

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 與那原希、佐藤信範、他：医療用医薬品添付文書における記載内容の調査及び検討- 催奇形性に関する表現について- .第 43 回日本薬剤師会学術大会、2010、10 月 10 日～11 日、長野.
2. 矢部久美、佐藤信範、他：妊娠女性への一般用医薬品の使用実態. 第 43 回日本薬剤師会学術大会、2010、10 月 10 日～11 日、長野.
3. 篠原祐子、佐藤信範、他：妊娠中に使用される降圧薬に対する情報学的検討. 第 43 回日本薬剤師会学術大会 2010、10 月 10 日～11 日、長野.

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

Table 1. Ca拮抗薬に関する添付文書及びFDA分類情報

一般名	代表的商品名	添付文書情報		FDA分類	
		妊婦への使用	「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項における妊婦に関する記載		
ジヒドロピリジン系薬剤					
第一世代	ニフェジピン	アダラート®	禁忌	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。[動物実験で催奇形作用が報告されている。]	C
	ニカルジピン塩酸塩	ペルジピン®	禁忌 注射: 有益性のみ投与	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。[動物実験で、妊娠末期に投与すると出生児の体重が少なく、その後の体重増加も抑制された。] (注射)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こと。[動物実験で、妊娠末期に投与すると高用量では胎児死亡の増加、分娩障害、出生児の体重減少及びその後の体重増加の抑制が報告されている。]	C
第二世代	ニルバジピン	ニバジール®	禁忌	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。[動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。]	-
	ニソルジピン	バイミカード®	禁忌	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。[動物実験で胎児の発育抑制が、また類薬の動物実験で催奇形作用が報告されている。]	C
	ニトレンジピン	バイロテンシン®	禁忌	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。[本剤は動物実験で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。(参考文献あり)]	-
	マニジピン塩酸塩	カルスロット®	禁忌	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。[動物試験(ラット)で妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。(参考文献あり)]	-
	ベニジピン塩酸塩	コニール®	禁忌	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。[動物実験(ラット、ウサギ)で胎児毒性が、また妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。]	-
	バルニジピン塩酸塩	ヒポカ®	禁忌	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。[動物実験で、出生児の発育抑制が報告されている。]	-
	エホニジピン塩酸塩 エタノール付加物	ランデル®	禁忌	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。[動物試験で親動物、出生児に体重増加の抑制が報告されている。]	-
	フェロジピン	スプレンジール®	禁忌	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。[動物実験で催奇形作用が報告されている。]	C
	シルニジピン	アテレック®	禁忌	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。[動物実験(ラット)で、胎児毒性並びに妊娠期間及び分娩時間の延長が報告されている。(参考文献あり)]	-
	アラニジピン	サブレスタ®	禁忌	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。[動物実験(マウス、ラット)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。(参考文献あり)]	-
第三世代	アムロジピンベシル酸塩	ノルバスク®	禁忌	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[動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている(参考文献あり)]。	C
	アゼルニジピン	カルブロック®	禁忌	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。[動物実験(ラット)で妊娠前～初期の投与において着床前及び着床後胚死亡率の増加、出生児の体重低下、妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。また、妊娠末期の投与において妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。]	-
ジルチアゼム塩酸塩	ヘルベッサ®	禁忌	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。[動物実験で催奇形作用(マウス: 骨格異常、外形異常)及び胎児毒性(マウス、ラット: 致死)が報告されている。]	C	

Table 2. 利尿薬に関する添付文書及びFDA分類情報

一般名	代表的商品名	添付文書情報		FDA分類	
		妊婦への使用	「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項における妊婦に関する記載		
チアジド系	トリクロルメチアチド	フルイトラン®	有益性のみ投与	妊婦後期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。[チアジド系薬剤では、新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少等を起こすことがある。]	C
	ヒドロクロロチアジド	ニュートライド®	有益性のみ投与	また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]	B
	ベンチルヒドロクロロチアジド	ベハイド®	有益性のみ投与		-
チアジド系類似薬	インダパミド	ナトリックス®	有益性のみ投与	妊婦後期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。[チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少等を起こすことがある。]	B
	トリパミド	ノルモナル®	有益性のみ投与	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こと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]	-
	メチ克蘭	アレステン®	回避	チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがあるので、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。	-
	メフルシド	バイカロン®	有益性のみ投与	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場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与による胎児、新生児に対する安全性及び授乳中の投与による乳児に対する安全性は確立していない。]	-
ループ利尿薬	フロセミド	ランックス®	有益性のみ投与	妊婦初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こと。[妊婦初期の投与に関する安全性は確立していない。]	C
K保持性利尿薬	スピロラクトン	アルダクトンA®	有益性のみ投与	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、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。	C
	トリアムテレン	トリテレン®	有益性のみ投与	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まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]	C

Table 3. ACE阻害薬に関する添付文書及びFDA分類情報

一般名	代表的商品名	添付文書情報		FDA分類
		妊婦への使用	「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項における妊婦に関する記載	
カプトプリル	カプトリル®	禁忌	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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。(リシノプリルのみ参考文献あり)]	C(1st)/D(2nd,3rd)
エナラプリルマレイン酸塩	レニベース®	禁忌		C(1st)/D(2nd,3rd)
アラセプリル	セタプリル®	禁忌		-
デラプリル塩酸塩	アデカット®	禁忌		-
シラザプリル水和物	インヒベース®	禁忌		-
リシノプリル水和物	ゼストリル®	禁忌		C(1st)/D(2nd,3rd)
ベナゼプリル塩酸塩	チバセン®	禁忌		C(1st)/D(2nd,3rd)
イミダプリル塩酸塩	タナトリル®	禁忌		-
テモカプリル塩酸塩	エースコール®	禁忌		-
キナプリル塩酸塩	コナン®	禁忌		C(1st)/D(2nd,3rd)
トランドラプリル	オドリック®	禁忌		C(1st)/D(2nd,3rd)
エランドプリルエルブミン	コパシル®	禁忌		-

Table 4. ARB に関する添付文書及び FDA 分類情報

一般名	代表的商品名	添付文書情報		FDA分類
		妊婦への使用	「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項における妊婦に関する記載	
カンデサルタン シレキセチル	プロブレス®	禁忌	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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。]	C(1st)/D(2nd,3rd)
ロサルタンカリウム	ニューロタン®	禁忌	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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の奇形、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。]	C(1st)/D(2nd,3rd)
バルサルタン	ディオバン®	禁忌	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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。(参考文献あり)また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。(参考文献あり)]	C(1st)/D(2nd,3rd)
テルミサルタン	ミカルディス®	禁忌	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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。]	C(1st)/D(2nd,3rd)
オルメサルタン メドキシミル	オルメテック®	禁忌	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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシンII受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の形成不全等があらわれたとの報告がある。]	C(1st)/D(2nd,3rd)
イルベサルタン	アバプロ®	禁忌	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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期に他のアンジオテンシンII受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。]	C(1st)/D(2nd,3rd)

