

ヒトの発生毒性因子検索と動物実験

研究協力者 谷 村 孝
(近畿大学医学部第1解剖学教室)

はじめに

肉眼形態的発生異常である先天奇形を中心とする先天異常の研究材料はヒトが最も豊富であり、またわれわれの究極の目的はヒトの先天異常の予防にある。それにもかかわらず、先天異常研究における動物実験の意義は大きい。ここでは、動物実験とヒトの発生毒性因子早期検索体制としてのモニタリングとのかかわりを中心に論じる。なお、ここで発生毒性とは催奇形性を拡大した概念である¹⁾。催奇形性と限定して用いる場合には、妊娠中の投与による環境因子の次世代への形態的および機能的発生異常をさす。

1. 先天異常研究に何故動物実験が必要か

第1には、倫理上の問題などによりヒトにおける調査には限界があり、先天異常の把握がむずかしいことがあげられる。

第2には、ヒトは異質的な集団であり、またヒトの環境は多様であり多くの制御しにくい因子が存在しており、詳細な分析的研究が困難である。したがって実験条件を制御して単純化し、またあらゆる実験条件下で試験を行ないうる実験動物における成績が、ヒトの奇形の研究に重要なものとなっている。

第3には、ヒトの寿命は長く、子孫の数もきわめて少ないが、実験動物では生殖期間の短い、世代の交代のはやい、一腹仔数の大きい、しかも飼育が簡単な動物種を選ぶことができ、先天異常の発生の原理を広く深く探究することができる。

表 1 先天異常研究のための動物実験の領域

頻 度	野生動物, 半野生動物, 家畜, 実験動物
成 因	遺 伝……………ミュータント 多因子遺伝……………自然発生異常
環 境	新規要因……………予防的処置 ヒトで発生毒性が疑われたもの……………是認または否定
発生機序と発生過程	比較研究, 薬動学的研究 (確認, 予防, 治療などのため)

2. 動物実験の研究領域

動物における先天異常研究の領域を表1に示した。先天異常頻度の調査、成因とくに発生毒性因子の判定、発生過程と作用機序の研究などに大分される。

3. 先天異常の頻度の研究

野生動物では繁殖数の減少という面で環境因子の関与の疑いを提起することがあるが、母数の把握が困難である。家畜²⁾は、広く野外で飼育され種々環境因子に曝露されるとともに、一方、実験室内で発生毒性実験を行いうるという、野性動物と実験動物の2面性、中間的な意義がある。ただし、最近では家畜も工場内生産に近い繁殖がなされ、先天異常は早く人工淘汰され、調査が困難な状況となっている。実験動物は人為的によく制御された条件下で飼育され、外からの環境要因により先天異常の頻度があまり変化しないよう管理されている。しかし、無処置あるいは溶媒対照群での先天異常の頻度が常に調査され、発生毒性試験の評価において背景データとして極めて重要視されている。また、野生動物を餌づけすることがかなりなされるようになったが、これら半野生動物においては、人間と関連の深い環境下に生存して、また観察がより綿密になされうるなどの点が注目される。これら動物での先天異常の頻度の上昇の観察から、それにかかわる環境因子の検索が行なわれた例について考察する。

a. ヒツジの単眼とサイクロパミン

1950年代に米国アイダホ州でヒツジの放牧で、単眼が数%にも見出され、種々の調査の結果、牧草の *Veratrum californicum* (ユリ科シュロソウ属、ばけいそうの仲間) が疑われた。そこでその草を妊娠ヒツジに投与する試験が行なわれ、単眼の誘発が確認された。ついで、その草からサイクロパミン (cycloamine, 単眼をきたすアミンの意味) というアルカロイドが分離され、これはヒツジ、ウサギなどで催奇形性が確認された。すなわち、野外調査から原因物質の確認まで年月を要したが、その過程はヒトのモニタリングに有益な示唆を与えるものである。

b. ニホンザルの四肢奇形

ニホンザル (*Macaca fuscata*) は、わが国のみにも生息する旧世界ザルマカク属のサルである。1955年頃よりいわゆる餌づけ群で四肢奇形が注目され始め、1970年には観察した餌づけ19群での出生総数466例中42例9.0%にも見に奇形が認められた。その後奇形児の頻度は減少しているが、群によってはなおかなりの高率の異常を示している。このことが社会的にも大きく注目されているのは、ヒトと近縁の動物であること、野生群や動物園飼育群には少ないこと、すなわちヒトとの接触の多い餌づけ群に多発すること、また裂手、短指など減形成異常を主徴とするものであることによる。

