of pups (litters) with malformations	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
General edema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
Internal examination of pups					
No. of pups (litters) examined	178 (12)	144 (10)	175 (12)	27 (4)	
No. of pups (litters) with malformations	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
No. of pups (litters) with variations	8 (6)	3 (2)	18 (7)	1 (1)	
Thymic remnants in the neck	6 (4)	3 (2)	14 (5)	1 (1)	
Left umbilical artery	2 (2)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	

^a Values are given as the mean ± S.D.

^b Implantation index (%) = no. of implantation sites/no. of corpora lutea × 100.

^c Delivery index (%) = total no. of pups born/no. of implantation sites × 100.

^d Live birth index (%) = no. of live pups on PND 0/total no. of pups born × 100.

^e Viability index on PND 4 (%) = no. of live pups on PND 4/no. of live pups on PND 0 × 100.

^f Significantly different from the control group ($P < 0.05$).

^g Significantly different from the control group ($P < 0.01$).

not ordinarily carnivorous, including nonhuman primates, are nevertheless likely to eat dead and moribund offspring, as well as those with malformations that involve skin lesions allowing the loss of body fluids or the exposure of viscera [21].

The malformations and variations found in the current study are those that occur spontaneously among control rats [22–24], and the incidence in the THFA-treated group was very low and not different from that of the control group. However, in the present study, only external and internal examination was performed for pups, and no skeletal examinations were performed. Furthermore, the effects of THFA on the morphological development of offspring could not be evaluated at higher doses because a sufficient number of offspring was not obtained. To accurately evaluate prenatal developmental toxicity, including teratogenicity, it is necessary to interrupt pregnancy a few hours or days before the expected term, either by hysterectomy or the necropsy of maternal animals [21,25]. Such a prenatal developmental toxicity study of THFA is only available as a dose range-finding study using a small number of animals [11]. In this study, an

insufficient number of fetuses were morphologically examined due to high embryonic loss at 500 mg/kg and above. This prenatal study adopted a wide dose range, and the next lowest dose was 100 mg/kg. Prenatal developmental effects of THFA at the higher dose should be examined with a sufficient number of dams and fetuses.

The present study was performed in compliance with the OECD guideline 421 "Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test" [13]. This screening test guideline does not provide complete information on all aspects of reproduction and development due to the relatively small numbers of animals in the dose groups and selectivity of endpoints, and, therefore, had reduced power in detecting any small effects. Although the results of the current study clearly showed the adverse effects of THFA on the reproduction and development of rats, information on the effects of THFA on reproduction and development is not sufficient at this time. The present results showed that a full reproductive and developmental toxicity study of THFA is required.

In conclusion, the results of this reproductive and developmental toxicity study provide a more comprehensive toxicity profile of THFA than has been previously reported, and the NOAELs for parental and reproductive/developmental toxicity were concluded to be 50 mg/kg/day.