Table 5. 交感神経抑制薬に関する添付文書及びFDA 分類情報

一般名	代表的商品名	添付文書情報		FDA分類	
		妊婦への使用	「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項における妊婦に関する記載		
α1遮断薬	ブラゾシン塩酸塩	ミニプレス®	有益性のみ投与	妊婦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、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。	C
	ブナゾシン塩酸塩	デタントール®	有益性のみ投与	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こと。〔動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。〕	-
	テラゾシン塩酸塩	バソメット®	有益性のみ投与	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こと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕	C
	ウラピジル	エブランテル®	有益性のみ投与	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こと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕	-
	ドキサゾシンメシル酸塩	カルデナリン®	有益性のみ投与	妊婦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、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。胎仔器官形成期投与試験にて、ラットへの120mg/kg投与及びウサギへの100mg/kg投与により胎仔死亡率の増加が報告されている。	C
中枢性α2刺激薬	クロニジン塩酸塩	カタプレス®	有益性のみ投与	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こと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤は胎盤を通過することが報告されている。〕	C
	メチルドパ水和物	アルドメット®	有益性のみ投与	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こと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、妊娠中の投与により、新生児に浮腫による著しい鼻閉を生じたとの報告がある。〕	B
	グアナベンズ酢酸塩	ワイテンス®	有益性のみ投与	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こと。〔動物実験(ラット)で、妊娠早期に胚胎児の吸収が報告されている。〕	C
末梢性交感神経抑制薬	レセルピン	アポブロン®	内服：禁忌 注射：記載なし	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。〔動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。〕	C

Table 6. β遮断薬に関する添付文書及びFDA分類情報

一般名		代表的商品名	添付文書情報		FDA分類	
			妊婦への使用	「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項における妊婦に関する記載		
β1非選択性	ISA+	ベントロール塩酸塩	ベータプレシン®	禁忌	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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]	C(1st)/D(2nd,3rd)
		ボピンドロールマロン酸塩	サンドノーム®	禁忌		B(1st)/D(2nd,3rd)
		ピンドロール	カルピスケン®	禁忌		C(1st)/D(2nd,3rd)
	ISA-	カルテオロール塩酸塩	ミケラン®	禁忌	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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]	C(1st)/D(2nd,3rd)
		プロプラノロール塩酸塩	インデラル®	緊急時のみ投与	妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、また、動物実験で胎仔に対して、母体より長時間β遮断作用を示すこと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、緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。	C(1st)/D(2nd,3rd)
		ナドロール	ナディック®	禁忌	妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ウサギ)で大量投与により胎児死亡、流産が報告されており、また、ヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]	C(1st)/D(2nd,3rd)
β1選択性	ISA+	アセトロール塩酸塩	アセタノール®	禁忌	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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]	B(1st)/D(2nd,3rd)
		セリプロロール塩酸塩	セレクトール®	禁忌		B(1st)/D(2nd,3rd)
		メプロロール酒石酸塩	セロケン®	禁忌		C(1st)/D(2nd,3rd)
	ISA-	アテノロール	テノミン®	有益性のみ投与	本剤は胎盤を通過し、臍帯血にあらわれる。また、高血圧症の妊婦への投与により胎児の発育遅延が認められたとの報告があるので、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こと。妊娠中及び授乳中の投与により、新生児に低血糖、徐脈があらわれたとの報告がある。	D
		ピソプロロールフマル酸塩	メインテート®	禁忌	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。[動物実験(ラット)で胎児毒性(致死、発育抑制)及び新生児毒性(発育毒性等)が報告されている。]	C(1st)/D(2nd,3rd)
		ベタキソロール塩酸塩	ケルロング®	禁忌	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。[動物実験(ラット)で、胚・胎児の死亡の増加が報告されている。]	C(1st)/D(2nd,3rd)
α,β遮断	ISA+	ラベタロール塩酸塩	トランデート®	禁忌	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[動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある(参考文献あり)]。	C
		カルベジロール	アーチスト®	禁忌	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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、臨床用量の約900倍(300mg/kg)で黄体数の減少及び骨格異常(13肋骨の短小)の増加が報告されている。]	C(1st)/D(2nd,3rd)
	ISA-	ベバントロール塩酸塩	カルバン®	禁忌	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。[動物実験(ラット)で高用量投与により胎児の体重減少が報告されている。]	-
		アモスラモール塩酸塩	ローガン®	禁忌	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。[動物実験(ラット)で妊娠末期の投与により死産率及び新生児死亡率の増加が報告されている。]	-
		アロチノロール塩酸塩	アルマール®	禁忌	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。[ラット(Wistar系)における器官形成期投与試験において、臨床用量の250倍(100mg/kg)以上で腎盂拡大が、また600倍(250mg/kg)以上で視神経欠損の自然発生頻度の増加が報告されている。]	-
血管拡張作用あり	ISA-	ニプラジロール	ハイバジール®	禁忌	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。[動物実験で、高用量投与により胎児の死亡率増加及び発育抑制、死産児数の増加、新生児生存率の低下が報告されている。]	-
		チリソロール塩酸塩	セレカル®	禁忌	動物実験(ウサギ)において、器官形成期の大量投与により胎仔死亡率の増加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投与しないこと。	-

