

初期評価は第1回から2005年10月に開催された第21回SIAMまでに574物質について合意されている。日本政府は第1回SIAM(1993年)から評価文書を提出しており、第21回SIAMまでに109物質の評価文書について合意を得た。そのうち日本/ICCA(ICCAは国際工業協会協議会による原案提出を示す)としては、第11回から第21回SIAMまでに44物質の評価文書作成に協力し合意されている。日本は米国に次いで多くの評価文書を提出してきており、本プログラムの中で重要な働きをしている(江馬、2006a, b; 松本ら、2006)。

高生産量化学物質点検プログラムが開始されて以来、評価内容は大きく変わってきている。最も大きな評価手法の変更は、リスク評価からハザード評価になったことである。初期には無毒性量と推定曝露量(職業曝露、環境曝露および消費者曝露)の比から求めた曝露安全限界(Margin of exposure)または生態系での予測環境濃度/予測無影響濃度(PEC/PNEC)を求め、その時点におけるリスク評価(リスクアセスメント)を行っていた。しかしながら、既存化学物質の点検作業が大幅に遅れていたことから、1998年に化学物質の評価を加速するために初期リスク評価からハザード評価(ハザードアセスメント)の枠組みに変更された(OECD, 2006b)。このRefocused HPV Chemicals Programme以降、HPVプログラムでは曝露源(SIDS項目)およびそのほか入手可能な曝露情報を記載するとどめたハザード評価を行っている(長谷川ら、1999, 2001; 松本ら、印刷中)。一方、ハザード評価の精度を向上させるために、試験方法、試験条件、試験結果、結論を詳細に記載し、試験の質を監査することになった。現在のHPVプログラムでは、信頼性の高い重要な試験(Key study)を基に化学物質のハザードに関する初期評価が行われている(松本ら、印刷中)。提出する文書の種類も変わってきており、現在では、網羅的資料集(Dossier: SIDS Dossier)、初期評価レポート(SIAR: SIDS Initial Assessment Report)および初期評価プロファイル(SIAP: SIDS Initial Assessment Profile)の3種類の文書を提出することとなっている。SIAMの概要および討議内容等に関しては文末の付表に示した論文を参照されたい。

5. 1. 文書の作成

加盟各国政府は関連する企業の協力を得て、高生産量化学物質の安全性初期評価に必要なスクリーニング用情報データセット(SIDS: Screening Information Data Set)の項目に従って情報を収集する。物理化学的性状、曝露情報、環境中での運命、生態毒性およびヒト健康影響に関する既存化学物質の初期評価に必要なスクリーニング用情報データセット(SIDS)の項目を表2に示した。データが不足している場合には必要に応じて実験を実施してデータを取得する。

表3にSIDS作成に必要な情報の項目とそれらのデータ取得のために行われる試験に関するOECD試験ガイドラインを示した。生殖発生毒性に関しては、従来の28日間反復投与毒性試験と生殖毒性試験を組み合わせたReproduction/Developmental Toxicity Screening Test(OECD TG 421)およびCombined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/

Developmental Toxicity Screening Test(OECD TG 422)に準拠した試験が実施されている。TG 422は日本が提案し了承されたものである(長谷川ら、1999)。諸外国では既存化学物質の毒性試験を製造企業が行っているが、日本では化審法制定時の国会附帯決議に基づいて、国がOECD HPV担当物質をも含めて既存化学物質の試験を実施している。法律制定時に市場に流通していた約2種の化学物質は、既存化学物質としてリスト化され、これらについて安全性の点検を国が行うこととされた。既存化学物質は、新規化学物質と同様の試験を行う必要があると所管する大臣が認めるものにつき、試験を行った上で指定化学物質か否かが判定される(佐々木、2003)。

表 2. OECD SIDS の情報収集項目

<p>物理化学的性状報</p> <ul style="list-style-type: none"> ・物質の同一性 (Chemical Identity) <ul style="list-style-type: none"> — CAS 番号 — 名称 — 構造式 — 評価される化学物質の組成 ・量 (推定製造・輸入量) ・使用パターン (4 類型、カテゴリーおよび使用のタイプ) ・曝露源 ・融点 ・沸点 ・相対密度 (容易に入手可能な場合) ・蒸気圧 ・分配係数: n-オクタノール/水 ・水溶解度 ・解離定数 (通常の解離物質である場合) ・曝露源 	<p>環境中運命</p> <ul style="list-style-type: none"> ・光分解性 ・水中安定性 (加水分解する官能基を持たないか、加水分解されないと認められるものは不要) ・分配経路を含む媒体間の移動と分配 (実験か QSAR によるヘンリー定数、エアロゾル化、揮発、土壌吸着) ・好気性生分解性 (・生物濃縮性) <p>生態毒性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性毒性 (魚類) ・急性毒性 (ミジンコ) ・藻類への毒性 <p>ほ乳類への毒性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性毒性 (物理化学的性状、用途を考慮) ・反復投与毒性 (新規の試験は最も関係の深いルート) ・遺伝毒性 ・生殖毒性 (受胎能と発生に関する毒性を評価できること) ・人への曝露の経験 (入手可能であれば)
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(厚生労働省、経済産業省、環境省、2005 一部改変)

表 3. 情報収集項目と OECD 試験ガイドライン

情報収集項目		テストガイドライン	
物理化学的性状	融点	102	
	沸点	103	
	蒸気圧	104	
	分配係数(logKow)	107 117	
	水溶解性および解離定数	105 112	
環境運命	安定性	光分解	作成中
		水中安定性	111
	好気性生分解性	301A-F 302A-C	
生物濃縮性	305		
生態毒性	魚への急性毒性	203 (204, 212, 215 も許容)	
	水性無脊椎動物への急性毒性	202	
	水生植物への毒性	201	
哺乳類毒性	急性毒性	急性経口毒性	420 423 425
		急性経皮毒性	402
		急性吸入毒性	403
	反復投与毒性	407 410 412 422	
	遺伝毒性	遺伝子突然変異	471 476
		染色体異常	473
	生殖発生毒性	受胎能	415 416 421 422
発生毒性/催奇形性		414 421 422	

(厚生労働省、経済産業省、環境省、2005 一部改変)

収集したデータについては、表4に示した評価基準に従ってデータの信頼性の評価を行う。また、表5に信頼性が高いと認められる情報源をまとめた。

表4. OECD/SIDSにおける既存データの信頼性評価基準

	信頼性スコア	条件
信頼性有り	1	文献または試験報告から得られた研究またはデータで、妥当なガイドラインまたは国際的に認められたガイドラインに従って実施されたもの（GLP準拠が望ましい）、特定のガイドラインに従って実施されたもの（GLP準拠が望ましい）またはガイドラインとほぼ同様の方法で実施されたもの。
信頼性有り (制限付き)	2	文献または試験報告から得られた研究またはデータで（大部分はGLPに準拠していない）、特定のテストガイドラインに完全には従っていないが、専門家により科学的に受け入れられると判断されたもの。
信頼性なし	3	文献または試験報告から得られた研究またはデータで、試験に欠陥または不適切な部分があり、専門家の判断用としては容認できないもの（例：不適切な実験方法で実施された実験結果、評価のための記載が不十分、実験結果の解釈に確実性を欠く等）。
評価不能	4	文献または試験報告から得られた研究またはデータで、実験の詳細についての記載が十分でない、短い要約または二次的文献（本、レビュー等）にリストアップされているだけのもの（例：実験結果の詳細が不明、アブストラクト・二次資料等）。

(厚生労働省、経済産業省、環境省、2005 改変) (Klimisch H-J et al, 1997)