Acknowledgement

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

References

- [1] OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). 2-Furanmethanol, tetrahydro-. SIDS documents for SIAM 20, April 19–21, 2005. Available at: http://cs.hq.pew.org/scripts/bp_v, accessed on August 8, 2007.
- [2] METI (Ministry of Economy, Trade and Industry, Japan). Research results on the actual production and import volume of chemicals in 2004 (in Japanese). Available at: http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kaasinhoujitanhou/sakakouhou/h18.pdf, accessed on August 8, 2007.
- [3] Penn Specialty Chemicals, Inc. Technical Bulletin of Tetrahydrofurfuryl alcohol. 2005. Available at: <http://www.pscchem.com/pdfs/titabull/tnm4.pdf>, accessed on August 8, 2007.
- [4] Allen LV Jr. Compounding topical dosage forms: ointments, creams, pastes and lotions. *Secundum Artem—current & practical compounding information for the pharmacist*, Vol. 3, No. 2. Minnesota: Paddock Laboratories, Inc. Available at: http://www.paddocks.com/forms/secundum/volume3_2.pdf, accessed on July 30, 2007.
- [5] MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan). Flavoring agents as food additives. 2003. Available at: http://www.pfri.go.jp/pfri/regulations/guidebook/pdf/food/flavor/003lang_e.pdf#search=Tetrahydrofurfuryl%20alcohol%201994, accessed on July 30, 2007.
- [6] FDA (Food and Drug Administration, USA). Synthetic flavoring substances and adjuvants. Code of Federal Regulations. Title 21, Vol. 3, 21 CFR 172.515, lastly amended at 69 FR 24511, May 4, 2004.
- [7] EC (European Commission). Commission decision of 23 February 1999 adopting a register of flavouring substances used in or on foodstuffs drawn up in application of Regulation (EC) No. 2232/96 of the European Parliament and of the Council of 28 October 1996 (1999/217/EC). Official Journal of the European Communities. L 84: March 27, 1999.
- [8] Deichmann WB, Heyroth FW, Rowe VK, et al. Tetrahydrofurfuryl alcohol, C₄H₇OCH₂OH. In: Fasset DW, Irish DD, editors. *Industrial hygiene and toxicology*, Vol. 2. Sydney: Interscience Publishers; 1963. p. 1491–2.
- [9] Coquet PH, Durand G, Lailier J, Plazonnet B. Evaluation of ocular irritation in the rabbit: objective versus subjective assessment. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;39:129–39.
- [10] Lashmar UT, Hadgraft J, Thomas N. Topical application of penetration enhancers to the skin of nude mice: a histopathological study. *J Pharm Pharmacol* 1989;41:118–22.
- [11] TSCA. A dose range-finding developmental toxicity study in rats with THFA. 8EHQ-1092-8576S; October 1992.
- [12] MHLW (Ministry of Health, Labour, Welfare, Japan). Tetrahydrofurfuryl alcohol. Toxicity testing reports of environmental chemicals, Vol. 11. Tokyo: Chemicals Investigation Promoting Council; 2004. p. 155–194.
- [13] OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). Guideline 421, Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (adopted on July 27, 1995). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, section 5.
- [14] EPA (Environmental Protection Agency, USA). Hazard assessment for the tolerance reassessment of tetrahydrofurfuryl alcohol (THFA). Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances; February, 21; 2006.
- [15] OECD (Organization for Economic Co-operation and Development). Principles on Good Laboratory Practice (revised in 1997). OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring. No. 1.
- [16] EA, MHW, MITI (Environment Agency, Ministry of Health and Welfare, Ministry of International Trade and Industry, Japan). Testing Facility Provided in the Article 4 in the Ordinance Prescribing Test Relating to New Chemical Substances and Toxicity Research of Designated Chemical Substances. Joint notification by Planning and Coordination Bureau, Environment Agency (Kanpogyo No. 39), Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare (Yakuhatsu No. 229) and Basic Industries Bureaus, Ministry of International Trade and Industry (Kikyoku No. 85), March 31, 1984, lastly amended on January 23–24, 2001.
- [17] Kandori H, Chatani F, Miyajima H. Male reproductive organs. In: The Japanese society of toxicologic pathology editor *Toxicologic Histopathology* (in Japanese). Tokyo: International Press Editing Centre Incorporation; 2000. p. 283–314.
- [18] Parker RM. Testing for reproductive toxicity. In: Hood RD, editor. *Developmental and reproductive toxicology—a practical approach*. Florida: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2006. p. 425–87.
- [19] Robaire B, Smith S, Hales BF. Suppression of spermatogenesis by testosterone in adult male rats: effect on fertility, pregnancy outcome and progeny. *Biol Reprod* 1984;31:221–30.
- [20] Aafjes JH, Vels JM, Schenck E. Fertility of rats with artificial oligozoospermia. *J Reprod Fertil* 1980;58:345–51.
- [21] 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.
- [22] Kameyama Y, Tamimura T, Yasuda M, editors. Spontaneous malformations in laboratory animals—photographic atlas and reference data. *Cong Anom* 1980;20:25–106.
- [23] Morita H, Ariyuki F, Inomata N, Nishimura K, Hasegawa Y, Miyamoto M, et al. Spontaneous malformations in laboratory animals: frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Cong Anom* 1987;27:147–206.
- [24] Nakatsuka T, Horimoto M, Ito M, Matsubara Y, Akaike M, Ariyuki F. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) survey on background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice. *Cong Anom* 1997;37:47–138.
- [25] Wilson JG. Collection and interpretation of results. In: Wilson JG, editor. *Environment and birth defects*, vol. 1. New York: Academic Press; 1973. p. 173–93.

臨床で役立つ「睡眠薬」Q & A ⑤

林 昌洋*

- 妊娠中の患者さんが「眠れない」と訴え睡眠薬の服薬を希望されることがあります。希望される一方で、胎児への安全性について不安に思い相談されることがあります。妊婦の不眠に対する対応や、服用に際して注意が必要な薬剤や時期があれば教えてください。

はじめに

妊娠中の服薬が、胎児に有害作用を及ぼしうることは、サリドマイドの教訓があり医療従事者ばかりでなく国民にも広く認識されているところである。一方、妊婦を対象とした臨床試験は倫理的に困難であり、母子の安全性を評価しうる資料はきわめて少ない現状がある。こうした現状における妊婦の不眠への対応や投薬の注意点を考えるには、いくつかのポイントがある。

少し長くなるが、以下に妊婦不眠への一般的な対応、どうしても投薬が必要な場合の対応、薬物の服用時期と胎児の危険度の3点について解説する。

妊婦の不眠への一般的な対応

妊婦であっても通常の患者と同じように不

眠を訴えることがある。とくに、妊娠後半からは急に大きくなった腹部のために寝苦しくなり、不眠を訴える方も少なくない。一方、1950年代後半に西ドイツ、イギリス、日本で発売されたサリドマイドは、当初、非バルビタール系で副作用の少ない鎮静薬、睡眠薬として広く使用されていた。1960年代に入って、このサリドマイドに強い催奇形性があることが明らかとなり、医療従事者ばかりでなく一般の国民も薬物の催奇形性を強く意識するようになった。