この奇形の実態調査と原因究明については、文部省科学研究費補助会総合研究(班長:四手井綱英)の調査²⁾がある。本奇形の特徴は、1)餌づけ群に多発すること、2)広域分布性、3)家系集積性、4)統計上有意な年次変動があることである。成因に関しては、単因子遺伝は家系分析と奇形両親の交配実験より否定され、また染色体異常も見出されていない。環境要因としては、農薬、金属、ウイルス抗体の調査、さらに生大豆を用いた催奇形性実験を行なっているが、

特定の原因を指摘するには到っていない。しかし、被疑農薬使用量と奇形の頻度との相関に関する疫学的検討や、被疑農薬付着輸入大豆を飼料から除いた飼づけを試みた介入試験や、奇形サルと正常サルの肝臓や腎臓の有機塩素農薬の残留量の分析など種々の検討がなされている。

現在のところ、いわゆる多因子遺伝のみが残されており、高い遺伝素因に若干の環境因子がかなり密接に関与している可能性が考えられる。いずれにしても、本問題はヒトの先天異常のモニタリングで警報後の調査方法について大きな示唆を与えるものであろう。

なお、動物の先天異常の頻度のモニタリングではないが、日本においてヒトの発生毒性が初めて報告された胎児水俣病と PCB カネミ油症について、それぞれネコの神経症状やニワトリの斃死、産卵率の低下という前駆症状があったところは特記すべきであろう。すなわち、動物における毒性発現が、ヒトの成人および次世代の発生障害に先行していたわけで、動物の生態検索の重要性を示している。

4. ヒトの先天異常成因探求のための動物実験

遺伝による先天異常の研究には、動物では特にマウスについて多くのミュータントが知られている。染色体異常についても、マウスでトリソミーモデルがある。多因子遺伝によるものも、例えば唇裂を比較的高頻度で生じる CL/Fr マウスなど有用なモデルが若干存在する。

しかしながら、動物実験が最も多くなされるのは環境因子の発生毒性検索の目的であろう。これには、未検査の環境因子（その大部分は新規に作成された化学物質）の安全性を検索するための試験で、もし動物で陽性でありその成績のヒトへの外挿の妥当性が強い場合には、環境への放出あるいは市場への流入を禁止あるいは阻止しようとするものである（表1）。すなわちスクリーニング的意義を持つ。一方、ヒトで発生毒性が疑われた環境因子について、綿密な動物試験を行ない、ヒトでの情報を是認あるいは否定しようとするにも多く用いられる。

5. ヒトと動物実験における催奇形性の相関

環境因子のヒトに対する発生毒性を動物で試験する基本的根拠は、ヒトで発生毒性が確立された環境因子はすべて、何らかの動物種で発生毒性が示されていることである（表2）。因子によってはX線やアルコールのようにすべての実験動物で陽性のものもあり、また、サリドマイドのように動物種差の著しいものもある。一方、いかなる化学物質も適切な量を適切な時期にある動物種に与えるとその発生を阻害するという Karnofsky の法則が提唱されている。Schardein (1985)⁴⁾ の莫大な資料によると、2820の因子についての催奇形性実験公表文献の分析で、782 (27.7%) は催奇形性があり、291 (10.3%) は成績が不分明ではあるが催奇形性がある可能性があり、1747 (62.0%) は催奇形性はないと判定されている。しかし、催奇形性以外の発生毒性を呈しうる可能性もあり、現在では母体毒性が顕著に出現するような高用量は通常用いられない、また器官形成期全体を通じて投与する試験では催奇形性がおおい隠されてしまう可能性が高いことなどを考慮すると、公表文献で催奇形性物質が30%近くあることは、ヒトへの外挿を検討する上に大きな問題となる。