表5. OECD SIDSにおいて信頼性が高いと認められている情報源

<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Merck Index</i> – (物理化学的性状) ● <i>Condensed Chemical Dictionary</i> – (物理化学的性状、用途) ● <i>Kirk-Othmer Encyclopedia</i> – (用途) ● <i>Patty's Industrial Hygiene and Toxicology</i> – (ヒト健康影響) ● <i>USEPA IRIS</i> – (ヒト健康影響, NOAELs, RfDs, RfCs and cancer slope factors) ● <i>ATSDR Toxicological Profiles</i> – (ヒト健康影響、用途、曝露情報) ● <i>NTP (National Toxicology Program)</i> – (ヒト健康影響、用途、曝露情報) ● <i>IARC</i> – (ヒト健康影響、用途、曝露情報) ● <i>OSHA, ACGIH, AIHA</i> – (労働環境基準とその根拠) ● その他の物理化学的性状に関する参考書 (Lide, Hawleys, Condensed Chemical Dictionary; Beilstein; Sax, CRC Handbook of Chemistry and Physics; Bretherick's 'Handbook of Chemical Reactive Hazards'; Handbook of Chemistry, Norbert A. Lange, McGraw Hill; Fire Protection Guide on Hazardous Materials, National Fire Protection Association, Boston; Dust Explosions in the Process Industry, R.K. Eckhoff, Butterworth Heinemann. ● 国際的にレビューされた評価書(CICADs、EHC)

(厚生労働省、経済産業省、環境省、2005)

これらの情報については元文献または元データの信頼性の評価は必要ないとされている。しかしながら、信頼性の高いとされる情報をも含めて、二次資料には誤った記載があることもあり、データを照合する必要性が生じるので、できる限り元文献を収集することが望まれる。

これらの収集したデータを用いて、Dossier、SIAR および SIAP の 3 種類の文書を作成する。SIAR および SIAP はワープロ用ソフトウェアを用いて作成するが、Dossier は欧州化学品局 (ECB: European Chemical Bureau) より提供された化学物質のデータベース (IUCLID: International Unified Chemical Information Database) を用いて作成する。

表 6 に IUCLID の項目を示した。関連した全てのデータを IUCLID の定型のフォーマットに入力しワードで出力したものが Dossier である。信頼度については、すべてのデータについて (1) から (4) のスコアを入力する。

表 6. IUCLID の記入項目

1 CHAPTER: GENERAL INFORMATION.	4 CHAPTER: ECOTOXICITY .
1.0	4.1 Acute/Prolonged Toxicity to Fish*
1.0.1 Applicant and Company Information	4.2 Acute Toxicity to Aquatic Invertebrates*
1.0.2 Location of Production Site, Importer or Formulator .	4.3 Toxicity to Aquatic Plants e.g. Algae*
1.0.3 Identity of Recipients	4.4 Toxicity to Microorganisms e.g. Bacteria
1.0.4 Details on Category/Template.	4.5
1.1	4.5.1 Chronic Toxicity to Fish .
1.1.1 Substance Identification .	4.5.2 Chronic Toxicity to Aquatic Invertebrates
1.1.2 General Substance Information	4.6
1.1.3 Spectra.	4.6.1 Toxicity to Sediment Dwelling Organisms
1.2 Synonyms and Tradenames.	4.6.2 Toxicity to Terrestrial Plants.
1.3 Impurities	4.6.3 Toxicity to Soil Dwelling Organisms
1.4 Additives	4.6.4 Toxicity to Other Non-mammalian Terrestrial Species .
1.5 Total Quantity	4.7 Biological Effects Monitoring
1.6	4.8 Biotransformation and Kinetics
1.6.1 Labelling .	4.9 Additional Remarks
1.6.2 Classification.	5 CHAPTER: TOXICITY.
1.6.3 Packaging	5.0 Toxicokinetics, Metabolism and Distribution
1.7 Use Pattern	5.1
1.7.1 Detailed Use Pattern	5.1.1 Acute Oral Toxicity*
1.7.2 Methods of Manufacture	5.1.2 Acute Inhalation Toxicity*
1.8 Regulatory Measures .	5.1.3 Acute Dermal Toxicity*
1.8.1 Occupational Exposure Limit Values	5.1.4 Acute Toxicity, other Routes*
1.8.2 Acceptable Residues Levels	5.2
1.8.3 Water Pollution .	5.2.1 Skin Irritation
1.8.4 Major Accident Hazards	5.2.2 Eye Irritation .
1.8.5 Air Pollution	5.3 Sensitization .
1.8.6 Listings e.g. Chemical Inventories .	5.4 Repeated Dose Toxicity*
1.9	5.5 Genetic Toxicity 'in Vitro'*
1.9.1 Degradation / Transformation Products .	5.6 Genetic Toxicity 'in Vivo' *
1.9.2 Components.	5.7 Carcinogenicity.
1.10 Source of Exposure.	5.8
1.11 Additional Remarks	5.8.1 Toxicity to Fertility*
1.12 Last Literature Search.	
1.13 Reviews	
2 CHAPTER: PHYSICO-CHEMICAL DATA.	

2.1 Melting Point * 2.2 Boiling Point * 2.3 Density. 2.3.1 Granulometry 2.4 Vapour Pressure* 2.5 Partition Coefficient* 2.6 2.6.1 Solubility in Different Media* 2.6.2 Surface Tension. 2.7 Flash Point 2.8 Auto Flammability . 2.9 Flammability. 2.10 Explosive Properties. 2.11 Oxidising Properties. 2.12 Dissociation Constant. 2.13 Viscosity 2.14 Additional Remarks 3 CHAPTER: ENVIRONMENTAL FATE AND PATHWAYS 3.1 3.1.1 Photodegradation* 3.1.2 Stability in Water* 3.1.3 Stability in Soil 3.2 3.2.1 Monitoring Data (Environment) 3.2.2 Field Studies 3.3 3.3.1 Transport between Environ. Compart* 3.3.2 Distribution 3.4 Mode of Degradation in Actual Use 3.5 Biodegradation* 3.6 BOD5, COD or BOD5/COD Ratio 3.7 Bioaccumulation. 3.8 Additional Remarks	5.8.2 Developmental Toxicity/Teratogenicity* 5.8.3 Toxicity to Reproduction, Other Studies. 5.9 Specific Investigations 5.10 Exposure Experience 5.11 Additional Remarks 6 CHAPTER: ANALYTICAL METHODS FOR DETECTION AND IDENTIFICATION. 6.1 Analytical Methods . 6.2 Detection and Identification 7 CHAPTER: EFFECTIVENESS AGAINST TARGET ORGANISMS & INTENDED USES. 7.1 Function 7.2 Effects on Organisms to be Controlled. 7.3 Organisms to be Protected 7.4 User. 7.5 Resistance. 8 CHAPTER: MEASURES NECESSARY TO PROTECT MAN, ANIMALS AND THE ENVIRONMENT. 8.1 Methods Handling and Storing. 8.2 Fire Guidance 8.3 Emergency Measures 8.4 Possib. of Rendering Subst. Harmless . 8.5 Waste Management 8.6 Side-effects Detection 8.7 Substance Registered as Dangerous for Ground Water 8.8 Reactivity towards Container Material. 9 INTERNAL CHAPTER: REFERENCES 10 CHAPTER: SUMMARY AND EVALUATION 10.1 End Point Summary. 10.2 Hazard Summary 10.3 Risk Assessmen
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* : ロバスタディー (主要試験) (OECD 2006d)

主要試験の要約であるロバスタサマリー (Robust Summary) は、IUCLID に入力したデータから、ロバスタスタディーのみを出力することによって作成できる (図 2)。IUCLID が導入される前は、Dossier とロバスタサマリーを別々の文書として作成し提出していたが、現在は IUCLID のエクスポートファイルを提出することで、ロバスタサマリーを作成する必要がなくなった。また、IUCLID のエクスポートファイルは各国間でのデータのやり取りの際に