その後現在に至るまで、妊婦を対象とした臨床試験は倫理的問題から行われなため、妊婦への投薬と胎児への危険性については情報が少ない薬物が多いのが現状である。

このため産婦人科の医師が投薬する際には、どうしても投薬が必要な場合に限り安全性を考慮して、妊婦に対して使用経験が豊富な薬物を処方することが原則となっている。

したがって健常な妊婦が不眠を訴えた場合には、「すぐに寝つけなくても、横になっているだけでも体は休息がとれるものです。本

*鹿の門病院 薬剤部長

当に眠くなれば眠れるはずですから、のんびり構えましょう。」と助言することが多い。

また、寝つきをよくするための日常生活のアドバイスとして、①散歩や妊婦体操などの適度な運動をすること、②就寝前にぬるめのお湯にゆっくり浸かってリラックスすること、③寝る前に床の中で本を読む、などが考えられる。

どうしても投薬が必要な場合の対応と考え方

前述の妊婦の不眠への一般的な対応では改善がみられず、不眠が母児の健康に悪影響を及ぼすおそれがあると判断された場合には、何らかの薬剤が処方される。この際、化学薬品より生薬を組み合わせた漢方薬を推奨する考え方がある。漢方製剤は“証”をみて処方する考え方が原則で、胃腸が丈夫なタイプの“実証”には「柴胡加竜骨牡蠣湯」、胃腸が虚弱なタイプの“虚証”には「抑肝散」、中間証には「加味逍遙散」などが選択しうるものとして考えられている¹⁾。漢方製剤は、胎児への影響との関連がみられないと結論する疫学調査などが報告されているものではないが、一般に長い歴史のなかで有害作用があるものは淘汰され、問題ないものが現在に至っていると位置づける考え方が選択の基本となっているようである。

一方、現在の臨床でもっとも汎用されているベンゾジアゼピン系の抗不安薬、睡眠薬の添付文書の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項には、『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にのみ投与すること。[妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与を受けた患者の

中に奇形を有する児等の障害児を産出した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。]』との記載がある。

この記載の根拠情報として、Milkovichらの報告、Saxenの報告、Safraらの報告、Hartzらの報告をはじめとして、いくつかの疫学調査報告を中央薬事審議会の副作用調査会などで検討した結果、「マイナートランキライザーの服用と奇形児出産との因果関係は、必ずしも明確ではないが、催奇形の危険性を否定することはできないので、マイナートランキライザーの妊娠初期における適応は、有効性と安全性を十分考慮のうえ使用されるべきである。」との情報が当時の厚生省から発出されたことがあげられる。

これに対して、最近のメタアナリシスでは母親がベンゾジアゼピン系薬物を妊娠中に使用したことと胎児の催奇形の関連は認められなかったとのメタアナリシスが報告されている。

欧米では、医薬品やほかの化学物質が発育過程にある胎芽や胎児に及ぼす影響に関する最新の科学的情報が増大するなか、むしろ妊婦の過剰な不安を解消するために催奇形情報を提供してカウンセリングを行う催奇形情報サービス(以下、TIS)が1970年代後半から各地に台頭してきた。北米大陸で最大規模の実績を誇るTISである、トロントのMotherRiskのグループは、1998年のBritish Medical Journalに「妊娠中のベンゾジアゼピン系薬物の使用と先天性の大奇形あるいは口蓋裂の関係に関するコホート研究、ケース・コントロール研究のメタアナリシス」を報告²⁾している。

この報告は、MedlineやEmbaseといった文献検索システムから、“Benzodiazepin”および“fetal diseases”あるいは“infant”、“major mal-

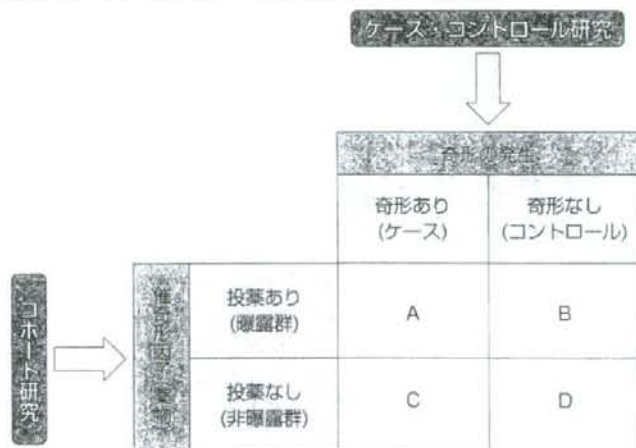
表1 胎児期のベンゾジアゼピン系薬物への曝露と先天性大奇形との関連

<コホート研究>

著者	報告年 (年)	薬物を使用した母親群		薬物使用のない母親群		オッズ比	95%CI		
		奇形を有する症例数	全体の母数 症例数	奇形を有する症例数	全体の母数 症例数				
Milkovich	1974	5	86	10	229	1.35	0.45	—	4.07
Crombie	1975	3	200	382	19,143	0.75	0.24	—	2.35
Hartz	1975	11	257	2,179	46,233	0.90	0.49	—	1.66
Kullander	1976	2	89	198	5,664	0.63	0.16	—	2.60
Laegreid	1992	1	17	1	29	1.75	0.10	—	29.92
Patuszak	1996	1	106	3	115	0.36	0.04	—	3.47
Ornoy	1997	9	335	10	363	0.97	0.39	—	2.43
全体解析						0.90	0.61	—	1.35