Table 7. 合剤に関する添付文書及びFDA 分類情報

一般名	代表的商品名	添付文書情報		FDA分類
		妊婦への使用	「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項における妊婦に関する記載	
ベンチルヒドロクロロチアジド +レセルピン +カルバソクロム	ベハイドRA®	禁忌	1. 妊娠初期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。[レセルピンの動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。] 2. 妊娠末期の婦人への投与を避けること。 [レセルピン、ベンチルヒドロクロロチアジドは経胎盤的に胎児に移行し、また、授乳婦にあっては母乳を介して新生児に移行し、新生児に気道内分泌物の増加、鼻充血、テアノーゼ、食欲不振、高ビリルビン血症、血小板減少等を起こすおそれがある。また、ベンチルヒドロクロロチアジドの利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]	レセルピン:C
ロサルタンカリウム +ヒドロクロロチアジド	プレミネント®	禁忌	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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期に本剤の成分を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の奇形、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。]	ロサルタンカリウム: C(1st)/D(2nd,3rd) ヒドロクロロチアジド:B
カンデサルタン シレキセテル +ヒドロクロロチアジド	エカード®	禁忌	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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。 [(1)妊娠中期及び末期にカンデサルタン シレキセテルを含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。(2)チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]	カンデサルタン シレキセテル: C(1st)/D(2nd,3rd) ヒドロクロロチアジド:B
バルサルタン +ヒドロクロロチアジド	コディオ®	禁忌	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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[バルサルタンを含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。(参考文献あり)また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。(参考文献あり)ヒドロクロロチアジドを含むチアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少等があらわれることがある。]	バルサルタン: C(1st)/D(2nd,3rd) ヒドロクロロチアジド:B
テルミサルタン +ヒドロクロロチアジド	ミコンビ®	禁忌	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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。 [妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]	テルミサルタン: C(1st)/D(2nd,3rd) ヒドロクロロチアジド:B
アムロジピン +アトルバスタチンカルシウム 水和物	カデュエット®	禁忌	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。[アムロジピンの動物実験において、妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている(参考文献あり)。アトルバスタチンの動物実験において、出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他のHMG-CoA還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で、妊娠3カ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。]	アムロジピン:C アトルバスタチンカルシウム 水和物:X

Table 8. 血管拡張薬に関する添付文書及びFDA 分類情報

一般名	代表的商品名	添付文書情報		FDA分類
		妊婦への使用	「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項における妊婦に関する記載	
ヒドララジン塩酸塩	アプレゾリン®	有益性のみ投与	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こと。〔動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている。またヒト胎児においても経胎盤的に移行し、新生児に血小板減少等を起こすおそれがある。(参考文献あり)〕	C
ブドララジン	ブテラジン®	有益性のみ投与	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まると判断される場合にのみ投与すること。〔類似化合物(ヒドララジン塩酸塩、トドララジン塩酸塩水和物)の動物実験で催奇形作用が報告されている。〕	-
ニトロブシドナトリウム水和物	ニトロプロ®	有益性のみ投与	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、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。	C

Table 9. 選択的アルドステロン拮抗薬、直接的レニン阻害薬に関する添付文書及びFDA 分類情報

一般名	代表的商品名	添付文書情報		FDA分類	
		妊婦への使用	「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項における妊婦に関する記載		
選択的アルドステロン拮抗薬	エプレレノン	セララ®	有益性のみ投与	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こと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、妊娠ラット及びウサギにエプレレノンを経口投与した試験において、胎児に移行することが確認された。この時、催奇形性はみられなかったが、ウサギでは早期吸収回数が増加が認められた。〕	-
直接的レニン阻害薬	アリスキレン酸フマル酸塩	ラジレス®	禁忌	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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊婦への投与に関する情報は得られていない。アンジオテンシンII受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、眼蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕	-

Table 10. アムロジピンの SEA 分類試案

一般名：アムロジピン

代表的商品名：ノルバスク®錠(pfizer)

効能・効果：高血圧症、狭心症

国際誕生年月：1989年3月

薬価基準収載年月：ノルバスク錠 2.5mg、5mg：1993年11月26日

FDA Pregnancy Category：C

オーストラリア分類：C

SEA 分類を基にしたリスクグレード

1st	2nd	3rd
SX EX A0	SX EX A0	SX EX A1

S：SX(1, 2, 3)

適切なヒトの研究の報告がない。

E：EX(1, 2, 3)

妊娠中の使用に関する報告がない。

A：A0(1, 2)A1(3)

・ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験では 25mg/kg まで投与しても交尾率、受胎率及び胎児死亡率等の影響は認められなかった。胎児器官形成期投与試験においては、ラット及びウサギについて 25mg/kg まで投与して試験を行ったが、いずれの動物においても本薬投与に起因する奇形の発生はなく、催奇形作用はないものと判断された。また、胚、胎児致死作用及び胎児の発育に及ぼす影響もみられなかった。ラットでの周産期及び授乳期投与試験では 10mg/kg で分娩時間の延長、出生率、出生児数及び生存率の低下がみられた。(ノルバスク®錠 インタビューフォーム)

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

妊産婦・授乳婦に対する医薬品のリスク分類のためのデータベース作成

研究分担者 村島温子 国立成育医療研究センター 母性医療診療部・部長

研究要旨

妊娠と薬情報センターが開設され5年が過ぎ、情報提供の方法は確立され、相談事例の追跡調査も順調に行われてきており、今後はそれらを用いた疫学研究によりエビデンスを創出していくことが重要となってきた。慢性疾患に使用する薬剤で、安全性について明らかになっていないものを対象に能動的なデータベースを構築する必要がある。妊娠と薬情報センターのシステムを利用した最初のレジストリ研究であるメチマゾールを対象薬剤としたレジストリ研究 (POEM スタディ) は今年度で4年目となったが、今年度はウェブサイトを利用し広く参加を呼びかけ、登録数の増加を図った。また、昨年の中間解析ならびに海外の研究発表の結果を受けて研究計画の変更に着手した。一昨年度「授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究」を立ち上げたが、今年度は頻用薬剤3種類の乳汁中の薬剤濃度を測定し、いずれも母乳・血漿薬物濃度比(milk plasma ratio: M/P 比)、母親への投与量に対する乳児の摂取量の割合(Relative Infant Dose: RID)が低いことを明らかにした。

A. 背景・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、5年が経過した。本研究では、妊産婦・授乳婦に対する医薬品のリスク分類のためのエビデンス創出を目標としたデータベース作成 (パイロット研究とエビデンスの確立) を行うために以下の2つの研究を行った。

1) POEM (Pregnancy Outcome of Exposure to Methimazole) スタディ

現在日本でバセドウ病の治療薬として使用されているのはメチマゾール (MMI) とプロピルチオウラシル

(PTU) の2種類である。MMI は切れ味がよく、副作用の頻度が少なく有用であるが、以前より特定の奇形との関連が疑われている。一方、PTUの催奇形性は否定的であるが、その効力は弱く、副作用である肝障害の頻度が高いという欠点がある。本研究は妊娠初期に MMI を使用することによって特有の奇形の頻度は増えるかどうかを明らかにすることを目的とした。

2) 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究

多くの医療従事者が参考にするわが国の薬剤添付文書には、少量でも母乳中にその薬剤が分泌されるという事実だけで、児への影響有る無しに関わらず、授乳中止と記載され、多くの