も用いられている。

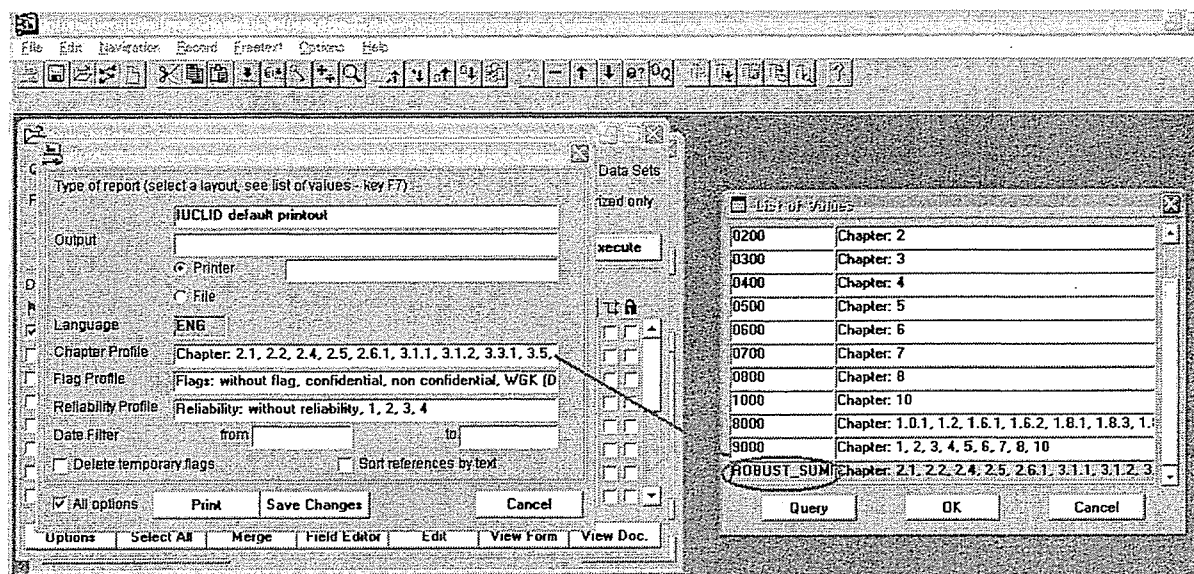


図 2. IUCLID で出力する項目の選択

SIAR は物理化学的性状、曝露情報、環境中での運命、生態毒性およびヒト健康影響に関する情報を文章としてまとめて作成される。SIAR の作成には原則的に信頼性 1 および 2 の情報を用いる。それぞれの項目毎におおよその内容を記載し、初期評価に重要な試験については試験方法および結果を簡潔に記載する。複数の試験がある場合には、表にまとめるなどして、全体を総合的に評価できるように工夫することも必要である。

SIAR の記述に基づいて、CAS 番号、化学物質の名称および構造式、物理化学的性状・曝露情報・生態毒性およびヒト健康影響を簡潔にまとめた評価要旨、勧告およびその根拠からなる全体として 2-3 ページ程度の SIAP を作成する。

SIDS 文書の記載方法については、HPV 点検マニュアル (Manual for Investigation of HPV Chemicals) (OECD, 2006d) に詳しく書かれているが、SIDS 文書の作成やピアレビュー等を通じて日頃感じている注意点を以下に記述する。HPV 点検マニュアルを良く読むこと、既存の文書を参考にして使える表現等の良い例をまねること、他人にわかりやすい表現を用いること、ワープロミスに気を付けること、要約を念入りに作成すること、他人のレビューを受けること、文献を念入りにチェックすること (特に、文献を引用した際の本文中での記載方法、References での記載方法を統一すること)、専門用語を「トキシコロジー用語辞典」(日本トキシコロジー学会、2003)、「実験動物の発生異常用語集 (日本語版1)」(堀本政夫ら、1998)、「毒性病理組織学」(日本毒性病理学会、2000) 等によりチェックすること、単位、略語を統一すること等について気配りをしながら文書作成を行うこと。どのような文書を作成するときにも当てはまることではあるが、「習うより慣れる」と云うように日頃から文章を書くことに慣れることが大事であり、読む側に理解し易い文書を作成することが肝要である。

5. 2. 初期評価文書の出版までの流れ

図 3 に初期評価会議 (SIAM: SIDS Initial Assessment Meeting) 前の初期評価文書に関する出版までの手順を示した。各国は初期評価文書を SIAM の約 3 ヶ月前までに OECD 事務局へ提出する。OECD 事務局では OECD ウェブサイトの Protection site に CDG (Computer

Discussion Group)を開設し、文書を掲載する。加盟各国および関連機関は、SIAM の約 1 ヶ月前までにそれぞれの初期評価文書に対するコメントを OECD 事務局に提出する。これらのコメントは CDG サイト上に掲載される。文書を作成した各国は、コメントに対する回答案と修正 SIAP を作成し、SIAM の約 2 週間前までに OECD 事務局に提出する。これらは CDG サイト上に掲載される。

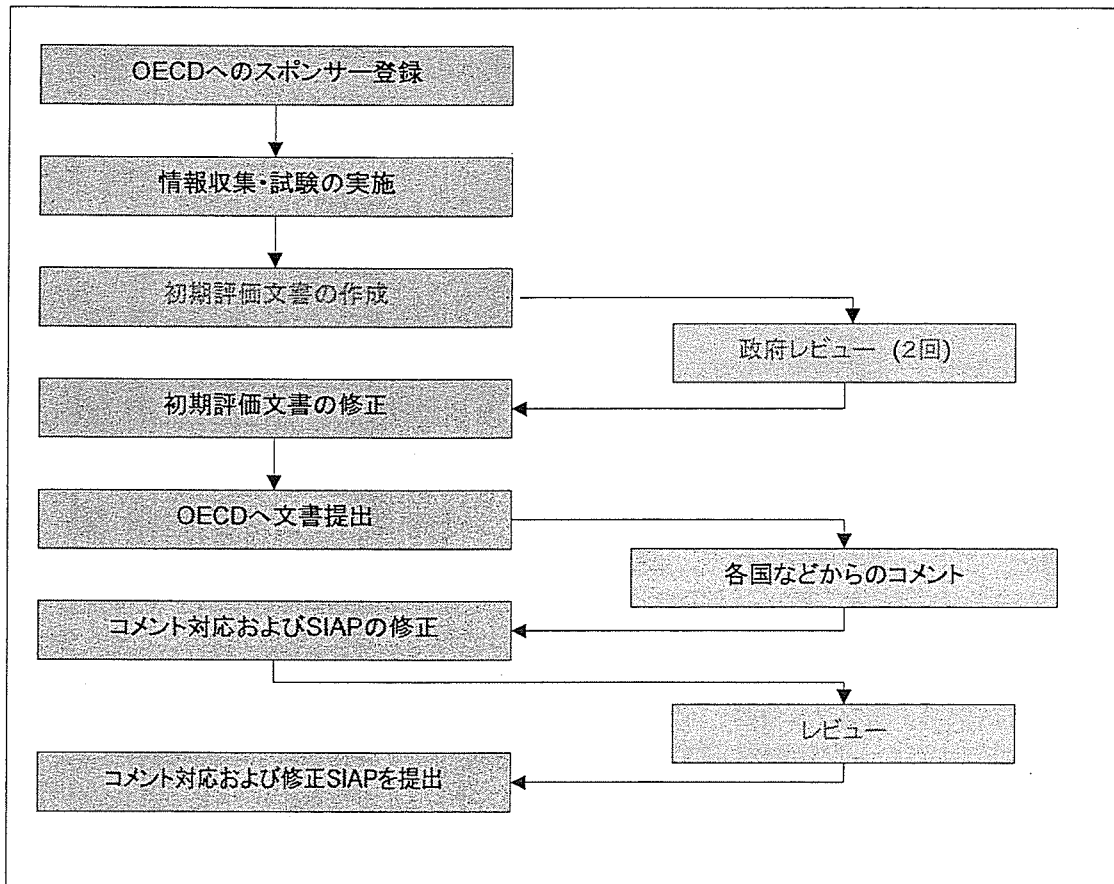


図 3. SIAM 前の初期評価文書の出版までの流れ

日本企業担当の ICCA イニシアティブの初期評価文書については、OECD 事務局への提出前に 2 回、コメント解答案および修正版 SIAP について 1 回の政府専門家によるレビューが行われている。SIAM の現場では、コメントに対する回答および修正版 SIAP について文書作成国が説明し、討議が行われ、合意に至れば SIAP の最終化が行われる。