(文献2)から改変)

図1 コホート研究とケース・コントロール研究におけるデータ収集



formation”などのキーワードで文献を抽出し、これをコホート研究とケース・コントロール研究に分類して内容を複数名で査読し、論文の方法論に関して精度が高く、かつ催奇形の危険度が高い妊娠初期の曝露例に関する研究が選択されている。その結果、抽出した個々のコホート研究ならびにそのメタアナリシスでは、胎児期のベンゾジアゼピン系薬物曝露と催奇形の関連は認められなかったと結論されている(表1)。これに対して、ケース・コ

ントロール研究に関しては先天性の大奇形あるいは口蓋裂に関して何らかの関連が認められたと報告されている。

コホート研究とケース・コントロール研究は、いずれも相対危険(relative risk)を導き出すためのもので、両者はこのための解析に必要な情報をどのように定義して収集するか(図1)が異なっている³⁾。

コホート研究は、特定の集団(ここでは妊婦)を対象として、薬物への曝露群と薬物非曝露

群を、時間を追ってフォローアップ調査して最終的に出産結果の差異(奇形の有無)を研究するというデザインである。

コホート研究では、前向きと、後ろ向きの調査が可能であるが、一般に前向きの研究とすることにより、後ろ向きデータ収集により発生しうるバイアスなどの問題から開放されること、疾患のない対象群(非曝露群)の設定が容易なことより交絡の問題に巻き込まれにくいことなどの利点があり、ケース・コントロール研究で示された関連より質の高い因果関係を示しうるデザインと考えられている。

現在までに得られている質の高い科学的根拠によると、ベンゾジアゼピン系薬物の使用と胎児への催奇形との顕著な関連は認められていないとのメタアナリシスが報告されていることより、投薬が必要な妊婦が使用した場合の胎児の奇形などのリスクは明らかには増大しないと考えられているといつてよいのではないだろうか。それでも、なお妊婦を対象とした大規模な無作為化臨床試験が困難である以上、潜在的なリスクを完全に否定できると言い切るわけにはいかない。投薬は明確に必要な場合に限り慎重に行いましょうとの考え方が原則となっているのが現状である。

薬物の服用時期と胎児の危険度¹⁾

妊娠 28 日目～50 日目までの時期は、胎児の中樞神経、心臓、消化器、四肢などの重要

臓器が発生・分化する時期にあたり、催奇形という意味では胎児がもっとも薬物の影響を受けやすい過敏期になる。

妊婦がサリドマイドを服用した時期と、それによって生じた奇形の間には明確な相関が指摘されており、最終月経から 32 日目以前、あるいは 52 日目以降の服用では奇形が発生していないことが示されている。

ただし、日常診療で遭遇する事例では、胎芽・胎児の発育に相当の個体差があり、最終月経から胎齢を推定する方法そのものにもある程度のばらつきがあるので、絶対過敏期の臨床的な境界日をあいまいにしていることに留意しておく必要がある。

この時期の薬物の投与は、治療上不可欠なものに限ることが原則で、催奇形の危険度の低い薬物を選択するなど、とくに慎重な配慮が必要と考えられている。

なお、ベンゾジアゼピン系化合物を分娩前に連用した場合に、出産後の新生児に離脱症状(神経過敏、振戦、過緊張など)が現れることが報告されているので、薬物の半減期などを考慮したうえで、分娩間際の投薬は慎重にする必要がある。

。 文 献 。

- 1) 赤松達也、大塚純子、近藤哲朗ほか：不眠症と漢方。産婦人科治療、82(3)：333-337、2001
- 2) Dolovich LR, Addis A, Vailancourt J MR et al : BMJ, 317 (26) : 839-843, 1998
- 3) 林 昌洋：くすりの催奇形性・毒性を考えるうえでの基礎知識。産科と婦人科、74(3)：258-269、2007
- 4) 佐藤孝道：妊娠と薬、3-13、じほう、1994。

放送日

10月2日

▶午後8時30分～45分

再放送日

10月9日

▶午後1時05分～20分

知って安心 妊娠中の薬

林昌洋

虎の門病院部長

妊娠中は、赤ちゃんが産まれるのが楽しみな一方で、さまざまな不安を感じることもあります。その一つに薬の影響があります。むやみに心配しすぎず、正しい知識をもって、必要な薬は適切に使うようにしましょう。



