

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.

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.

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 pre-mating (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 ($P < 0.01$).

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) ^a	2.7 ± 1.2	2.5 ± 1.4	2.9 ± 1.2	2.3 ± 1.4	3.7 ± 2.7
Fertility index ^c	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) ^a	22.6 ± 0.5	22.7 ± 0.5	22.9 ± 0.3	24.7 ± 0.7	
Gestation index ^d	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.

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

** 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 [1].

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 ^{a,b}	88.8 ± 7.4	93.5 ± 7.4	90.7 ± 8.0	84.5 ± 13.1	87.9 ± 23.7
No. of implantation sites ^a	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 ^{a,c}	95.3 ± 7.1	94.7 ± 6.2	91.9 ± 5.9	46.4 ± 14.0 [*]	
Total no. of pups born ^d	14.8 ± 1.6	14.5 ± 2.1	14.8 ± 1.7	7.0 ± 1.4 ^{**}	
Live birth index ^{a,d}	100 ± 0	100 ± 0	98.8 ± 2.8	43.1 ± 29.3 [*]	
No. of live pups on PND 0 ^e	14.8 ± 1.6	14.5 ± 2.1	14.6 ± 1.8	3.0 ± 2.2 ^{**}	
No. of dead pups on PND 0 ^e	0	0	0.2 ± 0.4	4.0 ± 2.2 ^{**}	
Sex ratio of live pups (male/female)	86/92	72/73	82/93	6/6	
Viability index on PND 4 ^{e,f}	98.9 ± 2.6	99.3 ± 2.1	97.7 ± 3.5	26.7 ± 46.2	
No. of live pups on PND 4 ^e	14.7 ± 1.6	14.4 ± 2.1	14.3 ± 2.0	1.3 ± 2.3 ^{**}	
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.

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

^{**} 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://cs3.hq.oecd.org/scripts/bpw/>, 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/kasinhou/jtttaichousa/kakuhouchi18.pdf, accessed on August 8, 2007.
- [3] Penn Specialty Chemicals, Inc. Technical Bulletin of Tetrahydrofurfuryl alcohol. 2005. Available at: <http://www.pscchem.com/pdfs/tbtbulletin4.pdf>, accessed on July 30, 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.paddocklabs.com/forms/secundum/volume_3_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.jetro.go.jp/jpn/regulations/guidebook/pdf/tree/flavor2003ang_e.pdf#search=Tetrahydrofuryl%20alcohol%20%29%204%2C, 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: Fassett DW, Irish DD, editors. *Industrial hygiene and toxicology*, Vol. 2. Sydney: Interscience Publishers; 1963. p. 1491–2.
- [9] Coquet PH, Durand G, Laillier J, Plazomnet 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 (Yakuhatu 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, Tanimura 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出産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連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-

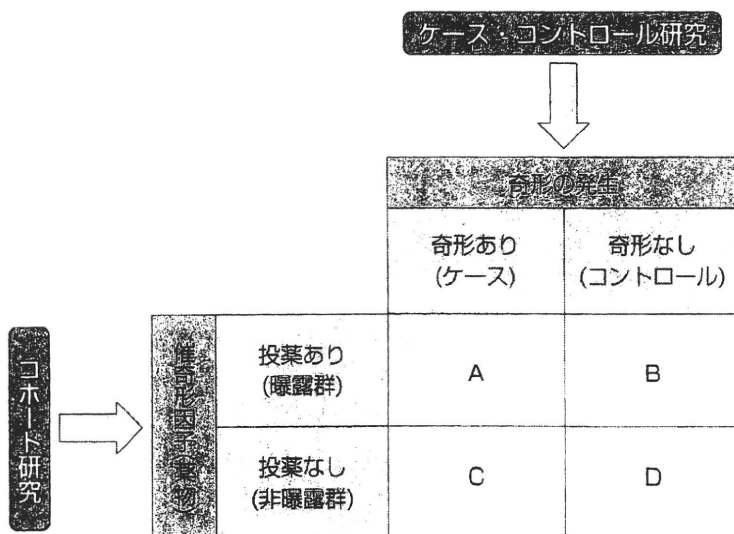
表1 胎児期のベンゾジアゼピン系薬物への曝露と先天性大奇形との関連

<コホート研究>

著者	報告年次	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	全体の調査症例数	奇形を有する症例数	全体の調査症例数			
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っている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ため、投薬は明確に必要性がある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⁴⁾