病院で多くのメリットがある母乳が中止されるということが起きている。母乳濃度の情報がほとんどない薬剤において、母乳中濃度や血中濃度を測定し、母乳栄養の可否の判断に有用なデータを創出することを目的とする。

B. 研究方法・結果

1. POEM スタディ

妊娠初期に抗甲状腺薬を内服した妊婦を、全国甲状腺専門施設より妊娠と薬情報センターの登録システムを用いて登録し、妊娠の結果および児の奇形に関する情報を妊娠と薬情報センターにより収集し、抗甲状腺薬の妊婦に使用する際の安全性に関する情報を提供する。

進捗状況:2007年11月に本センター倫理委員会審査で承認を受け、2008年1月より研究分担者施設7施設(金地病院、隈病院、国立成育医療センター、田尻クリニック、東京都予防医学協会診療所、大阪大学医学部附属病院、すみれ病院)において登録を開始した。昨年度の総括で登録数が予想を大きく下回ったことを受け、今年度は妊娠と薬情報センターのウェブサイトを利用し広く参加を呼びかけた。2010年9月現在の登録状況はMMI暴露群110例、プロパジール暴露群132例、寛解群93例と3群の登録数に大きな偏りがないのはよい結果であるが、登録数は335例と当初の計画に比べ少ない。

2007年12月15日作成の研究案においては、チアマゾール群における奇形発生を1%(対照群の10倍)と想定し、奇形増加を検証するために1000例の登録が必要であること、1年後あるいは200例登録時点で研究計画の検討を行うことを予定していた。しかるに登録例数は予想通り増加せず、その一方でClementi(2010)、Barbero(2008)のケースコントロール研究においてチアマゾールによる高い奇形発生オッズ比が報告された。さらに、本研究でのMMI奇形が増えたことから計画書の変更に着手した。

2. 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究

授乳期によく使用されるが、日本で開発された、あるいは日本で主に使用される薬剤であるため情報が少ない以下の薬剤を対象とした。

非ステロイド性解熱鎮痛薬 ロキソプロフェンナトリウム(ロキソプロフェン®) ベンゾジアゼピン系抗不安薬 エチゾラム(デパス®) カルシウム拮抗薬 アムロジピン(ノルバスク®)

上記薬剤服用中で書面にてインフォームド・コンセントの得られた母親から母乳および血漿を、児から血漿を採取し、それぞれの薬剤濃度をHPLC/MS法にて測定した。測定は国立食品医薬品衛生研究所にて行った。母乳濃度および血漿濃度より、母乳・血漿薬物濃度比(milk plasma ratio: M/P比)および母親への投与量に対する乳児の摂取量の割合(Relative Infant Dose: RID)を算出した。

母乳・血漿濃度測定はロキソプロフェン4例、エチゾラム5例、アムロジピン8例で行った。M/P比はロキソプロフェンで0.012~0.013、エチゾラムで0.125~0.181、アムロジピンで1.12であった。RIDはロキソプロフェンで0.11~0.09%、エチゾラムで5.96~6.94%、アムロジピンでは3.1%(1.5-5.4)(median, range)であった。

C. 考察

1. POEM スタディ

妊娠と薬情報センターのレジストリシステムを用いた多施設前向きコホート研究としてPOEMスタディを開始して4年が経過した。本邦で信頼性の高いデータを集積するためには更に登録例数を増やす必要がある。一方で、「チアマゾールの奇形発生率が公衆衛生上の対策を必要とするほどに高い」というエビデンスが十分と判断された場合には、早急に中間結果を報告し対策を検討する必要がある。この検討を行うためには、症例報告毎に統計的な判断が可能であるベイズ流手法の適用が適切と考えられた。

2. 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究

上記結果より、ロキソプロフェン、エチゾラムの M/P 比は 1 未満であり、母乳への移行量は比較的少なく、いずれの薬剤においても RID は 10%未満であり、児の母乳からの薬剤の摂取量は安全域であると考えられた。また、ロキソプロフェン、エチゾラムにおいては児の血漿濃度も極めて低く、このことからこれらの薬剤を服用している母親において授乳は安全に行えると考えられた。

なお、今までにエントリーした症例において、有害事象と思われる事象は起きていない。今後も安全性を確認しながらさらに症例蓄積に努め、研究を進めていく方針である。

(倫理面の配慮)

以上 1,2 の研究は国立成育医療センター倫理委員会の承認を受け、同意を得て行っている。

E. 結論

妊娠と薬情報センターを中心とした妊娠中に薬剤使用した症例データベースの構築は順調に進んでいる。一方、慢性疾患に使用する薬剤を中心に能動的な症例データベース構築が必要であるが、そのためのレジストリシステムを利用した研究である POEM スタディが進行している。今年度はこの研究における問題点を明らかにし、対策を立てることができた。

乳汁中の薬剤濃度を測定する研究方法の確立ができ、3 種類の薬剤で M/P 比、RID を明らかにできた。これらの結果はいずれも母乳栄養が両立できると判断できるものであった。今後も、対象薬剤を増やし、母体が薬物治療中であっても安心して母乳栄養が可能となるためのエビデンスを提示していきたい。

F. 健康危害情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogishima H, Hamada H, Yoshikawa H, Murashima A, et al. High-dose unfractionated heparin therapy in a pregnant patient with antiphospholipid syndrome: a case report. *Int J Rheum Dis*, 2010, 13(3):e32-35.
2. 山口晃史、村島温子、他：妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性：日本感染症学会誌 2010, 84 : 449-453.
3. 村島温子：エビデンスに基づく妊娠中の薬の使い方。日本医師会雑誌, 2011, 139 : 2117-2121.