イラスト●林加奈子

妊娠と薬

妊娠中に使った薬の影響に関するデータは少ない

●薬の影響についてのデータ

薬が認可を受け、広く使われるようになる前には、薬の安全性と有効性を確認するために、多くの人に実際に薬を使用してもらう「臨床試験」が行われます。しかし、妊婦さんを対象にする臨床試験は、倫理上許されず、行われません。そのため

め、薬が胎児や妊娠の状態に与える影響についてのデータは少ないのが現状です。

根拠となるデータが少ないため、医師や薬剤師が、妊娠中の薬の影響について相談されたときに、「影響がないとは言いきれない」と答えることも多く、妊婦さんの不安が募ることもよくあります。

●相談されることが多い薬

虎の門病院の「妊娠と薬外来」では、年間500～600人、過去約20年間に、延べ約1万人の相談に応じてきました。相談者は年々増加しており、その

中心になるのは、妊娠に気づかず薬を服用してしまい、その影響を心配する妊婦さんと、持病の治療のために薬を使用中で、今後妊娠を考えている人です。

相談されることが多い薬には、「解熱鎮痛消炎薬」「総合感冒薬」「吐き気止め(制吐剤)」など、身近な薬が多いといえます。(左下の囲み参照)。

●障害をもつて産まれる確率

胎児に障害が起こる要因には、遺伝的要因、感染症、母親の持病、妊娠の経過、薬の影響など、さまざまなものがあります。また、原因がわからないケースも多くあります。

世界的に行われているさまざまな調査から、薬物療法やエックス線検査などを受けておらず、遺伝性の病気がない男女から産まれた赤ちゃんでも、2〜3%には、軽いものも含め何らかの障害が起こるとされています。すなわち、はっきりした要因がなくても、障害をもつて産まれる赤ちゃんもいるということです。

また、薬の影響にしても、すべての薬で赤ちゃんに障害が起こるわけではありません。日本で使用が認められている処方薬や市販薬の多くは、正しく使えば、2〜3%という通常の障害の確率を高める証拠はないといえます。ただし、一部の薬

には、この確率を高める危険性があることが知られており、薬によっては10%近くに高めるとの調査結果があるものもあります。

●比較的良好に使われる薬にも注意が必要

妊娠中に注意が必要な薬にはさまざまな種類がありますが、比較的良好に使われる薬のなかにも注意が必要なものがあります。

例えば、非ステロイド性消炎鎮痛薬の「イブプ

相談されることが多い薬

- | | |
|------------|-----------|
| 1 解熱鎮痛消炎薬 | 6 精神神経用剤 |
| 2 抗菌薬 | 7 アレルギーの薬 |
| 3 総合感冒薬 | 8 漢方薬 |
| 4 消化性潰瘍治療薬 | 9 制吐剤 |
| 5 睡眠薬・抗不安薬 | 10 咳止めの薬 |

(山根ら「産科と婦人科」2007年)

虎の門病院「妊娠と薬外来」で相談されることが多い薬の、上位10種を示した(1988~2004年)。消化器症状があった受診し、エックス線検査を受けたうえで、消化性潰瘍治療薬や制吐剤を処方され、それを服用したあとで、妊娠していたことや消化器症状がわかりだっただことがわかって、相談する妊婦さんもいる。

最近では、睡眠薬・抗不安薬や、抗うつ薬などの精神神経用剤についての相談が増加する傾向があり、ストレスを抱える妊婦さんが増えていることが考えられる。

ロフェン」や「ジクロフェナクナトリウム」などは、妊娠後期に大量に使用すると、胎児特有の血液循環が障害され、胎児に負担がかかったり、胎児死亡につながる場合があります。また、産まれたあとに肺に十分な血液が流れ込まなくなる「新生児肺高血圧症」が起こることがあります。

一方、胃潰瘍の治療に使われるプロスタグランジン製剤の「ミソプロストール」などには、強い子宮収縮作用があり、流産や早産を引き起こすことがあります。また、出来上がった胎盤が破壊されてしまうこともあります。

●抗菌薬の動向

抗菌薬は、感染症の治療に必要な薬です。妊娠中に抗菌薬による治療が必要になることがあります。

抗菌薬のうち、マクロライド系、ペニシリン系、セフェム系のものでは、妊婦さんが使っても問題がなかったというデータが蓄積しており、比較的安全性が高いことがわかっています。

一方、ニューキノロン系の抗菌薬は、比較的新しい薬で、データが不足しています。妊娠中の使用は安全であるとは言いきれないため禁忌とされており、日本では妊婦さんとわかっている場合は処方されていません。

注意が必要な薬の例

非ステロイド性消炎鎮痛薬（痛み止め）

イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウムなど妊娠後期に大量に使用すると、胎児特有の血液循環の障害を招く

プロスタグランジン製剤（胃潰瘍などの薬）

ミソプロストールなど強い子宮収縮作用があり、胎児への影響や流産・早産のおそれがある

薬の影響を防ぐため、妊娠可能な年代の女性は、薬の使用に注意する。妊娠がわかったら、薬を使いたいときには産婦人科医に相談する。

サプリメントにも注意

ビタミンAをとりすぎると、胎児の心臓や目に障害が起こることがある。ビタミンAのサプリメントを定められた量だけ摂取する分には問題はないが、何倍もの量を摂取したり、処方薬や市販薬のビタミンAを同時に摂取するのは避ける。