図 4 に SIAM 後の初期評価文書に関する出版までの手順を示した。SIAM で合意にいたらなかった場合には、不合意の理由に従ってデータの追加等の対応が必要となる。合意にいたった場合には、SIAM 終了後 3 ヶ月をめぐりにコメント回答に従って修正した Dossier、SIAR および IUCLID のエクスポートファイルを OECD 事務局に提出する。このとき政府専門家による文書の点検が行われる。SIAM で合意された物質の評価文書については、最終的に OECD の合同会議(Joint Meeting)で承認されて公式なものとなる。これらの初期評価文書は OECD 事務局による編集上の修正ののち公式文書として公表される。現在、公式に出版されている文書は、SIAP、SIAR および Dossier の 3 種類の文書であり、国連環境計画 (UNEP) より印刷物または CD-ROM として発行されているほか、HPV データベースで公開されている。

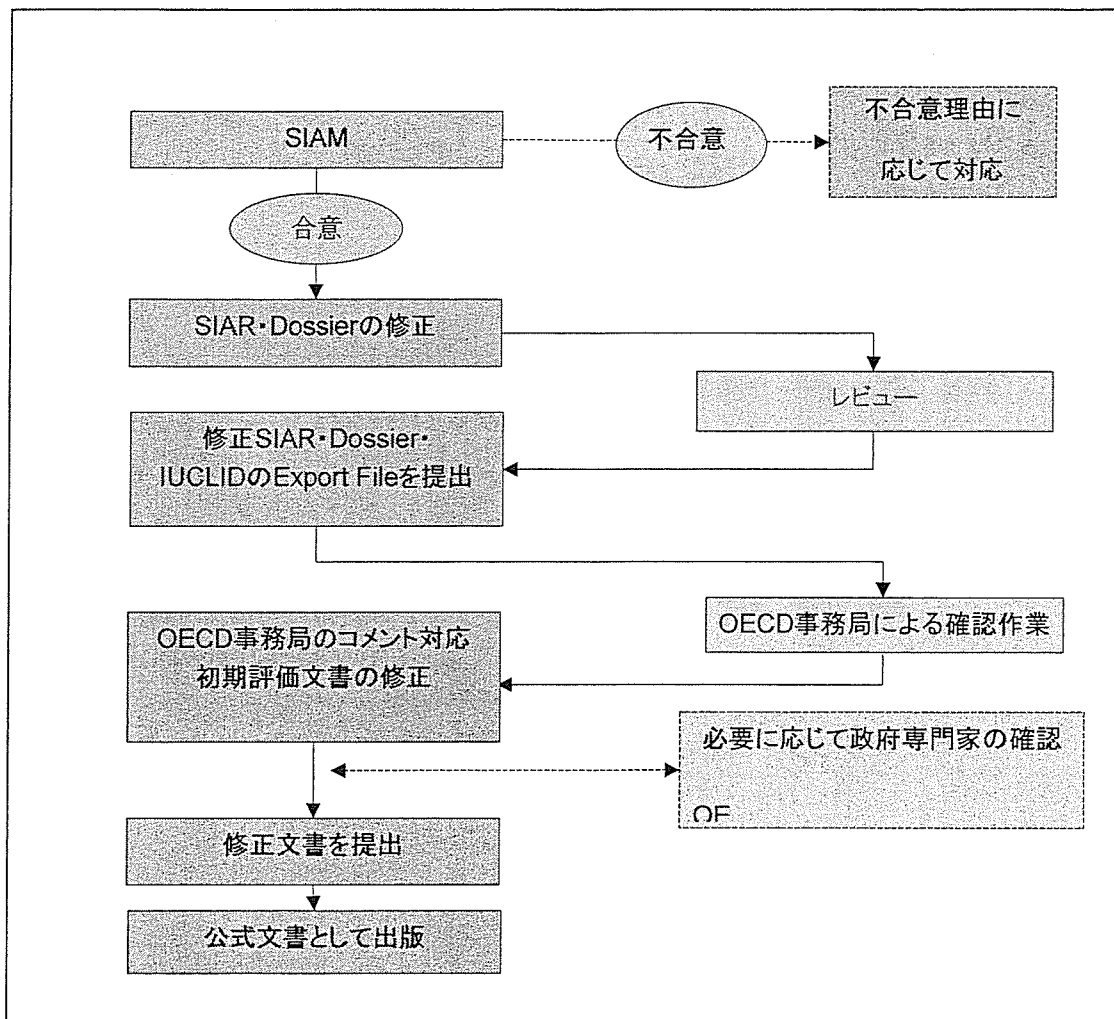


図4 SIAM後の初期評価文書の出版までの流れ

初期評価文書における勧告は、FW (The substance is a candidate for further work) または LP (The substance is currently of low priority for further work) のいずれかで示されている。FWは「今後も追加の調査研究作業が必要である」ということを意味し、LPは「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ということを意味しているが、状況によっては追加作業が必要となる可能性を含んでいる。

OECDのHPVプログラムでの安全性評価は、プログラムの効率化・加速化を目指して常に変革してきており、近年の傾向としては、類似する複数の化学物質をまとめて評価する「カテゴリー評価」が行われるようになってきている。第21回SIAMまでに計175物質についてのカテゴリー評価の合意が得られている。図5にOECD HPVプログラムにおけるカテゴリー評価された評価文書のカテゴリー構成物質数を示した。2から5物質で構成したカテゴリー評価文書が圧倒的に多く、6物質以上の構成によるカテゴリー評価文書の数は激減している。これらのことは多くの物質を構成物質とした場合にはカテゴリーとしての評価または初期評価文書の作成が困難であることを示しているが、カテゴリー評価はOECD HPVプログラムの加速化に貢献するものであり、今後なお一層のカテゴリー評価の促進が望まれる。

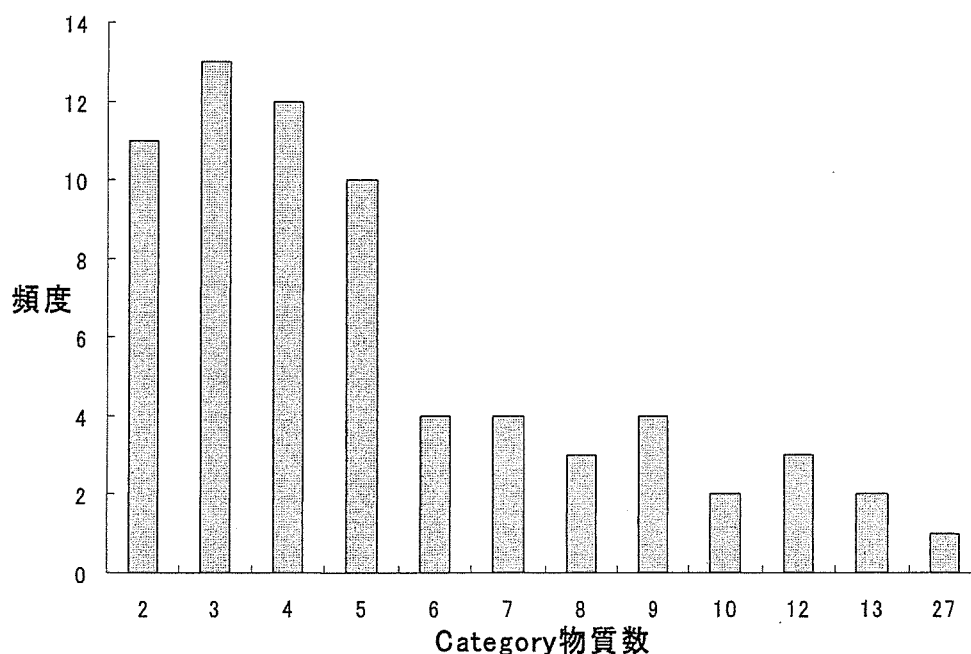


図5 OECD カテゴリー構成物質数
(経済産業省 2006b)