2. 学会発表

1. 堀谷まどか、村島温子、他：妊婦に対する H1N1 インフルエンザワクチン接種後の抗体獲得と副反応の評価。第 46 回日本周産期・新生児医学会総会、2010 年 7 月 13 日、神戸。
2. 青木宏明、村島温子、他：授乳中にアムロジピンを服用した母体血、母乳、新生児血のアムロジピン濃度の測定。第 46 回日本周産期・新生児医学会総会、2010 年 7 月 12 日、神戸。
3. Nakajima K, Murashima A, et al. An action and a problem of TIS in Japan-through activity for influenza-21st Annual Conference 2010. The 21st meeting of European Network of Teratology Information Services (ENTIS) will be organised by ETS in conjunction with ENTIS and will take place in September 4-8, 2010. Barcelona, Spain,
4. 中島 研、村島温子、他：妊娠中にドンペリドンを使用した妊婦の妊娠転帰の検討・妊娠と薬情報センターの相談例から：第 37 回日本小児臨床薬理学会：2010 年 11 月 3 日、東京。
5. 渡邊央美、村島温子、他：妊娠初期の選択的セロトニン再取り込み阻害

薬（SSRI）暴露後の妊娠転帰についての検討：第37回日本小児臨床薬理学会：2010年11月2日、東京。

6. 村島温子：リウマチ患者に使用する薬剤と妊娠：第37回日本小児臨床薬理学会：2010年11月3日、東京。

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

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器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

子宮収縮薬使用と致死的脳内出血の関係に関する研究等
研究分担者 水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科・教授

研究要旨

妊婦が脳内出血を合併した場合、死亡率は50%と報告されている。オキシトシン等の子宮収縮薬が妊婦脳内出血頻度を増加させるか否かについては知られていない。厚生省心身障害研究事業報告(平成3年、4年の母体死亡181例についてその原因を調査)を基に脳内出血が死亡原因と考えられる35例について子宮収縮薬使用の有無について検討したところ、陣痛誘発・促進のために35例中、5例(14.3%)に使用されていた。これらの結果は「子宮収縮薬が全妊婦の7%未満に使用されていた場合に限り、子宮収縮薬は致死的脳内出血頻度を有意に上昇させる」ということを統計学的に意味した。子宮収縮薬は産科臨床においてより高頻度で使用されており、子宮収縮薬は脳内出血を増加させないと結論される。

A. 研究目的

妊婦脳内出血は稀であるが、致死率が約50%に達する重大な合併症である。子宮収縮薬は欧米では妊婦の40%~50%に使用されており、経膣分娩を望む妊婦にとって非常に有用視されている薬剤である。しかし、子宮収縮薬が脳内出血頻度を増加させるか否かについては、脳内出血頻度が稀であることより明らかにされていない。今回、この点について検討した。

B. 研究方法

本邦平成3年、4年の2年間に230例の母体死亡が記録されている。厚生省「妊産婦死亡の防止に関する研究：妊産婦死亡の原因の救命に関する研究班(主任研究者：武田佳彦)「平成三年、四年妊産婦死亡例集」、「日本の母体死亡：妊産婦死亡例集、三宝社、1998年」ならびにJAMA 2000;283:2661-2667を基に、脳内出血が死亡原因と考えられる例を特定し、それら症例に関して診療内容を詳細に検討し

た。子癇における母体死亡は0.0%~1.6%と報告されており、子癇により死亡することは稀である。

一方HELLP症候群では高率(4.6% [6/131])に脳内出血を合併する。そのため、高血圧やHELLP症候群を合併していた妊婦が痙攣を起こし間もなく死亡した場合にはCT・剖検等がなされていない場合であっても脳内出血による死亡例とした。平成3年~4年の2年間に本邦では2,432,234例の出生児があり、およそ2,420,000名の妊婦が22週以降分娩した。うち、7.0%(170,000名)が選択的帝王切開をし、残り2,250,000名が経膣分娩に臨んだと仮定した。本邦における分娩時の子宮収縮薬使用頻度については明らかにされていない。そこで、5%~40%の範囲内で使用されたと仮定し、各使用頻度別(5%、6%、7%、10%、14.3%、20%、30%、40%)に子宮収縮薬使用群と未使用群での致死的脳内出血頻度について比較検討した。

(倫理面への配慮)

既に出版され公にされている記録を基に、本研究を行なった。また記述に関しては一切、個人が特定されることがないように最大限の配慮した。

C. 研究結果

妊産婦死亡の原因の救命に関する研究班が調査できた症例数は181例であった。これら181例中、CT/MRI/剖検で脳内出血が死亡原因とされた症例は24例であった。臨床経過より脳内出血が死亡原因と推定された症例は11例であり、計35例が脳内出血により死亡した。これら35例中、30例には子宮収縮薬は使用されておらず、残り5例においてオキシトシン(3例)、プロスタグランジンF2 α (3例)、プロスタグランジンE2錠(2例)の三者が単独あるいは併用(必ずしも同時併用ではない)されていた。仮に当時(平成3年、4年)、経膈分娩に臨んだ妊婦の5%に子宮収縮薬が使用されていたと仮定すると、子宮収縮薬使用中(後)の致命的脳内出血危険は10万人当たり4.44人(5/112,500)となり、未使用者のそれ1.40人(30/2,138,000)比してOR 3.17(95%信頼限界、1.23-8.16)となる。6%に使用されていたと仮定するとOR(95%CI)は、2.61(1.01-6.73)、7%では2.22(0.86-5.71)であった。14.3%で1.0(0.39-2.57)と同等となり、それ以上ではむしろ子宮収縮薬使用群で致命的脳内出血危険は低くなった(例えば、20%では0.67[0.26-1.72]、40%では0.25[0.097-0.64])。

D. 考察

本邦での子宮収縮薬使用頻度は明らかではないが、米国 Ravenswood Hospital Medical Center(シカゴ)1994-1997年では43%(2,717/6,297)に、米国イリノイ大学1996-1999年では45%(3,038/6,791)に、Intermountain Health Care Perinatal Center at LDS Hospital

(ユタ州)1993年では51%に、子宮収縮薬が使用されていた。ロンドンの病院1988-1989年では初産婦22,000名の30-40%に陣痛促進目的に、また50%以上に誘発目的にオキシトシンが使用されていた。これらの事実は本邦平成3年、4年当時、少なくとも10%以上の妊婦に対して子宮収縮薬が使用されていたことを強く示唆する。今回の検討結果は、「子宮収縮薬が全妊婦の7%未満に使用されていた場合に限り、子宮収縮薬は致命的脳内出血頻度を有意に上昇させる」というものであり、「子宮収縮薬は致命的脳内出血を増加させることはない」ということを強く示唆している。今回検討した症例は死亡例に限られているが、「子宮収縮薬使用中に起こった脳内出血死亡危険は子宮収縮薬未使用中に起こった脳内出血死亡危険と異なる」とする理由はないので、子宮収縮薬使用は非致命的脳内出血頻度にも影響しなかったと合理的に推測できる。

E. 結論

子宮収縮薬(オキシトシン、プロスタグランジンF2 α 、プロスタグランジンE2錠)の使用は妊婦脳内出血頻度を上昇させることはない。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamada T, Minakami H, et al. Do uterotrophic drugs increase the risk of fatal hemorrhagic brain stroke? J Perinat Med. J Perinat Med. 2011, 39(1):23-26.
2. Yamada T, Minakami H, et al. No maternal mortality from pandemic (H1N1) 2009 occurred in Japan. BMJ 2010 Aug 6.
3. Tsuda M, Minakami H, et al. A type