それでも最近では、妊娠中の使用に関するデータが得られつつあります。ヨーロッパでの疫学調査では、妊娠中にニューキノロン系の抗菌薬を使った549人の妊婦さんの妊娠・出産の経過を調べたところ、赤ちゃんに障害が起こった確率が、薬を使わなかった500人程度の妊婦さんの確率と同程度であったことが報告されています。

この結果から、妊娠に気づかない時期にニューキノロン系の抗菌薬を使ってしまった場合でも、そのことが妊娠を継続しない理由にはならないと

* Schaefer C. et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998

◆妊娠と薬情報センター

薬の影響で心配なことがある場合には、まず、担当の産婦人科医に相談してください。より専門的な情報が必要な場合は、国立成育医療センターや、地域の医療機関に開設されている妊娠と薬情報センターに相談することが勧められます。

いう認識が、専門家の間では定着してきています。

持病がある場合

適切な治療で 病気をコントロールする

胎児の発育には、妊婦さんの全身状態が影響します。何らかの持病がある場合には、担当医と相談しながら必要な治療を継続して、病気をコントロールすることが重要です。

例えば、妊婦さんがぜんそくの発作を起こすと、胎児が低酸素状態に陥ることが考えられます。また、妊婦さんがてんかんの発作を起こすと、胎児が低酸素状態に陥ったり、流産につながる危険性があります。

ぜんそくの場合、「吸入ステロイド薬」や「気管支拡張薬」の吸入薬や内服薬など、胎児に影響しない治療薬があることがわかっています。また、ぜんそく治療の担当医に相談し、妊娠中も適切な薬を使うようにしてください。

てんかんの場合は、代表的な治療薬のなかに、「カルバマゼピン」「バルプロ酸ナトリウム」「フェニトイン」「フェノバルビタール」など、障害の起こる確率を10%くらいまで高めると指摘されている薬があります。10%という数字を聞くと、

「自分の赤ちゃんが障害をもって産まれる確率が相当に高い」と思う人もいます。しかし、出産を検討する人に、私は「約90%は障害をもたずに産まれることを理解してください」とアドバイスしています。

出産を希望する場合は、「発作をコントロールできる範囲で薬の種類や量を減らす」「脊椎の障害を防ぐことを目的に、ビタミンB群の1種である葉酸を補充する」など、治療や対策について、あらかじめてんかんの担当医に相談し、計画的に妊娠・出産を行うようにしましょう。

●自己判断での薬の使用に注意

妊娠初期、特に4週～7週末までは、胎児の中枢神経や心臓などの臓器、手足などがつくられる重要な時期です。妊娠可能な年代の女性は、日ごろから安易に薬を使わないように気をつけましょう。生理が遅れているなど、妊娠の可能性が高いときには、特に注意してください。

中期～後期にも、使用した薬が胎児の発育や体の働きに影響することがあります。妊娠がわかっている場合は、市販薬やサプリメントも含め、薬の使用については、担当の産婦人科医に必ず相談するようにし、自己判断で薬を使わないようにしましょう。

相談方法などについては、次にお問い合わせください。

国立成育医療センター内 妊娠と薬情報センター

電話 03-5494-7845

受付時間 月～金曜（祝日を除く）

10～12時 13～16時

ホームページのURL

<http://www.nochd.go.jp/kusuri/>

② 「喘息管理の国際指針GINA (Global Initiative for Asthma)」のガイドラインに沿って

講師紹介

林昌洋

(はやし・まさひろ)



●経歴 1956年生まれ。80

年東京薬科大学薬学部卒業。専門は妊娠中の薬物療法

妊娠中の薬

SEA分類（平成21年1月27日版）

Q) S分類は？

A)

以下の通りとする。

ヒトにおける研究（Study）

S0：大規模比較対照研究#1で催奇形性および胎児毒性のどちらも示されていない。

S1：他の研究#2で催奇形性および胎児毒性のどちらも示されていない。

S2：大規模比較対照研究または他の研究で、軽度かつ低頻度#3な催奇形性もしくは胎児毒性が示されている。

S3：大規模比較対照研究または他の研究で、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示されている。

S4：大規模比較対照研究または他の研究で、重度かつ高頻度な催奇形性もしくは胎児毒性が示されている。

SX：#1、#2を満たす研究がない。

#1：300例以上（当該薬剤服用群150例以上）のランダム化比較試験または対照のあるコホート研究

#2：当該薬剤服用者50例以上の研究、または、#1を満たす研究でも類似薬（類似薬については別に定義する）を含んだ研究。

※1：これらの「300」「150」「50」の数字は厳密に遵守する。

#3：軽度/重度、低頻度/高頻度は以下のように定義する。

軽度/重度

<奇形に関して>

軽度：いわゆる「小奇形（別ファイル参照）」/重度：「小奇形」以外の奇形

<胎児毒性に関して>

軽度：少なくとも治療により治癒するもの/重度：治癒が期待できないもの

低頻度/高頻度

低頻度：5%未満に発生・発症

高頻度：5%以上に発生・発症

Q) E分類は？

A)