アメリカの FDA の調査⁵⁾ では、ヒトで先天異常を起こしたと報告された（確証あるいは疑わ

表 2 ヒトで確立された発生毒性因子と動物試験

因 子	サル	ラット	マウス	ウサギ	そ の 他
アルコール	+	+	+	+	D(+), G(+)
アミノ配糖体		+	+	-	G(+)
男性ホルモン・黄体ホルモン (男性化作用)	+	+	+	+	D(+), G(+), H(+) P(+), S(+)
フェニトイン ^a	+, -	+	+	+	D(+)
アミノプテリン ^b	-	+	-	+	C(-), D(+) S(+), P(+)
抗甲状腺薬		+	+	+	G(+)
ジエチルスチルベストロール	+	+	+	+	
メチル水銀	+	+	+		C(+), D(+) H(+), P(+)
ポリ塩化ビフェニル	+	+	-	-	D(+), P(+)
ビタミンA類似薬 (イソトレチノイン, エトレチナート)	+	+	+	-	H(+)
サリドマイド	+	±	±	+	C(+), D(+), F(+) G(-), H(+), F(+)
煙 草	-		+	+	
ワーファリン		-	+	±	
X 線	+	+	+	+	D(+), G(+), H(+) P(+), S(+)
風 疹	+	+	-	-	

C:ネコ, D:イヌ, F:フェレット, G:モルモット, H:ハムスター, P:ブタ, S:ヒツジ

a:トリメタジオン, パルプロ酸などの抗けいれん薬もヒトで催奇形性確立

b:メソトレキサートも同様, また他の若干の抗悪性腫瘍剤でもヒトで症例報告あり

表 3 ヒトと動物の催奇形性成績の一致率 (米国FDA, 1980)

動 物 種	ヒトの催奇形因子 (38)	ヒトの非催奇形因子 (165)
	陽性反応% (正しい陽性)	非陽性反応% (正しい陰性)
マウス	85 %	35 %
ラット	80 %	50 %
ウサギ	60 %	70 %
ハムスター	45 %	35 %
サル	30 %	80 %
2以上の動物種	80 %	51 %
すべての動物種	21 %	28 %
いずれかの動物種	97 %	79 %

れた) 化合物 (物質名は述べられていない) の文献調査で, 1つを除いてすべて少なくとも一種の動物で陽性であった (表3)。例外とはヒトにおいて耳毒性を示すもので, 動物の末期観察では検索できないものである。しかも, 80%以上に複数の動物種で陽性であったとしている。これを動物種別にみると, マウスで85%, ラットで80%, ウサギで60%で, サルではわずかに30%で

あった。この調査の結論は、あらゆる化学物質の発生毒性検索に常に適用する普遍的な1つの動物種はない、つまりある1動物種、たとえばマウスだけでは偽陰性を生じるということである。しかし動物の催奇形性試験で陽性の場合、少なくともヒトでも陽性の可能性のあることを示唆するものとして受け入れられるべきである。一方、ヒトでは催奇形性はないとされている165の環境要因で、動物でも陽性の反応を示さない、すなわち正しく陰性であった頻度をみると、マウスは極めて低く35%、サルでは80%であった。すなわち、マウスは、ヒトと同様に感受性は高く、ヒトで陽性の場合の相関の程度も強いが、ヒトで陰性の場合にも言い過ぎ（偽陽性）が多いこと、一方、サルはヒトの催奇形因子を1/10位しか陽性を示さず感受性は低いが、サルで陰性であればヒトでの安全性は高いとみなしうる。さらに、この38の化合物はヒトで疑われているが実証されていないものを多く含んでいるためと考えられる。これら感受性と特異性の2つの面がよくバランスがとれているのがウサギである。催奇形試験の非げっ歯類としてウサギの位置付を再確認する一資料となろう。しかし、この表2で最も重要なことは、ヒトで非催奇形因子とされているものがすべての動物種で陰性のものは28%しかないことである。すなわち動物試験で陽性の場合ヒトでどうであるかは、即断するのではなく、後述の機序の検討、薬動学的考察など慎重な考察が必要である。また、この調査は現在の試験法とヒトでの調査では、少数の動物種では偽陰性（ヒトでの発生障害の予測の見過し）も、反対に偽陽性（ヒトで発生障害をきたさないものを見誤る）も起こりうることを示唆している。ここでより問題なのは偽陰性であるが、疑わしいものはなるべく多種の動物種で試験を行うこととヒトでの綿密な調査が肝要であろう。