おわりに

OECDの化学物質対策の特徴は、1) 適正な試験結果を確保するために共通の試験法 (OECD Test Guideline) の設定および改訂を継続的に行うこと、2) 試験結果の信頼性を確保するために共通のGLPを実施すること、3) 原案は担当国が作成し、提出するが、合意された結果はOECDとしての評価となり加盟国は評価に基づいて規制等を行う、等であり、このような方針に沿って化学物質の安全性点検が行われている。ヒト健康保護と地球環境保全は、近年益々重要度が高まっている各国共通の優先課題であり、既存化学物質に係わる安全性確保のための点検作業を国際的な枠組みで実施すること、さらには、行政機関と産業界とが協力して化学物質の安全対策を推進することに重要な意義がある。日本は厚生労働省、環境省、経済産業省および(社)日本化学工業協会が協力して高生産量化学物質点検プログラムに参画している。最近では、各国とも工業界が中心となって文書作成が行われるようになってきており、我が国のように評価文書を政府自体が作成して毎回のSIAMに提出している国は少なくなっている。日本は今までに、米国に次いで多くの初期評価文書を提出し、また日本/ICCAとしても活動している。我が国は化学物質の重要な生産国、利用および輸出国であり、日本の化学産業の生産額(日本の製造業の総算出額の10%)は世界の12%を占めており、一人当たりの需要量はOECD加盟国中最も多い(厚生労働省、2002)。化学産業界は化学物質の安全性を確保する責任もあり、今後ともより一層の日本/ICCAの自主的かつ積極的な高生産量化学物質点検プログラムへの貢献が期待される。

日本政府担当の文書の作成および各国からのコメント対応、ICCA作成文書のピアレビュー、加盟国作成文書に対するコメント作成および会議出席については(独)国立環境研究所環境リスク研究センター 菅谷芳雄(生態毒性)、(財)化学物質評価研究機構 川原和三(物理化学

的性状および環境中運命)、(独)産業医学総合研究所 菅野誠一郎(曝露情報)、国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室 松本真理子、江馬 眞(ヒト健康影響および全体の取りまとめ)の各専門家が協力し合っている。毎年2回のSIAMのための厳しいスケジュール、地味で報われることの少ない業務にもかかわらず、各分野の専門家の献身的な協力により OECD HPV プログラムの活動が実施されている。また、本プログラムは厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室、同労働基準局衛生部化学物質対策課化学物質評価室、経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省総合環境政策局環境保健部環境安全課環境リスク評価室の OECD HPV プログラム担当者、ICCA イニシアティブの取りまとめを行っている(社)日本化学工業協会化学品管理部 菅原尚司部長、また、ヒト健康影響の遺伝毒性部分のレビューを担当している国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部 林 真部長等の協力により支えられている。化学物質に係わる安全性確保はより良い生活環境、より良い地球環境を確保するためには欠くことのできない課題であり、化学物質の安全性確保および国際貢献に重要な意義を持つ OECD HPV プログラムが少しでも理解され、また本プログラムが進展するよう期待したい。

参照資料：

- ・ 江馬 眞、巻頭言：OECD の化学物質対策への関わり、国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター リスクセンター四季報、13 (2), 1 (2005a).
- ・ 江馬 眞、OECD における化学物質対策—高生産量化学物質の安全性点検について、国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター リスクセンター四季報、13 (2), 2-3 (2005b).
- ・ 外務省：外交政策、経済、経済協力開発機構(OECD) (2006) <http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/oecd/index.html>
- ・ 長谷川隆一、中館正弘、黒川雄二：OECD 化学物質対策の動向、J. Toxicol. Sci., 24, app. 11-19 (1999).
- ・ 長谷川隆一、小泉睦子、広瀬明彦、菅原尚司、黒川雄二：OECD 化学物質対策の動向(第4報)、J. Toxicol. Sci., 26, app. 35-41 (2001).
- ・ 堀本政夫、有行史男、大導寺俊平、藤井登志之、福西克弘、花田 哲、池田 直、石井浩之、井上立生、岩瀬隆之、松浦正男、松澤利明、西 直樹、大窪康貫、三分一厚司、関谷公範、谷 泉乃、谷口英巳、横本泰樹、吉田順一、高橋道人、安田峯生、実験動物の発生異常用語集(日本語版1)、Congenital Anomalies, 38, 153-237.
- ・ 環境省：平成16年度版「化学物質と環境」化学物質対策の国際的動向 (2005)
- ・ 環境省：OECD の環境保健安全プログラム(日本語訳) (2006) http://www.env.go.jp/chemi/oecd_programme/oecd_programme.pdf

- ・ 経済産業省：多国間・地域間、OECD(経済協力開発機構)、OECD とは？ (2006a)
http://www.meti.go.jp/policy/trade_policy/oecd/html/index.html
- ・ 経済産業省：化学物質の安全性確保対策「Japan チャレンジプログラム」について (2006b)
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/03kanri/g_top.htm
- ・ Klimisch H-J, Andreae M, Tillmann U. A systemic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regul Toxicol Pharmacol, 25, 1-5 (1997).
- ・ 厚生労働省：第3回厚生科学審議会化学物質制度改正検討部会 化学物質審査規制制度の見直しに関する専門委員会、第10回産業構造審議会化学・バイオ部会化学物質管理企画小委員会および第3回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査規制制度小委員会合同会合 資料4-2-(1) OECDにおける新規化学物質の審査・規制に係る理事会決定等 (2002) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/12/s1205-3e.html>
- ・ 厚生労働省、経済産業省、環境省：既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム政府主催説明会資料 (2005) <http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/kashin/challenge/challenge.html>
- ・ 松本真理子、高橋美加、平田睦子、広瀬明彦、鎌田栄一、長谷川隆一、江馬 眞：OECD 高生産量化学物質点検プログラム—第18回初期評価会議までの概要、化学生物総合管理、2, 104-134 (2006).
- ・ 日本トキシコロジー学会編集、「トキシコロジー用語事典」、じほう、東京 (2003)
- ・ 日本毒性病理学会編、「毒性病理組織学」、日本毒性病理学会、名古屋 (2000)
- ・ 西原 力：大阪大学新世紀セミナー、環境と化学物質—化学物質とうまく付き合うには、大阪大学出版 (2001)
- ・ OECD: OECD Integrated HPV Database (2006a) <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>
- ・ OECD: Description of OECD Work on Investigation of High Production Volume Chemicals (2006b) http://www.oecd.org/document/21/0,2340,en_2649_34379_1939669_1_1_1_1,00.html
- ・ OECD: Overall status of sponsored chemicals in the OECD HPV Chemicals Programme (as of 30th March 2006) SIAM 22 Room Document 1 (2006c)
- ・ OECD: Manual for Investigation of HPV Chemicals (2006d)
http://www.oecd.org/document/7/0,2340,en_2649_34379_1947463_1_1_1_1,00.html
- ・ OECD 東京センター：OECD 概要 (2006)
<http://www.oecdtokyo.org/outline/about01.html>
- ・ 佐々木 良：化学品規制：EUの新規制案をめぐる動向を中心として、レファレンス、15-40 (2003)

- ・ 菅原尚司、化学工業界の OECD 化学品プログラム等への対応状況—HPV プログラム、PTRT での産業界の貢献、国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター リスクセンター—四季報、13 (2), 9-11 (2005).