以下の通りとする。

妊娠女性での臨床経験#1（Experience）

E0：20年以上の臨床経験で催奇形性および胎児毒性がどちらも認められていない。妊娠可能女性に日常的によく用いられる薬剤では10年以上。

E1：10年以上の臨床経験で催奇形性および胎児毒性がどちらも認められていない。妊

妊娠可能女性に日常的によく用いられる薬剤では5年以上。または、類似薬#2において20年以上の臨床経験で催奇形性および胎児毒性がどちらも認められていない。

E2: 20年以上の臨床経験で催奇形性もしくは胎児毒性があるが、軽度かつ低頻度#3である。

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。

E4: 臨床経験で重度かつ高頻度な催奇形性もしくは胎児毒性が認められている。

EX: 臨床経験が10年未満、妊娠女性での使用頻度が少ない場合で、催奇形性および胎児毒性がどちらも認められていない。

#1: 「妊娠女性」には薬剤投与時に妊娠の診断がされていない女性を含む。「臨床経験」には、現場での臨床経験と症例報告、症例シリーズなど Study の#1, #2 に該当しない研究を含む。「〇年以上」の基準は、国際誕生日からとする。

#2: 類似薬については、別に定義する。

#3: 軽度/重度、低頻度/高頻度はS分類と同様に定義する。

※1: E分類では、S1-4の場合、S分類より低い数値には分類しない(Xにもしない)。例外は、S1の場合のE0だけである。ただし、SXの場合、E分類はすべてあり得る。

Q) A分類は？

A)

以下の通りとする。

動物実験データ (Animal experiment)

A0: 動物実験において、明らかな催奇形性、胚/胎仔/新生仔致死作用、その他の有害作用(変異/骨化遅延、胎仔/新生仔の体重低下、生後の発生指標変化等)が、いずれも認められない。

A1: 動物実験において、明らかな催奇形性および胚/胎仔/新生仔致死作用は認められないものの、その他の有害作用(変異/骨化遅延、胎仔/新生仔の体重低下、生後の発生指標変化等)が認められる。類似薬で、A0またはA1の条件を満たす。

A2: 動物実験において、明らかな催奇形性もしくは胚/胎仔/新生仔致死作用が認められている。類似薬での動物実験もこれに含める。

AX: 類似薬を含め、適切な動物実験データがない。

※1: 母動物毒性量以上、人常用量100倍以上で認められた毒性で、ヒト胎児への影響を直接的に示唆するものではない場合、ランクを変更することも可。

※2: 動物種により結果が異なる場合は、ヒト胎児への影響を直接的に示唆すると判断される場合はA2とし、ヒト胎児への影響を直接的に示唆するものではない場合A1とする。

SEA分類の手引き（平成21年2月10日版）

Q) 類似薬の定義は？

A)

薬剤の多くで催奇形性のメカニズムがわかっていない中で、薬剤の催奇形性に関する類似薬を体系的に定義するのは困難である。したがって、催奇形性のメカニズムが既知の薬剤については、臨床用量で同じメカニズムが考えられる薬剤を類似薬とするが、それ以外については、まずは薬理作用の類似性を第一に考える。ついで化学構造の類似性を考慮する。その他、活性代謝物が類似するものは類似薬として取り扱う。同じ薬剤であっても体内動態が極端に違う投与ルートの違いは類似薬として取り扱う。

すなわち、薬理的に類似の作用を持っているか化学構造上類似の構造を持っていて、なおかつ体内動態が類似性を持っている薬剤のうち、催奇形性について類似性を持たないと言することができるもの以外は類似薬として取り扱う。

Q) SEA分類とともに表記する内容は？

A)

以下のものを表記する。

『一般名』『代表的商品名』『適応症』『国際誕生年月』『薬価基準収載年月』『販売開始年月』『SEA分類を基にしたリスクグレード』『現FDA分類』『オーストラリア分類』『成育サマリーのサマリー』『文献』『特記事項』

Q) SEA分類を調べる時のソースは？

A)

以下の3つを原則とする。

1. Briggs 最新版
2. 成育サマリー
3. MEDLINE および医学中央雑誌で検索した文献

※1：学会要旨は利用しない。

Q) SEA分類を調べる時の標準文献検索式は？

A)

<MEDLINE>

・妊娠中の胎児への影響を調べる際には、『“薬剤一般名” AND (Pregnancy[MH] OR Fetus[MH] OR “Embryonic and Fetal Development” [MH] OR “Abnormalities, Drug-Induced” [MH])』を検索式とする。

・授乳との関係を調べる際には、『“薬剤一般名” AND (lactation[MH] OR Breast Feeding [MH] OR “Milk, Human” [MH])』を検索式とする。