- of familial cleft of the soft palate maps to 2p24.2-p24.1 or 2p21-p12. J Hum Genet 2010, 55(2):124-126.
4. Yamada T, Minakami H, et al. Invasive group A streptococcal infection in pregnancy. J Infect 2010, 60(6) : 417-424
 5. Kishi R, Minakami H, et al. Cohort Profile: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan. Int J Epidemiol, doi:10.1093/ije/dyq071
 6. Koyama T, Minamai H, et al. Marked gestational edema as a clinical sign of life-threatening condition. J Obstet Gynaecol Res 2010; 36: 861-865.
 7. Morikawa M, Minakami H, et al. Change in the number of patients after the adoption of IADPSG criteria for hyperglycemia during pregnancy in Japanese women. Diabetes Res Clin Pract. 2010, 90(3):339-342.
 8. Morikawa M, Minakami H, et al. Evidence of the escape of antithrombin from the blood into the interstitial space in pregnant women. J Perinat Med. 2010, 38(6):613-635.
 9. Morikawa M, Minakami H, et al. Pregnancy-induced antithrombin deficiency. J Perinat Med. 2010, 38(4):379-835.
 10. Nakai A, Minakami H, et al. Characteristics of pregnant Japanese women who required hospitalization for treatment of pandemic (h1n1) 2009. J Infect. in press
 11. Minakami H, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of

Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition. J Obstet Gynecol Res, in press.

2. 学会発表

本研究に関連したものなし

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

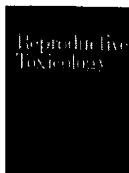
研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：該当なし

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
<u>Ema M</u> , et al.	Reproductive and developmental toxicity of degradation products of refrigerants in experimental animals.	Reprod Toxicol	29(1)	1-9	2010
<u>Ema M</u> , et al.	Prenatal developmental toxicity of gavage or feeding doses of 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol in rats.	Reprod. Toxicol	29(3)	292-297	2010
<u>Ema M</u> , et al.	Reproductive and developmental toxicity studies of manufactured nanomaterials.	Reprod. Toxicol	30(4)	343-352	2010
<u>Ogishima H</u> , <u>Hamada H</u> , <u>Yoshikawa H</u> , <u>Murashima A</u> , et al.	High-dose unfractionated heparin therapy in a pregnant patient with antiphospholipid syndrome: a case report.	International Journal of Rheumatic Diseases,	13(3)	e32-e35	2010
<u>濱田洋実</u>	日本における医薬品添付文書の記載要領と問題点. 薬物治療コンサルテーション	妊娠と授乳		59-68	2010
<u>安部加奈子</u> , <u>濱田洋実</u>	てんかん合併妊娠	周産期医学	40 (増刊)	243-246	2011
<u>小島真奈</u> , <u>濱田洋実</u>	精神疾患合併妊娠	周産期医学	40 (増刊)	250-253	2011
<u>山口晃史</u> , <u>村島温子</u> , 他	妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性	日本感染症学会誌	84	84 : 449-453	2010
<u>村島温子</u>	エビデンスに基づく妊娠中の薬の使い方	日本医師会雑誌	139	2117-2121	2011
<u>Yamada T</u> , <u>Minakami H</u> , et al.	No maternal mortality from pandemic (H1N1) 2009 occurred in Japan.	BMJ			2010

資料：SEA-U 分類(最終版)



Review

Reproductive and developmental toxicity of degradation products of refrigerants in experimental animals

Makoto Ema*, Masato Naya, Kikuo Yoshida, Ryuichi Nagaosa

Research Institute of Science for Safety and Sustainability, National Institute of Advanced Science and Technology (AIST), 16-1 Onogawa, Tsukuba, Ibaraki 305-8569, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 June 2009
 Received in revised form 29 July 2009
 Accepted 9 September 2009
 Available online 13 September 2009

Keywords:

Refrigerant
 Trifluoroacetic acid
 Carbon dioxide
 Carbon monoxide
 Carbonyl fluoride
 Hydrogen fluoride
 Sodium fluoride
 Formic acid

ABSTRACT

The present paper summarizes the results of animal studies on the reproductive and developmental toxicity of the degradation products of refrigerants, including trifluoroacetic acid (TFA), carbon dioxide (CO₂), carbon monoxide (CO), carbonyl fluoride (CF), hydrogen fluoride (HF) and formic acid (FA). Excessive CO₂ in the atmosphere is testicular and reproductive toxic, embryolethal, developmentally neurotoxic and teratogenic in experimental animals. As for CO, maternal exposure causes prenatal and postnatal lethality and growth retardation, skeletal variations, cardiomegaly, blood biochemical, immunological and postnatal behavioral changes, and neurological impairment in offspring of several species. Very early studies of CO in rats and guinea pigs reported fetal malformations in exposed dams. The results of toxicological studies on sodium fluoride (NaF) were used to obtain insight into the toxicity of CF and HF, because CF is rapidly hydrolyzed in contact with water yielding CO₂ and HF, and NaF is similar in kinetics and dynamics to HF. Increased fetal skeletal variation, but not malformation, was noted after the maternal administration of NaF. Rat multiple-generation studies revealed that NaF caused retarded ossification and degenerative changes in the lung and kidney in offspring. There is a lack of information about the toxicity of TFA and FA.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	1
2. Trifluoroacetic acid (TFA)	2
3. Carbon dioxide (CO ₂)	3
4. Carbon monoxide (CO)	3
5. Carbonyl fluoride (CF)	5
6. Hydrogen fluoride (HF)	5
7. Formic acid (FA)	8
8. Discussion and conclusions	8
Conflict of interest	8
Acknowledgement	8
References	8

1. Introduction

In 1974, Molina and Rowland noted that chlorofluoromethanes being added to the atmosphere might destroy atmospheric ozone [1]. This was the first startling suggestion that chemical compounds could damage the ozone stratosphere and change the earth's environment. It is now recognized that the rate of destruction has been increased by the presence of harmful ozone-destroying prod-

ucts like fire extinguishers, coolants, foaming agents, solvents, and aerosol propellants created from products like chlorofluorocarbons (CFCs), carbon tetrachloride, bromides, and halons [2]. The Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer was first established in 1987 and requested that CFCs be phased out prior to the mid-1990s. New refrigerants must not contain chlorine, because it was chlorine which was damaging the ozone layer. New refrigerants must also be efficient because attention was turning to global warming, and the new refrigerants themselves should have little direct global warming [3].