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、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)。消化器症状があつて受診し、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つたことがわかつて、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もあります。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れば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用した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. 1996

◆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^{※2}から、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つ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群の一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.ncohd.go.jp/kusuri/>

※2 「喘息管理の国際指針GINA(Global Initiative for Asthma)」ガイドラインにもよる。

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

妊娠とくすり

drugs in pregnancy

三橋直樹 順天堂大学教授・産婦人科（静岡病院）

妊娠中の薬剤の使用は胎児の安全を考慮しなければならない。この安全性は経験に基づき科学的に評価されなければならないが、実際は多数ある薬剤ではまだわからない点が多い。動物実験も参考にはなるが、ヒトと実験動物の差があり絶対的なものではない。薬剤の胎児への安全性には薬剤の催奇性の問題と機能障害の問題があり、それぞれ薬剤が投与された妊娠週数に密接に関連している。催奇性では妊娠3週末までは薬剤による流産の可能性はあってもむしろ影響は少なく、最も問題になるのは妊娠4-7週末までである。しかし奇形の種類によっては妊娠15週までは薬剤の危険性を考慮しなければならない。

A. 胎児への安全性を調べるには

薬剤の胎児への安全性についてはさまざまな文書が出ている。それぞれについて検討すると必ずしもリスクの評価が一致していない薬剤があり、臨床上的の問題である。

1. 医薬品添付文書 医薬品添付文書には必ず妊娠中あるいは授乳中の使用についての注意が書かれており、最初に参考にするべきである。しかし多くの薬剤では記載が簡単すぎて参考にならない場合も多い。
2. FDA 分類, オーストラリア分類 米国など海外での薬剤の安全性の分類で広く参考にされている。表にFDA分類のリスク評価を示した。
3. その他 最近日本でも妊娠中の薬剤についての

表 FDA 分類

A: ヒト対照試験で、危険性がみだされない ヒトの妊娠初期3か月間の対照試験で、胎児への危険性は証明されず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠もないもの。
B: ヒトでの危険性の証拠はない 動物生殖試験では胎児への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの。あるいは、動物生殖試験で有害な作用（または出生数の低下）が証明されているが、ヒトでの妊娠3か月の対照試験では実証されていない、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないもの。

C: 危険性を否定することができない

動物生殖試験では胎児に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。

D: 危険性を示す確かな証拠がある

ヒトの胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても、妊婦への使用による利益が容認されるもの（例えば、生命が危険にさらされているとき、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できないとき、あるいは効果がないとき、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合）。

X: 妊娠中は禁忌

動物またはヒトでの試験で胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどんな利益よりも明らかに危険性の方が大きいもの。ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である。

相談窓口が開設されている（国立成育医療センターなど）。また有名な Briggs (Drugs in Pregnancy and Location) などいくつかの専門書も参考にされている。

B. 本邦で問題となること多い薬剤について

1. 降圧薬 まずチアジド系の利尿薬は妊娠中は原則として使用しない。特に妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）では血液濃縮が起こるためチアジド系利尿薬は使用しない。使用が許されるのは心不全で緊急に利尿が必要な場合のみである。その他の妊娠中の降圧薬で禁忌であるのはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬（カプトリル、レニベースなど）およびアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB、ニューロタン、プロプレスなど）である。どちらも胎児の腎機能に障害を与え、羊水過少、胎児死亡などを起こす。妊娠前から使用している場合などはほかの薬剤に変更する必要がある。

一方カルシウム拮抗薬は本邦の薬剤添付文書では禁忌となっているが、ほとんど問題を起こすことはない。αあるいはβ遮断薬もほぼ安全である。

2. 甲状腺機能亢進症治療薬 問題のある薬剤はチアマゾール（メルカゾール）である。この薬剤は新生児の頭皮欠損や腸管の異常などの原因となることが知られている。また新生児の甲状腺機能にも影響を与える。したがってチアマゾールは胎児、新生児