6. 動物とヒトでの発生毒性報告の時間的關係

現在ヒトで発生毒性が確かとされたものは、ほとんどすべて鋭い観察眼を持った臨床家の研究が端緒になったもので、動物実験がさきに出されたものは極く少数である。そのうち、X線、男性ホルモンやアルコールは、ヒトでの報告よりもずっとさきに動物で発生毒性を示す報告がなされたが、久しく埋もれたままでヒトとの関連の可能性は全く考慮されず、動物実験とは事実上無関係にヒトにおける調査がなされた。しかし、最近ビタミンA類似薬のイソトレチノインは、動物で強い催奇形性を呈することから、妊婦には禁忌としてにきびの薬として米国で販売が許可されたが、適応症がにきびのため若い女性の使用が多く、水頭、小耳などの奇形が相当数認められた。さらに、同様なレチノイドでエトレチナートが乾癬症などを適応として、厳重な管理のもとにドイツついでわが国でも許可された。本薬も動物で強い催奇形性が証明されているが、妊婦に使用されて奇形児の出産報告がドイツでなされている。わが国では発売後日も浅く、未だヒトにおける奇形の報告はないが十分な監視が必要であろう。

動物で催奇形性が陽性であったため、ヒトでより綿密な調査がなされ、ヒトで奇形を示唆する成績が得られている例として、炭酸リチウム (Lithium carbonate) がある。本薬は、両棲類に奇形をきたすことが旧くから知られていたが、哺乳動物でも催奇形性が示されることおよびその病に用いられ患者の把握が容易なことから、リチウム児登録という妊婦登録がなされた。その結果、心奇形とくに Ebstein 奇形という稀な型の異常が多いのではないかとされている。ただし、

その危険性は極めて低い。このように、動物実験で陽性的の場合、それがヒトにあてはまる可能性が高いと考えられた時は、綿密なヒトでの調査がされるべきであろう。

抗けいれん薬のバルプロ酸 (Valproic acid) は、開発時の動物試験で催奇形性が知られていた。また、フェニトインやトリメタジオンのような抗けいれん剤を妊娠中に服用した妊婦からは、正常妊婦や抗けいれん剤を服用していない妊婦から生まれた児にくらべて、奇形児を出産する頻度が、2～3倍高いことが知られている。これらのことから、わが国でもてんかん女性について疫学調査がなされたが、バルプロ酸が発売間もないこともあって、同剤と奇形との相関を示す成績は得られなかった。その後、先天異常国際モニタリングの分担国であるフランスにおいて、二分脊椎とバルプロ酸との相関を示す成績が得られた。

7. ヒトで発生毒性が一時疑われた場合の動物実験の役割

ヒトの症例報告あるいは疫学的研究で催奇形性が最初疑われ、最終的にはヒトの疫学調査ないし資料の検討で否定された事件が若干ある^{4,6,7)}。そのうち興味ある事例を表4に示した。このような場合動物実験はどれほど参照されたか、またどのような役割を演じたかについて考察する。

表4 ヒトで最初催奇形性が疑われ最終的に否定された例

因子	異常の型	年	発端	動物試験	その後の疫学調査	備考
メクリジン	種々	1992	症例	ラット, マウスなど(+), その他(-)	すべて否定的	発売中 (カテゴリーB)
腐敗パレイショ	神経管奇形	1972	疫学 (仮説)	最初マーモセット(+), 他は, 多くの実験(-), 少数の実験(+)	すべて否定的 介入実験失敗	
イミプラミン	四肢減形成異常	1972	症例	ウサギ(+)	蒐集した資料は否定的	発売中
スプレー接着剤	複合奇形	1973	疫学 (コホート)	ハムスター(-)	すべて否定的	禁止は6カ月後解除
ベンデクチン	四肢減形成異常	1980	症例	ほとんどの実験(-)	殆んど否定的	経済的理由で発売中止
陸殺精子剤	種々, 染色体異常	1981	疫学 (コホート)	少数の実験(-)	否定的報告多し	発売中

抗ヒスタミン剤メクリジン (meclizine) および類似化合物は、1961年のサリドマイド事件の後で、同じようにつわりにも用いられることから、奇形との相関を示唆する症例報告や警告がなされた。これに続いてなされた動物実験では、ラットで (後にマウスやフェレットでも) 口蓋裂をきたすことが知られ、慎重な討議がなされたが、その後のヒトの調査はすべて陰性であった。この場合、動物試験は極めて科学的に施行され、代謝や用量などが検討されたが、ヒトにおける多くの信頼しうる成績があり、全体として冷静に科学的討議がなされたために誤った社会的問題とはならなかった。

次の腐敗パレイショは、これに対し社会的な話題を提供した。英国の Renwick が1972年に、各地域の無脳の発生頻度と冬越しの古いパレイショの消費量の相関から、神経管奇形 (無脳と二分脊椎) の95%は腐敗パレイショを食べなければ予防するという大胆な仮説を発表をした。同