Hydrochlorofluorocarbons (HCFCs) and hydrofluorocarbons (HFCs) were proposed as replacements for ozone-depleting CFCs.

* Corresponding author. Tel.: +81 29 861 8021; fax: +81 29 861 8338.
 E-mail address: ema-makoto@aist.go.jp (M. Ema).

Table 1
Exposure limits of degradation products of refrigerants.

Compounds	Exposure limits				References
	TLV-TWA ^a (ppm)	TLV-STEL ^b (ppm)	IDLH ^c (ppm)	OEL ^d (ppm)	
Trifluoroacetic acid	–	–	–	–	
Carbon dioxide	5000	30,000	40,000	5000	[21–23]
Carbon monoxide	25	–	1,200	50	[23,30,32]
Carbonyl fluoride	2	5	–	–	[48]
Hydrogen fluoride	0.5 (as F)	2 (as F)	30 (as F)	3	[23,50,51]
Formic acid	5	10	30	5	[23,70,71]

^a The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): threshold limit value-time weighted average concentration (TLV-TWA).

^b The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): threshold limit value-short-term exposure limit (TLV-STEL).

^c The National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH): Immediately Dangerous To Life or Health Concentration (IDLH).

^d The Japanese Society for Occupational Health: occupational exposure limit (OEL).

HCFCs still contain chlorine, but their capacity to react with stratospheric ozone is limited. The phasing-out of HCFCs is scheduled by 2020 based on the updated Montreal Protocol. HFCs are being used as acceptable alternatives for CFCs and HCFCs because of low ozone-depleting potential and low global warming. Among HFCs, 1,1,1,2-tetrahydrofluoroethane (HFC-134a) is the most widely used worldwide [4].

Hydroxyl radicals break down HFC-134a to form the CF₃CHFO radical, which reacts with oxygen to generate trifluoroacetyl fluoride (CF₃COF) or undergoes cleavage to give formyl fluoride (HCOF) and the CF₃ radical, which is ultimately converted to carbonyl fluoride (CF: COF₂) and hydrogen fluoride (HF). Acid fluoride, CF₃COF, HCOF and CF, are taken up by clouds and hydrolyzed to trifluoroacetic acid (TFA: CF₃CO₂H), formic acid (FA: CH₂O₂) carbon dioxide (CO₂) and HF [5–7].

In recent years, reproductive and developmental toxicity has increasingly become recognized as an important part of overall toxicology. In fact, adverse effects of environmental chemicals on the reproductive success of wildlife populations have been noted. The possibility of chemicals entering biological systems is of great concern with regard to possible reproductive and developmental toxicity. Although the health effects of refrigerant HFC-134a have been extensively reviewed [4,6–8], the health effects of the products of the degradation of refrigerants are not well understood. In this paper, we mainly summarize the findings of recent animal studies on the reproductive and developmental toxicity of the products of HFC-134a and 2,3,3,3-tetrafluoropropene (HFO-1234yf) developed as a new generation refrigerant [5,9,10].

2. Trifluoroacetic acid (TFA)

TFA is a colorless liquid with a sharp odor produced as a result of industrial activities [11]. TFA is formed from the breakdown of halogenated hydrocarbons such as HFC-134a (CF₃CH₂F), HCFC-124 (CF₃CHFCI) and HCFC-123 (CF₂CHC₁₂) [12]. Industrial use of TFA is limited and levels of environmental release are very low. These compounds have only been produced in limited commercial quantities [12]. TFA is a naturally occurring chemical, homogeneously distributed in ocean waters [13]. TFA is not retained in soil, but

ultimately enters the aqueous compartment. There are no known pathways for the breakdown of TFA in the environment by either chemical or microbial mechanisms [5].

A threshold limit value-time weighted average concentration (TLV-TWA), threshold limit value-short-term exposure limit (TLV-STEL), immediately dangerous to life or health concentration (IDLH) and occupational exposure limit (OEL) have not yet to be established (Table 1).

TFA is not metabolized in mammalian systems to any great extent [11,14]. Inhalation of, ingestion of, or skin contact with this compound may cause severe injury or death, and contact with the molten substance may cause severe burns to skin and eyes. TFA is a metabolite of the clinically important anesthetic agents isoflurane and halothane, and halothane is developmentally toxic in mice and rats [15] and hepatotoxic in humans and animals [16]. It is also worth noting that halothane readily crosses the placenta and its oxidative metabolite, TFA, accumulates in embryonic and fetal tissues and amniotic fluid in mice and rats [17,18]. In this context, the developmental toxic potential of TFA has been determined. A few reports are available on the reproductive and developmental toxicity of TFA in experimental animals (Table 2). Testicular toxicity was studied in rats. TFA caused no observable testicular effects, including histopathological changes, in Alpk/AP rats given a single oral dose of 10 or 25 mg/kg bw [19]. No effects of TFA were found in an in vitro Sertoli/germ cell co-culture system either. To examine postnatal functional capacities following prenatal exposure to TFA, the offspring of SD rats given TFA by gavage at 75 or 150 mg/kg bw/day on gestational days (GDs) 10–20 were examined on postnatal days (PNDs) 3, 12 and 49 for hepatic and renal biochemistry and/or function through measurements of several serum and urinary parameters [20]. In dams, a significant decrease in body weight gain on GDs 10–15 at 150 mg/kg bw/day and significant increase in the absolute and relative weight of the liver at 75 and 150 mg/kg bw/day were observed. TFA had no adverse effects on the reproductive or developmental parameters. Although the activity of serum glutamate dehydrogenase and aspartate aminotransferase at 75 mg/kg bw/day and higher, and urinary excretion of β₂-microglobulin at 150 mg/kg bw/day were increased in offspring on PND 3, these hepatic and renal changes were not noted on PND

Table 2
Reproductive and developmental toxicity of trifluoroacetic acid in experimental animals.

Animals	Treatment			Findings	References
	Rout	Frequency/length	Dose		
Alpk/AP rat (male)	Gavage	Single	10, 20 mg/kg bw	No adverse effect on testes	[19]
SD rat (female)	Gavage	GDs 10–20	75 mg/kg bw/day	↑ Maternal liver wt ↑ Serum glutamate dehydrogenase and aspartate aminotransferase in 3-day-old pups ↓ Maternal body wt gain ↓ Urinary excretion of β ₂ -microglobulin in 3-day-old pups	[20]

Table 3
Reproductive and developmental toxicity of inhaled carbon dioxide in experimental animals.