に明らかな異常を与える薬剤であるが、一方で、この薬剤を用いなかった場合のリスクの方がはるかに大きいと判断されている。プロピルチオウラシル (PTU) でコントロールできる症例は PTU を使用する。

3. **抗てんかん薬** フェニトイン (アレビアチン)、カルバマゼピン (テグレトール)、バルプロ酸ナトリウム (デバケン) などの抗てんかん薬は妊娠中に用いると一定の率で胎児、新生児に特有の異常を起こす。胎児異常のリスクは多剤併用で高くなる。しかし妊娠中の発作は母体のみならず胎児にも危険が高く、この群の薬剤は妊娠中でも中止や減量はできない。

4. **糖尿病治療薬** SU 剤に代表される内服の糖尿病治療薬は胎盤通過性があり胎児の膵臓機能に影響するだけでなく催奇性も報告されている。一方コントロールの悪い糖尿病は奇形の大きな原因となるので、糖尿病の妊婦は食事療法あるいはインスリンで血糖をコントロールする。

5. **その他の禁忌薬** いくつかの薬剤が妊娠中は禁忌とされている。肝炎治療薬のリバビリル (レベトール) は男性配偶者の使用も禁忌である。角化症治療薬であるエトレチナート (チガソン) にも強い催奇性があり妊娠中は禁忌である。同様に大量の合成ビタミン A は妊娠初期には使用しない方が安全である。その他ほとんどの抗悪性腫瘍薬は胎児に障害を与えると考えてよい。しかし、妊娠中にあえてこの種の薬剤の使用を考える場合は、きわめて母体に危険がせまった状態であり、使用にあたっては総合的な判断が必要である。またワルファリンカリウム (ワーファリン) は胎児に対し催奇性があるだけでなく胎児脳出血を起こし、胎内死亡を起こすことがある。その他男性ホルモンは女兒に男性化を起こす可能性があるため禁忌である。

C. 妊娠と予防接種

妊娠中最も問題になるのは催奇性のある風疹であるが、麻疹、水痘、おたふくかぜなども妊娠中に罹患すると重症化しやすいのでインフルエンザを含め妊娠前から抗体を持っておいた方が安全である。

1. **風疹、麻疹、水痘、おたふくかぜワクチン** いずれも生ワクチンのため胎児の安全性を考慮し接種前1か月および接種後2か月は避妊することが勧められている。接種時に妊娠していた場合、風疹が特に問題であるが、ワクチン接種が原因となった先天風疹症候群の報告はないといわれている。

2. **インフルエンザワクチン** これは不活化ワクチンであり、胎児の安全性の面でほとんど危険性はない。

Midtrimester termination of pregnancy using gemeprost in combination with laminaria in women who have previously undergone cesarean section

Mana Obata-Yasuoka, Hiromi Hamada, Hideki Watanabe*, Rena Shimura, Maki Toyoda, Hiroya Yagi, Kinuko Takeshima, Kanako Abe, Yoshiko Nakamura, Tsuyoshi Ogura, Yutaka Fujiki and Hiroyuki Yoshikawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

Abstract

Aim: We aimed to assess the efficacy and safety of midtrimester termination of pregnancy using gemeprost in combination with laminaria in women who had previously undergone cesarean section and in women who had not.

Methods: Between January 1999 and December 2006, we carried out a retrospective study of termination of pregnancy at 12–21 weeks of gestation at the University of Tsukuba Hospital. Termination of pregnancy was carried out by three-step uterine cervical dilation using laminaria followed by vaginal administration of 1 mg gemeprost every 3 h for up to four doses over 24 h.

Results: A total of 173 women underwent midtrimester termination of pregnancy. The women were categorized into two groups: those who had previously undergone cesarean section ($n = 26$) (previous cesarean section group) and those who had not ($n = 147$) (control group). Seven women had undergone cesarean section at least twice. The gemeprost dose administered was 2.8 ± 1.4 mg for the previous cesarean section group and 2.4 ± 1.6 mg for the control group (difference in doses not significant). Although abnormal vaginal bleeding (>500 mL) was more likely to occur in the previous cesarean section group than in the control group (odds ratio, 2.61; 95% confidence interval, 0.63–10.82), none of the woman required blood transfusion. Uterine rupture and failed abortion were not observed.