付表. SIAM の概要および討議内容等に関する論文

- 長谷川隆一、鎌田栄一、広瀬明彦、菅野誠一郎、福岡康之臣、高月峰夫、中館正弘、黒川雄二：OECD 化学物質対策の動向（第 2 報）、J. Toxicol. Sci., 24, app. 85-92 (1999).
- 長谷川隆一、小泉睦子、鎌田栄一、広瀬明彦、菅野誠一郎、高月峰夫、黒川雄二：OECD 化学物質対策の動向（第 3 報）、J. Toxicol. Sci., 25, app. 83-96 (2000).
- 長谷川隆一、小泉睦子、広瀬明彦、菅原尚司、黒川雄二：OECD 化学物質対策の動向（第 4 報）、J. Toxicol. Sci., 26, app. 35-41 (2001).
- 高橋美加、平田睦子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、長谷川隆一、江馬 眞：OECD 化学物質対策の動向（第 5 報）—第 1 2 回および第 1 3 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2001 年）、国立医薬品食品衛生研究所報告、112, 37-42 (2004).
- 高橋美加、平田睦子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、長谷川隆一、江馬 眞：OECD 化学物質対策の動向（第 6 報）—第 14 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2002 年パリ）、化学生物総合管理、1, 46-55 (2005).
- 松本真理子、田中里依、川原和三、菅谷芳雄、江馬 眞：OECD 高生産量化学物質点検プログラム—第 1 9 回初期評価会議概要、化学生物総合管理、1, 280-287 (2005).
- 高橋美加、平田睦子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、長谷川隆一、江馬 眞：OECD 化学物質対策の動向（第 7 報）—第 15 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2002 年ボストン）、国立医薬品食品衛生研究所報告、123, 46-52 (2005).
- 松本真理子、鈴木理子、川原和三、菅谷芳雄、江馬 眞：OECD 高生産量化学物質点検プログラム—第 2 0 回初期評価会議概要、化学生物総合管理、1, 445-453 (2005).
- 高橋美加、松本真理子、川原和三、菅野誠一郎、菅谷芳雄、広瀬明彦、鎌田栄一、江馬 眞：OECD 化学物質対策の動向（第 8 報）—第 16 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2003 年パリ）、化学生物総合管理、2, 147-162 (2006).
- 松本真理子、川原和三、菅谷芳雄、江馬 眞、OECD 高生産量化学物質点検プログラム：第 21 回初期評価会議概要、化学生物総合管理、2, 135-146 (2006).
- 高橋美加、松本真理子、川原和三、菅野誠一郎、菅谷芳雄、広瀬明彦、鎌田栄一、江馬 眞、OECD 化学物質対策の動向（第 9 報）—第 17 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2003 年アローナ）、化学生物総合管理、2, 163-175 (2006).
- 高橋美加、松本真理子、川原和三、菅野誠一郎、菅谷芳雄、広瀬明彦、鎌田栄一、江馬 眞、OECD 化学物質対策の動向（第 10 報）—第 18 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2004 年パリ）、化学生物総合管理、投稿中。

高橋美加、松本真理子、川原和三、菅野誠一郎、菅谷芳雄、広瀬明彦、鎌田栄一、江馬 眞、
OECD 化学物質対策の動向（第 11 報）－第 19 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議
（2004 年ベルリン）、国立医薬品食品衛生研究所報告、投稿中。

産科と婦人科 別刷

Vol. 74 No. 3 (2007年3月1日発行)

発行所 株式会社 診断と治療社

特集 妊娠とくすり

7. 生殖発生毒性試験の役割

江馬 眞

国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室

Key Words/生殖発生毒性, 催奇形性, 動物実験



サリドマイド事件を契機として、各国における薬事制度の見直し、強化がはかられ、実験動物を用いた生殖発生毒性試験に関する資料の提出が新有効成分、新投与経路の承認申請時に必要となっている。本稿では医薬品によるヒトにおける生殖発生障害の例と動物実験との関わりについて述べ、実験動物を用いた生殖発生毒性試験の特徴および試験結果を評価する際の留意点について概説した。

生殖発生毒性試験

生殖 (Reproduction) とは、種を存続させるための生物学的過程をいい、生殖毒性 (reproductive toxicity) には、成熟動物の生殖能に対する有害作用と子孫における発生毒性 (developmental toxicity) が含まれる。生殖能に対する有害影響とは、雌雄の生殖器や内分泌系の変化に起因する有害影響 (春期発動, 配偶子形成・輸送, 生殖周期, 性行動, 繁殖, 分娩, 生殖系の統合性に依存するそのほかの機能に対する影響等) であり、発生毒性とは、親の妊娠前から児の性成熟までの曝露による正常な発生の障害 (死亡, 形態異常, 成長の変化, 機能障害) を

指す¹⁾。すなわち、生殖毒性は親の世代を中心にとらえたときの環境要因による不妊や次世代の発生障害を指し、次世代を中心にとらえた発生毒性とほぼ同義である。生殖発生毒性試験の目的は、哺乳類の生殖発生に対するあらゆる影響を明らかにすることである²⁾。薬物の即時のおよび遅発的影響を検出するために、親の世代の受精から次世代の受精までの完全な生殖周期 (図1) に薬物を投与して、その間の観察を行う。新薬の申請時に必要とされている生殖発生毒性試験のうち、着床から硬口蓋閉鎖までの期間中の雌動物に投与を行う「胚・胎児発生に関する試験」、いわゆる催奇形性試験は、最も重要視されており、2種の動物を用いた試験が課せられている。動物の生殖発生の特定の段階に

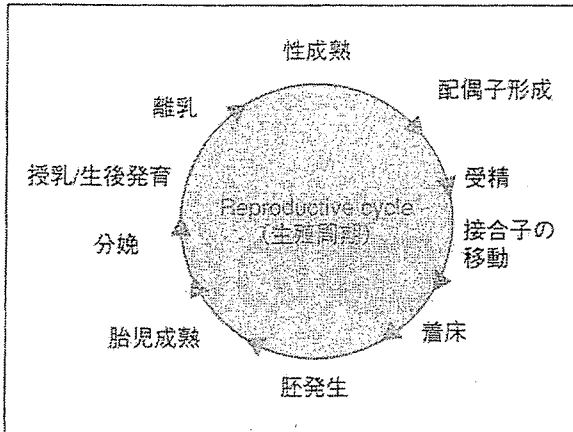


図1 生殖周期

生殖発生毒性試験においては、成熟動物および受精から性成熟までの発生の全過程にわたって薬物に曝露し、薬物の即時のおよび遅発的な影響を検出するため、完全な生殖周期、すなわち、一世代での受精から次の世代での受精までの観察を継続して行う。

被験物質を投与してその影響を観察することにより、どの生殖発生段階に障害を生じるかを明確にすることができる。このような試験方法は、大半の医薬品では亜急性的な服用が想定されることから、ヒトでの曝露状況をよく反映している。長期間曝露が想定される医薬品では、1世代または2世代試験が有用である。生殖発生毒性試験で得られた結果を、ヒトにおける生殖発生への危険性が他の毒性試験の結果から予見される危険性の程度と比較検討する。