Animals	Treatment		Findings	References
	Length/frequency	Concentration		
Swiss mouse (male)	Single 6 h 4.5 h/day for 6 days	35%	↓Area/breadth of head/midpiece of spermatozoa in vas deferens ↓Conception rate	[24]
Wistar rat (male)	Single 4 h	2.5%	Reversible degenerative changes in testes	[25]
SD rat (female)	Single 4 h on one of GDs 5–21	6%	↓Viability of offspring, ↑fetal ventricular septal defects	[26]
Rabbit (female)	4–10 h/day for 2–3 days during GDs 7–12	10–13%	↑Fetal skeletal anomalies in vertebral column	[27]
Golden hamster (female)	Single 8 h at 204–212 h after mating	4, 10%	No effect on incidence of embryonic resorption/fetal malformation	[28]
C57BL/6J mouse (female)	Single 8 h on GD 10	20%	↑Maternal plasma PCO ₂ ↑serum CO ₂ ↓Maternal plasma pH ↑Embryonic resorptions ↑fetal ectrodactyly	[29]
SWV mouse (female)	Single 8 h on GD 10	20%	↑Maternal plasma PCO ₂ ↑serum CO ₂ ↓Maternal plasma pH	[29]

12 or 49. The authors concluded that prenatal administration of TFA caused transient changes in the liver and kidney of pups during the early postnatal period. Further studies are needed to clarify the toxic effects of TFA on reproduction and development.

3. Carbon dioxide (CO₂)

CO₂ is a colorless, odorless gas categorized as a simple asphyxiant. CO₂ is used in carbonated beverages, fire extinguishers, dry ice and propellants, is a product of animal metabolism and release when organic materials burn, and is a constituent of the earth's atmosphere at about 0.03% by volume [21].

A TLV-TWA of 5000 ppm, TLV-STEL of 30,000 ppm [22], IDLH of 40,000 ppm [21] and OEL of 5000 ppm [23] are recommended for CO₂ (Table 1).

Reproductive and developmental toxicity studies of CO₂ are shown in Table 3. Male mice of the Swiss strain were exposed to a mixture of 65% air and 35% CO₂ by volume for a total of either 6 or 26.5 h (4–4.5 h/day for 6 days) [24]. Exposure for 6 h caused a reduction in the area and breadth of the head and of the midpiece of live spermatozoa in the vas deferens. A decrease in the conception rate, but not in the number of littermates, was found after 26.5 h of exposure, when exposed-males were mated with untreated females. The low conception rate of males appeared to persist even 15 days after the end of exposure to the mixture. The toxicological significance of these findings is equivocal because mice were exposed to a very high concentration of CO₂ and very low concentration of O₂ in this experiment. Male Wistar rats were exposed to an atmosphere containing 2.5%, 5.0%, or 10.0% CO₂ for 1, 2, 4 or 8 h [25]. Exposure to CO₂ at all levels caused a doubling of the respiration rate compared to the control. Typical degenerative changes in the testes were observed after exposure to CO₂ at 2.5% or more for 4 h, and these changes were associated with both the concentration of CO₂ and duration of exposure. The testes had completely recovered to normal histologically 36 h after the exposure. The authors noted that the effects may be due to changes in blood flow or acidosis that occurred with an elevated blood CO₂ concentration and may be entirely indirect.

SD rats were exposed to a gas mixture containing 6% CO₂, 20% O₂ and 74% nitrogen for a single 24-h period on one day of GDs 5–21, and the majority of pregnant rats were allowed to deliver spontaneously [26]. An increased number of rats stillborn or dying shortly after birth and heavier newborn offspring were found in the CO₂-exposed group. The incidence of cardiac malformations was 23% in the CO₂-exposed group and 7% in the control group with the highest incidence occurring when exposure occurred on GD 10. Ventricular septal defects, ventricular septal defects with overriding aorta, and ventricular septal defects with partial transposition were frequently observed. In rabbits, skeletal anomalies

in the vertebral column were found in fetuses after exposure to 10–13% CO₂ for 4–10 h on 2 or 3 different days between GDs 7–12 [27]. The value of this study is limited because only three animals were exposed to CO₂. In golden hamsters, no increased incidence of resorptions or malformed fetuses was found in females exposed to 4% or 10% CO₂ for 8 h during 204–212 h after mating [28]. C57BL/6J and SWV mice were exposed to 20% CO₂ for 8 h on GD 10 [29]. Exposure to CO₂ produced marked increases in maternal plasma CO₂ tension (PCO₂) and serum CO₂ accompanied by an inevitable decrease in plasma pH in both strains. Postaxial ectrodactyly was found in 23% of the offspring of C57BL/6J mice, whereas none of the offspring displayed ectrodactyly in SWV mice. The results showed that susceptibility to teratogenesis ranges from the highly sensitive C57BL/6J strain to the resistant SWV strain and there is a correlation between maternal serum CO₂ content and the incidence of ectrodactyly in sensitive strains of mice.

4. Carbon monoxide (CO)

CO is a flammable, colorless, and odorless gas categorized as a chemical asphyxiant. CO is an incomplete combustion product of carbon-containing materials, an emission of internal combustion engines, and also produced by natural processes or by biotransformation of halomethanes within the human body [30]. Motor vehicles are the most important source of CO, and people encounter CO during daily activity such as travelling in motor vehicles, working, cooking or heating with domestic gas, charcoal or wood fires, and inhaling tobacco smoke. Natural background concentrations of CO in remote areas of the southern hemisphere far from human habitation average around 0.05 mg/m³ (0.04 ppm), primarily as a result of natural processes such as forest fires and the oxidation of methane, which background concentrations in the northern hemisphere are 2–3 times higher because of more extensive human activities [31].

A TLV-TWA of 25 ppm [32], IDLH of 1200 ppm [30], and OEL of 50 ppm [23] are recommended for CO (Table 1).

The health effects of CO are largely the results of the formation of carboxyhemoglobin (COHb), which impairs the oxygen carrying capacity of blood, and the affinity of human hemoglobin for CO is roughly 240 times that for oxygen [31].

Reproductive and developmental toxicity studies are shown in Table 4. In mice, CF-1 females were exposed to an airflow containing CO at 250 ppm for 7 or 24 h daily on GDs 6–15 [33]. The percent COHb plateaued in the range of 10–11% in mice exposed to CO for 7 h daily. A higher incidence of embryonic resorptions, increased fetal body weight, and higher incidence of lumbar spurs were observed after 7-h exposure. After 24-h exposure, a decreased fetal body weight, a shorter fetal crown-rump length, and higher incidences of lumbar ribs and lumbar spurs were detected. CO