Conclusion: The efficacy and safety of our laminaria-gemeprost protocol for termination of pregnancy during the midtrimester are similar for women who have previously undergone cesarean section and those who have not.

Key words: gemeprost, laminaria, midtrimester termination of pregnancy, previous cesarean section.

Introduction

Uterine rupture is the most life-threatening complication that can arise during midtrimester termination of

pregnancy (TOP), especially in women with uterine scarring. Chapman *et al.* reported that a prior cesarean section (CS) is a risk factor for uterine rupture and blood transfusion in women undergoing

Received: July 19 2008.

Accepted: December 19 2008.

Reprint request to: Dr Mana Obata-Yasuoka, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan.

Email: manobata@md.tsukuba.ac.jp

*Present address: Nagato Clinic, Tokyo, Japan

midtrimester TOP.¹ Because the rate of cesarean delivery is increasing, the number of cases of uterine scarring in women undergoing midtrimester TOP will also increase.

At present, midtrimester TOP is more frequently performed by oral and/or vaginal administration of prostaglandin analogues than by surgical methods. The availability and cost-effectiveness of prostaglandins vary among countries. In Japan, oral prostaglandins are not available, and gemeprost (16, 16-dimethyl-*trans*-delta-2-prostaglandin E1; Preglandin; Ono Pharmaceutical, Japan), initially designated as ONO 802,² is the only licensed vaginal prostaglandin available for midtrimester TOP.

To date, the use of gemeprost for midtrimester TOP in women with uterine scarring has been considered challenging because of the risk of uterine rupture. Cervical ripening before the induction of labor has been practiced widely to decrease the incidence of complications of TOP by both medical and surgical methods. The most common methods for cervical ripening involve laminaria and prostaglandin analogues. TOP by the administration of gemeprost in combination with dilapan³ or mifepristone⁴⁻⁷ has also been reported. In a multicenter study conducted in the United Kingdom on TOP using oral mifepristone and vaginal gemeprost, one of 265 patients suffered a uterine scar rupture and a total of 22 patients had previously undergone cesarean section.⁴ Laminaria has been compared to mifepristone for cervical ripening in midtrimester TOP; in this study, women with pre-existing uterine scars were excluded.⁸ However, the usefulness and safety of laminaria in combination with gemeprost for TOP in women with cesarean scars have not yet been evaluated.

It has recently been reported that TOP by administration of gemeprost alone can be performed as safely in patients with uterine scars as in those without scars.⁹⁻¹¹ Although no difference was observed in the incidence of major complications between patients with and without scars, two cases of uterine rupture were observed among the patients with uterine scars (1.5%).¹¹

A safer and more effective regimen with minimal complications should be developed for performing TOP using gemeprost because the use of this prostaglandin is unavoidable in many countries. The objective of the present study was to determine whether gemeprost in combination with laminaria is a safe and effective option for midtrimester TOP in women who have previously undergone cesarean section.

Methods

We studied a consecutive series of cases of termination of singleton pregnancy at 12–21 weeks of gestation at the University of Tsukuba Hospital.

Termination of pregnancy was carried out by uterine cervical dilation with laminaria three times every 12 h for two consecutive days. The number of laminaria was gradually increased from two for the first dilation to 5–7 for the second dilation and 10 for the third dilation. An oral antibiotic (100 mg ceftam pivoxil) was administered after every cervical dilation procedure. On day 3, after the removal of the last laminaria, 1 mg gemeprost was introduced into the posterior fornix of the vagina. Gemeprost was vaginally administered every 3 h for up to four doses on day 3. Patients in whom complete abortion was not achieved by day 3 received further cycles of gemeprost treatment on day 4. Intramuscular administration of ergometrine maleate, ultrasound-guided uterine curettage and intravenous antibiotic injection (1 g cefazolin sodium hydrate) were routinely performed immediately after placental expulsion. The amount of blood loss was determined at 2 h after delivery by weighing the blood absorbed by a disposable paper sheet spread under the parturient woman. We obtained written informed consent from every woman for undergoing TOP according to this protocol.