生殖発生障害にかかわる出来事

生殖発生障害に関する主な出来事を表1に示

表1 生殖発生に関わる主な出来事

1744年	ヒドラの切断による多頭体
1870年	キノーネによるヒト児の難聴
1902年	妊娠モルモットへのブドウ球菌投与による児の白内障
1905年	妊娠ウサギへのX線処置による児の眼異常
1907年	妊娠ウサギへのコリン投与による実験（最初の化学物質の催奇形実験）
1911年	妊娠ウサギへのナフタリン投与による児の白内障等の眼異常
1913年	東北医専眼科教授小玉龍蔵、わが国最初の催奇形実験
1933年	ビタミンA欠乏食によるブタ児の無眼（近代実験奇形学のはじまり）
1941年	ヒト先天性風疹症候群
1950年	ストレプトマイシンによるヒト児の難聴
1952年	ヒト胎児性水俣病、アミノプテリンによるヒト胎児の髄膜脳瘤
1953年	男性ホルモンによるヒト女児の偽半陰陽
1956年	ベンデクチン発売開始
1957年	サリドマイド発売（鎮静薬「コンテルガン」西独グリュネンター社）
1961年	サリドマイド事件（米FDAフランス・ケルシー承認与えず）
1963年	「胎児に及ぼす影響に関する動物試験法」厚生省薬務局長通知（わが国の最初の試験法ガイドライン）
1967年	「医薬品の製造承認等の基本方針」厚生省薬務局長通知（急性、亜急性、慢性、胎児及びその他の特殊毒性データの要求）
1968年	カネミ油症「コーラベビー」
1971年	ジエチルstilbestrol（DES）服用の母親から生まれた女児の腫がん
1982年	「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」（GLP）制定
1983年	ベンデクチン発売中止
1983年	イソトレチノイン（13-cis-retinoic acid）によるヒト児の小耳
1992年	ヒト精子の減少をスキヤケベックが報告
1997年	薬審第316号「医薬品の生殖発生毒性に係わるガイドライン改定について」
2000年	薬審第1834号「医薬品の生殖発生毒性についてのガイドラインの改定について」：本ガイドラインの一部改訂

した。ヒトに関しては、1870年に小児の難聴とキニーネ (Quinine) の妊娠中の摂取との関係を疑った報告があり、その後、先天性風疹症候群、ストレプトマイシンによる難聴、胎児性水俣病、男性ホルモンによる女児の偽半陰陽、サリドマイド (Thalidomide) 事件、カネミ油症、ジエチルスチルベストロール (DES: Diethylstilbestrol) による女児の陰癌、イソトレチノイン (Isotretinoin) による小耳などが報告されているが、なかでも特筆すべきはサリドマイド事件である。1954年に西ドイツのグリュネンタール社においてサリドマイドが合成され、1957年10月にコンテルガン®という商品名で、睡眠薬、精神安定薬として発売され始め、世界の46カ国で発売された。睡眠薬としては即効性、持ち越し作用がなく、致死的作用もなく、当時の西ドイツおよび諸外国で大衆薬として広く使われた³⁾。その後、サリドマイドを妊娠初期に服用した妊婦の出産児が先天異常を有することが報告され、1961年頃からサリドマイド禍として認識され始めた。このサリドマイド事件を契機として、医薬品の催奇形作用が問題視され、各国における薬事制度の見直し、強化がはかられた。わが国では1963年4月に「医薬品の胎児に及ぼす影響に関する動物試験法」が厚生省薬務局長から通知された。この通知はわが国で最初の具体的な毒性試験ガイドラインであり、2種類の動物を用いて行う器官形成期投与試験が示された。その後、何回かの改正を経て、現行の生殖発生毒性試験法が2000年12月に医薬審第1834号²⁾として通知され、このガイドラインにしたがって新薬の承認申請のための生殖発生毒性試験が行われている。医薬品の承認申請には、医薬品の品質、有効性、安全性を評価するために、規格および試験方法、安定性、毒性、薬理作用、吸収・分布・代謝・排泄、臨床試験についての資料の提出が求められている。申請内容に応じて必要な資料が定められており、生殖発

生毒性に関する資料の提出は新有効成分、新投与経路の承認申請時に必要とされている⁴⁾。

医薬品によるヒトにおける発生障害と動物実験との関わりの例

1. サリドマイド (Thalidomide)

サリドマイドに関しては、動物実験で催奇形性が証明される前に不幸にもヒトでの薬害が起こってしまった。サリドマイド禍当時の世界中のどこの国においても、医薬品や化学物質について発生中の生物に対する影響に関する試験は要求されておらず、食物中の重要な化学物質または生殖器官に選択的な反応を示すと推定される化学物質についてのみ生殖毒性試験が推奨されていたにすぎなかった。これらの生殖毒性試験では、数世代にわたって妊娠率、出生児数、児の成長などについて重点的に調べられていたが、胎児についての検査は十分に行われていなかった。したがって、当時の試験枠組みではサリドマイド禍は避けられなかったのかもしれない⁵⁾。サリドマイドの催奇形性に対して、ラットおよびマウスはほとんど感受性を示さず (胚死亡は惹起されるとする報告はある)、ハムスター、ブタ、ネコ、イヌ、フェレット、アルマジロおよびニワトリでは感受性を示すが、特異的な奇形は惹起されない⁶⁾。ウサギおよび非ヒト霊長目では感受性を示し、特異的な奇形が惹起される。ウサギでは胎児致死作用が強く発現するような高用量でのみ四肢奇形およびその他の奇形が認められるが、奇形発現率は低く、系統間で感受性に差がある。9種中8種の非ヒト霊長目でヒトと同様の用量および感受期の投与により、特徴的な四肢奇形が観察されている⁶⁾。非ヒト霊長目または最も鋭敏な系統のウサギを催奇形性スクリーニング試験に汎用することは現実的には困難である。Kalter (2003)⁶⁾は、あ

る種の薬物が実験動物において先天奇形を惹起することはサリドマイド禍以前から知らされていたが、現在の生殖発生毒性試験の知識と技術をもってしても、サリドマイドのヒトにおける催奇形性をおそらく予見できなかっただろうと述べている。

2. ベンデクチン (Bendectin)

ベンデクチン (抗ヒスタミン剤のドキシラミン、抗痙攣剤のジサイクロミン、ビタミン B₆ の合剤) は鎮吐薬として 1956 年から米国のメレル・ダウ社から発売開始され、米国の 25% の妊婦が服用したと見積もられている⁹⁾。本薬服用の女性が奇形児を出産したという訴えが起き、ベンデクチンの催奇形性作用についての大衆キャンペーンが行われた¹⁰⁾。FDA でも、本薬が催奇形性の原因とはしなかったにもかかわらず、その後ベンデクチンの売り上げ収入よりも裁判費用が多くなったことから、1983 年にメレル・ダウ社は販売を中止した⁹⁾。ラット、ウサギおよび非ヒト霊長目を用いて、大量投与を行った実験でも、ヒトにおける催奇形性を支持する結果は得られていない¹⁰⁾。

3. アンドロゲン (Androgens)

モルモット、ラット、マウス、ハムスター、ハリネズミ、フクロネズミ、モグラ、ウサギウシ、ヒツジおよび非ヒト霊長目において雌胎児に雄性化を引き起こすことが、1936～1950 年にすでに報告されていた。その後の 1953 年、ヒトにおいて、乳癌の妊婦への Methylandrostenediol 投与による女兒の外生殖器異常が報告された¹¹⁾。

4. プロゲステロン類

Ethisterone についてはウサギの雌胎児の雄性化を引き起こすことが 1942 年に報告されていた。しかし、臨床家や発生学研究者の注意を引かず、切迫流産のために妊娠初期に黄体ホルモン剤を投与された女性から女兒仮性半陰陽児が生まれた¹²⁾。