・Publication Type (PT)の検索としては、“Case Reports”、“Clinical Trial”、“Clinical Trial, Phase IV”、“Controlled Clinical Trial”、“Journal Article”、“Meta-Analysis”、“Multicenter Study”、“Randomized Controlled Trial”、“Review”を用いる。

<医学中央雑誌>

・妊娠中の胎児への影響を調べる際には、『(一般名/TH) and (PT=会議録除く) and (妊娠/TH or 胎児/TH or 胚と胎児の成長/TH or CK=妊娠, 胎児)』を検索式とする。

・授乳との関係を調べる際には、『(一般名/TH) and (PT=会議録除く) and (授乳/TH or

母乳/TH)』を検索式とする。

Q) 妊娠時期等との関係については？

A)

S分類およびE分類については、原則として1st trimester (1)、2nd trimester (2)、3rd trimester (3)、授乳期 (L)の4期に分けて、それぞれの分類の記載を試みる。表記は、例えば『S0(1)』、『E1(L)』などとする。

A分類については、例えばラットの器官形成期はラットにとってみれば2nd trimester となってしまうが、混同を避けるために、それぞれの動物種の器官形成期のデータはヒトに外挿するかたちで『(1)』と表記する。すなわち表記は、例えば『A2(1)』とする。

Q) 類似薬のSEA分類については？

A)

類似薬のデータについては、☆印 (Star) をつける。表記は、例えば『S0☆(1)』、『E1☆(L)』などとする。

Q) ジェネリック薬の取り扱い？

A)

現時点では、先発品と同じとして扱う。

Q) 妊娠初期流産のデータの取り扱い？

A)

原則として、ヒトにおける妊娠初期流産に関するデータは分類の際に採用しない。明らかに初期流産を増加させるデータがある場合は、特記事項として付記する。

Q) 代謝産物のデータの取り扱い？

A)

原則として、代謝産物のデータは分類の際に採用しない。もとの薬剤のデータがない場合で、代謝産物のデータがある場合は、特記事項として付記する。

Q) 古い文献データの取り扱い？

A)

新旧のデータが存在し、かつそのエビデンスレベルが大きく異なる場合で、それらの結論が異なる場合は、より新しい年代のデータを優先する。

Q) 胎児毒性の取り扱い？

A)

胎児毒性データは非可逆性のもののみ分類に採用する。可逆性の胎児毒性データは採用しない。可逆性でも臨床的に十分注意すべき胎児毒性のデータがある場合のみ、特記事項として付記する。

Q) 併用薬による催奇形性等の増強作用の取り扱い？

A)

分類の際には採用せず、特記事項として付記する。

Q) 母体そのものへの悪影響の取り扱いは？

A)

SE A分類は本来胎児への影響の分類であるので、妊娠母体そのものへの影響は原則として考慮しない。

Q) SE A分類においてぎりぎり基準を満たさない研究の取り扱いは？

A)

例えば当該薬剤服用者 49 例の研究など、SE A分類においてぎりぎり基準を満たさない研究については、その研究しか存在しない場合は、分類には採用しないが特記事項として付記する。

Q) S 分類において全体奇形と個別奇形の取り扱いは？

A)

個別奇形については括弧書きで表記する。例えば『S0(1) (口蓋裂S2(1))』などとする。

Q) S 分類において類似薬をまとめて行われた研究の取り扱いは？

A)

類似薬をまとめて行われた研究で、個別の薬剤の症例数は明示されているものの、結論は全体で示されている場合、その個別の薬剤で統計処理がおこなわれているのでなければ症例シリーズとしてE分類に利用する。危険性を示唆する結果の場合は類似薬としてはS分類に使える？

Q) E 分類における症例シリーズについては？

A)

症例数が一定以上の症例シリーズの研究の結果は、当該薬剤の臨床経験の年数にかかわらず、その結果をもってE1もしくはE2に分類してよい。

Q) E 分類において症例報告のみある場合の取り扱い？

A)

孤発例については、自然発症の危険性との比較結果やその薬剤の作用機序を考慮して、それでも疑わしい場合以外は分類には採用しない。特記事項にも付記しない。

Q) E 分類において子宮内胎児発育遅延の取り扱い？

A)

分類の際には採用しない。それが母体疾患の影響ではなく当該薬剤の影響であることが明らかな場合は特記事項として付記する。

Q) 詳細なA分類の検討において最も優先すべきソースは？

A)

上記の原則とするソースで不明な点を調べる際には、PDR (Physicians' Desk Reference)最新版などが情報源となるが、企業が持つ医薬品申請時のデータを最も優先する。

Q) A分類において動物実験における薬剤の投与ルートへの取り扱いは？

A)

臨床の投与ルートに合致した投与ルートの動物実験データがあれば、それを利用し、ない場合はそれ以外の投与ルートのものから外挿する。

Q) A分類において動物実験における同じ動物種の系統差への取り扱いは？

A)

いちばん鋭敏に出たものをヒトに外挿するのが原則なので、ひとつの系統で異常があれば、たとえ他の系統で異常が認められなくてもそれをA分類に利用する。