The main outcome parameters were the total gemeprost dose, total blood loss, and rate of uterine rupture. Minor complications, such as fever and placental retention were closely monitored. Abnormal vaginal bleeding was defined as blood loss exceeding 500 mL during delivery. Failed abortion was defined as the failure to deliver after the completion of three 24-h courses of gemeprost administration, and in such cases, other abortion procedures were considered (oxytocin infusion or surgical uterine evacuation).

Categorical variables were compared using the two-tailed χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate; continuous variables were analyzed using the Mann-Whitney test. A *P*-value less than 0.05 represented statistical significance.

Results

A total of 173 women underwent TOP between January 1999 and December 2006. The women were categorized into two groups: one group comprising women who had previously undergone CS (previous CS group) (*n* = 26; 15.0%) and the other comprising those who

Table 1 Characteristics of patients in the previous caesarean section group and control group

	Previous CS (<i>n</i> = 26)	Control (<i>n</i> = 147)	
Maternal age (years) (mean ± SD)	33.6 ± 4.1	31.2 ± 5.6	<i>P</i> < 0.05
Gestational age (weeks) (mean ± SD)	17.9 ± 2.6	19.1 ± 5	NS
No. previous CS			–
1	19		
2	5		
≥3	2		
No. previous vaginal deliveries (mean ± SD)	0.35 ± 0.68	0.60 ± 0.80	NS
Indication for TOP			NS
Anomalies detected by US (<i>n</i>)	13	63	
Aneuploidy (<i>n</i>)	4	32	
pPROM (severe oligohydramnios) (<i>n</i>)	1	6	
Intrauterine fetal death (<i>n</i>)	4	38	
Maternal disease (<i>n</i>)	4	8	

CS, cesarean section; NS, not significant; pPROM, preterm premature rupture of the membranes; SD, standard deviation; TOP, termination of pregnancy; US, ultrasonography.

Table 2 Outcomes of the termination of pregnancy in the previous caesarean section group and control group

	Previous CS (<i>n</i> = 26)	Control (<i>n</i> = 147)	
Total dose of gemeprost (mg)			NS
Mean ± SD	2.8 ± 1.4	2.4 ± 1.6	
Range	1–8	1–11	
Blood loss (mL)			NS
Mean ± SD	204 ± 281	167 ± 186	
Range	10–1100	5–1080	
Median	104	110	
IQR	44–192	55–185	

CS, cesarean section; IQR, interquartile range; NS, not significant; SD, standard deviation.

had not (control group) (*n* = 147; 85.0%). In the former group, seven women (26.9%) had undergone at least two CS. No significant difference was observed between the two groups with regard to gestational age or number of previous vaginal deliveries. The indications for TOP were fetal anomaly in 76 women (43.9%), fetal aneuploidy in 36 women (20.8%), severe oligohydramnios resulting from membrane rupture in seven women (4.0%), intrauterine fetal death in 42 women (24.3%), and maternal disease in 12 women (6.9%). The characteristics of the women are compared in Table 1.

The main outcomes of the procedure for the two groups are shown in Table 2. No significant difference was observed in the total gemeprost dose administered between the previous CS group (2.8 ± 1.4 mg) and the control group (2.4 ± 1.6 mg). No significant difference was observed in the mean blood loss between the previous CS group and the control group.

Complications that were encountered are described in Table 3. Abnormal vaginal bleeding (i.e. bleeding exceeding 500 mL during parturition), was observed in three women (11.5%) in the previous CS group and seven women (4.8%) in the control group; (odds ratio, 2.61; 95% confidence interval, 0.63–10.82). Although vaginal bleeding exceeding 1000 mL was observed in one woman in the previous CS group (1100 mL) and in two women in the control group (1080 and 1027 mL), no patient required blood transfusion. Uterine rupture or other complications were not observed in any patient. TOP was successful in all 173 women.

The cumulative abortion rates for the two groups are illustrated in Figure 1. Abortion rate was defined as the percentage of women in whom abortion was achieved for each dose of gemeprost. No significant difference was observed in the abortion rate with 1–4 mg gemeprost between the previous CS group (96.2%) and the control group (91.2%).