5. 抗痙攣薬

抗痙攣薬については動物実験で奇形胎児の発現などの発生毒性試験結果が先に報告された。その後、ヒトにおける抗痙攣薬の発生障害に関する情報収集が行われた⁸⁾。

6. ビタミン A 類

ビタミン A の催奇形性については 1953 年にすでに報告されており、また、ビタミン A 類似体の Isotretinoin やレチノイン酸類似体の Etretinate については動物実験で催奇形性が認められていた。しかしながら、有用性のために医薬品として承認された後にヒトにおける発生障害の報告がなされた¹³⁾。

ヒトにおいて発生毒性が報告されている医薬品

商業上および公衆衛生上重要であること、ヒトおよび動物における良質なデータが得られること、成長遅延、死亡、奇形、機能障害のいずれかの発生毒性を示すことを基準に Schardein と Macina (2006)¹⁴⁾ が選定した 50 の化学物質のうちの 42 種の医薬品について、ヒトおよび実験動物で発生毒性が報告された年を表 2 に示した。ヒトにおいて、催奇形作用の報告があるものは 40 (95%)、致死作用の報告があるものは 24 (57%)、機能障害の報告があるものは 21 (50%)、成長遅延の報告があるものは 16 (38%) であった。ヒトで成長遅延、死亡、奇形および機能障害のすべての発生障害の型を示すと報告されているのは、抗腫瘍薬 (Aminopterin, Cyclophosphamide, Methotrexate)、抗痙攣薬 (Paramethadione)、ACE インヒビター (Captopril)、抗甲状腺剤 (Methimazole)、抗凝固剤 (Warfarin)、平滑筋収縮薬 (Ergotamine) の 8 医薬品 (19%) であり、これらは最も強い発生毒性物質と考えられる。ヒトで成長遅延、死亡、

表2 ヒトで発生毒性が報告されている医薬品のヒトおよび動物での発生障害の報告年

薬物名	ヒトにおける発生毒性(報告年)	動物における発生毒性(報告年)
抗腫瘍薬		
Aminopterin	脳/口蓋口蓋奇形、死亡(1952)	マウス胚死亡(1950)、ラット奇形(1954)
Busulfan	口蓋/眼/生殖系/卵巣奇形、成長遅延、死亡(1950)	ラット卵巣性不妊(1964)、マウス奇形(1966)
Chlorambucil	死亡(1962)、腎臓/尿管奇形(1963)	マウス四肢/中枢神経系奇形、口蓋裂(1956)
Cyclophosphamide	指趾/口蓋/鼻奇形、皮膚異常(1964)	ラット奇形、成長遅延、胚致死(1962)
Methotrexate	頭蓋/指趾/耳/顔面/肋骨奇形(1968)	ラット四肢/指奇形、口蓋裂(1967)
Cytarabine	死亡(1978)、骨/指趾/耳奇形(1980)	ラット四肢/指趾/尾奇形、口蓋裂、死亡(1968)
Mechlorethamine	死亡(1962)、骨/指趾/耳奇形(1974)	ラット奇形、成長遅延、胚致死(1948)
ビタミンA類		
Vitamin A	尿管奇形(1965)	ラット頭顔面/脳奇形(1953)
Isotretinoin	耳奇形(1983)	ウサギ奇形(1962)
Etretinate	骨格/脳奇形(1984)	ウサギ催奇形性(1981)
Tretinoin	脳奇形(1991)	マウス顔面/四肢/神経系/心臓奇形(1967)
Acitretin	死亡(1994)	ウサギ/マウス/ラット四肢奇形(1985)
抗瘧薬		
Phenytoin	奇形(1954)	マウス奇形(1966)
Phenobarbital	奇形(1954)	マウス口蓋裂(1977)
Paramethadione	口蓋/口蓋/脊椎/尿管/脳/心臓/血管系奇形、死亡(1970)	ラット胎児死亡、成長遅延、骨格変異(1976)
Primidone	顔面異常、成長遅延(1973)	マウス口蓋裂(1975)
Carbamazepine	中産児における奇形(1979)	マウス中枢神経系奇形(1977)
Valproic acid	顔面/脳/心臓/骨格奇形、成長遅延(1980)	マウス奇形(1971)
合成ステロイドホルモン剤		
Ethisterone	女児雄性化(1955)	ウサギ雄胎児の雄性化(1942)
Methyltestosterone	女児雄性化(1957)	ウサギ雄胎児の雄性化(1947)
Norethindrone	女児雄性化(1959)	マウス雄胎児の雄性化(1972)
Medroxyprogesterone	女児雄性化(1963)	ラット雄胎児の雄性化(1960)
Danazol	死亡(1978)、雄性化(1981)	ラット/ウサギで発生毒性(Physicians' Desk Reference, 2002)
抗生物質		
Streptomycin	難聴(1950)	マウス顕微鏡的脳の変化(1963)、マウス内耳障害(1985)
Tetracycline	歯/骨灰褐色化(1961)	ラット胎児骨石灰化、コラーゲン生合成(1968)
Trimethoprim	心血管系/口蓋/尿管奇形(2000)	ラット催奇形性(1969)
解毒剤		
Penicillamine	消化管/血管系/骨奇形、皮膚異常、死亡(1971)	ラット奇形、成長遅延、胚致死(1972)
Methylene Blue	腸管異常(1990)	マウス奇形、胚致死(2000)
その他		
Quinine	耳障害(1939)	ウサギ耳神経障害(1938)
Propylthiouracil	甲状腺障害(1946)	モルモット甲状腺障害(1946)
Thalidomide	アザラシ肢症(1959)	ウサギ四肢奇形、胚致死(1963)、サル四肢奇形(1964)
Disulfiram	四肢奇形、死亡(1965)	ラット胚致死(1974)
Warfarin	眼奇形、機能障害(1966)	マウス口蓋裂、出血、胎児死亡(1971)
Methimazole	四肢奇形、成長遅延(1966)	ラット生体行動変化(1982)
Diethylstilbestrol	陰嚢がん(1970)	ラット間性(1940)
Ergotamine	心臓奇形、死亡(1971)	ラット/マウス低胎児体重、骨化遅延(1973)
Propranolol	子宮内成長遅延(1974)	ラット出生児数減少、出生児低成長(1985)
Captopril	腎臓/頭蓋/四肢奇形(1981)	ウサギ/ヒツジ死産(1980)
Misoprostol	頭蓋奇形(1991)	ラット着床障害(妊娠0~7日に膈内投与)(1982)
Pseudoephedrine	腹壁破裂(1992)	ラット低胎児体重/骨化遅延(1989)
Fluconazole	頭蓋/口蓋/骨格奇形(1992)	ラット口蓋裂、頭顔面骨化異常、胚致死、ウサギ流産(unpublished data)
Valsartan	頭蓋/顔面/腎臓/指趾奇形(2001)	ウサギ/マウス/ラット胚致死、成長遅延(unpublished data)

奇形、機能障害のうちの3つの型の発生障害を惹起すると報告されているのは13(31%)、2つの型の発生障害を惹起すると報告されているのは9(21%)、1つの型の発生障害を惹起すると報告されているのは12(29%)であった。ヒトでは成長遅延の報告はあまり多くはないが、胎児の成長遅延は実験動物においては最も鋭敏で、

最も検出しやすい発生毒性指標であり、母体および胎児の両者に対する毒性影響によって起こりうる。ヒトにおける子宮内成長遅延は3~10%の頻度で起こり、これらの児の死亡率は正常児の3倍高く、自然流産の20%程度が重篤な成長遅延を有しているとの報告もある²⁾。また、周産期死亡、先天奇形、神経学的機能障害との