Table 3 Complications encountered in patients of the previous cesarean section group and control group

	Previous CS <i>n</i> = 26 (%)	Control <i>n</i> = 26 (%)	OR (95% CI)
Failed abortion	0 (0)	0 (0)	
Abnormal vaginal bleeding (>500 mL)	3 (11.5)	7 (4.8)	2.61 (0.63–10.82)
Blood transfusion	0 (0)	0 (0)	
Uterine rupture	0 (0)	0 (0)	

CI, confidence interval; CS, cesarean section; OR, odds ratio.

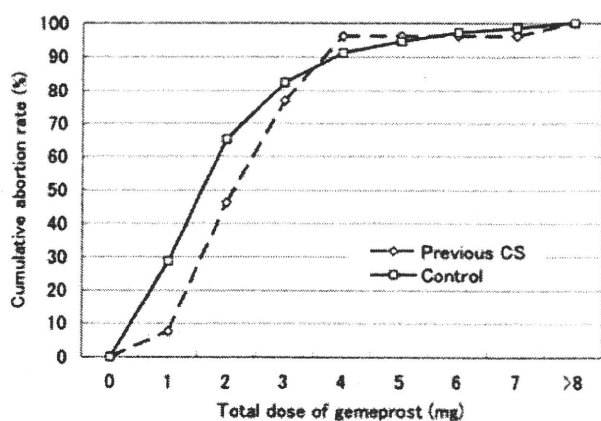


Figure 1 Cumulative abortion rate for the previous cesarean section (CS) group and control group.

Discussion

We used gemeprost (the only licensed vaginal suppository for midtrimester TOP available in Japan) in combination with laminaria for mechanical ripening of the cervix. No significant difference was observed in the total dose of gemeprost administered and the total blood loss between the two groups.

In our study, uterine rupture did not occur in any patient. Le Roux *et al.* reported that after gemeprost administration, uterine rupture occurred in two of five women who had previously undergone CS and in none of the 29 women who had no uterine scarring.¹² Scioscia *et al.* reported the case of a multiparous woman without any uterine scarring who suffered from uterine rupture and underwent total hysterectomy after second trimester TOP with gemeprost.¹¹ Their protocol involved the administration of gemeprost alone without any pretreatment with a cervical dilator or mifepristone. Although the number of women in our study group was relatively small, on the basis of our results, we can say that pretreatment with

laminaria followed by treatment with gemeprost may be safer than treatment with gemeprost alone, even in patients with uterine scars.

Minimal blood loss was observed in most of the women from both groups, and none of the women required blood transfusion. Although the probability of the occurrence of abnormal vaginal bleeding exceeding 500 mL was higher among the women who had previously undergone CS than among those who had not, it did not reach statistical significance (Table 3). This would be partly due to the small sample size of our study. Three cases of vaginal bleeding exceeding 1000 mL were observed, but the appropriate use of uterine contractants after placental expulsion and infusion of Ringer's lactate solution were adequate measures for recovery. Additional hospitalization was not required. The routine use of ergometrine maleate and ultrasound-guided uterine curettage may have contributed to these outcomes. Although the blood loss that occurred with this method of midtrimester TOP is considered to be within the permissible range, even for women who have cesarean scars, we need a study with larger sample size to draw a conclusion.

Some studies have reported on the use of gemeprost with or without laminaria for TOP during the second trimester.^{3,6,9,11,12} The mean total dose of gemeprost used in this study (previous CS group, 2.8 ± 1.4 mg; control group; 2.4 ± 1.6 mg) was remarkably lower than the doses used in the previous studies wherein gemeprost was used without laminaria.^{9,11} The abortion rate of 91.9% (96.2% in the previous CS group and 91.1% in the control group) with ≤ 4 mg gemeprost (this presents the total dose when TOP was achieved within 1 day) and the final abortion rate (100% in both groups) were satisfactorily high owing to patient compliance. These results are consistent with those of previous studies wherein gemeprost was used along with other substances for cervical preparations, such as dilapan or mifepristone.^{3,6}