じ年に、新世界サルのマーモセットを用い、サリドマイドで典型的な奇形が、また腐敗パレイシヨで児の頭蓋欠損を生じせしめたとの発表があり、大きな話題となった。その後マーモセットの追試では決定的な陽性所見はみられず、他の動物種での試験も凡ね陰性であった。この事件は、神経管奇形児を生んだ母親が次回の妊娠開始前よりパレイシヨを摂取しないようにした介入実験で、神経管奇形児出産の再現率が、パレイシヨを自由に摂取した群のそれと同様であったことから、最終的な幕を閉じた。この事件は、ヒトでの問題提起の方法と、それに引き続いた不完全な動物試験とがからみ合って、混乱を招いたものと言えよう。

第3のイミプラミン(imipramine)は、サリドマイドの催奇形性を初めて指摘した学者の一人であるオーストラリアの McBride が、イミプラミンによるとする四肢奇形の症例報告を行ない、これがマスコミを通じて1日以内に世界中に広がった。本薬はウサギでは母体毒性をきたすような高用量で陽性の成績が示されていたが、マウスやラットでは陰性であることが知られていた。この事件は、奇形児出産のサーベイランスデータでイミプラミン服用との相関を支持する所見がみられないなど、世界各国のデータ分析から、極めて短日数の間に陰性の判定がなされた。

スプレー接着剤のエピソードには、動物実験は関与していない。これは医薬品とちがって問題の生じた時には動物試験のデータはなかったためである。その後ハムスターで陽性の成績が発表された。

ベンデクチン(Bendectin®)は米国 Merrell 社発売の妊娠悪阻を適応とする配合剤で1956年、最初に販売されたときは、鎮痙薬ジシクロミン(dicyclomine)、抗ヒスタミン薬ドキシラミン(doxylamine)、ビタミンB₆(pyridoxine)を含有していたが、米国では1976年より後2者の合剤となっている。米国ではなお3剤の合剤でデベンドックス(Debendox®)として発売されている。わが国ではドキシラミンは販売されていない。

ベンデクチンと四肢減形成などの奇形との相関を示唆する症例報告は1969年頃より数例みられ、またそれを否定する疫学調査も発表されていた。しかし、1980年に米国で四肢減形成奇形児の両親が1,200万ドルの賠償を求めた訴訟を開始し、相手会社が米国でサリドマイドを販売しようとした Merrell 社であったことから大きな反響を呼んだ。

ジシクロミン、ドキシラミンおよびドキシラミンとピリドキシンの配合薬はラットとウサギで催奇形性を示していない。ところが1981年西ドイツでのラットでの試験でベンデクチンで横隔膜ヘルニアがみられたこと、また、カルフォルニアでの少数例でのカニクイザルの実験で心室中隔欠損がみられたとする報告や、さらに米国共同研究などヒトの調査の再分析でも横隔膜ヘルニアの頻度が高いことを示唆する資料もあることなどが1982年6月25日報道され、また米国市民団体からベンデクチンを市場から排除せよとの請願が同日なされたこともあり、一層社会問題化され、100以上の訴訟がなされた。30以上の疫学調査はほとんどすべて否定的であったが、会社は経済的理由で販売を中止した。なお、サルの実験は追試で心奇形やその他の奇形は認められなかった。

陰殺精子剤(vaginal spermicides)はノノキシノール9などの界面活性剤を主成分とするも

のであるが、1981年に米国で受精前の使用と児の先天異常（四肢減形成、尿道下裂、先天腫瘍、染色体異常症候群）との相関が示唆された。染色体異常との関連も論じられ、最近受精前に1年以上使用した婦人から致死的トリソミー流産が多いという報告もなされた。しかし、より綿密な調査では相関を否定する報告が多い。このように受精前ないし妊娠直後に使用されたとき、その作用は精子、卵子、受精卵、胎芽などに変異原性催奇形性を含む種々の異なる作用を呈する可能性があり、ヒトの調査はもちろん、機序解明のための動物試験も極めて困難が伴うであろう。通常の器官形成期投与試験では陰性である。

これらを総括してみると、全体として腐敗バレイショを除き、動物実験は問題提起時に十分な資料が集積していなかったこともあり、大きな役割を演じていない。ヒトで問題とされて以後なされた試験は、大部分が陰性であり、ヒトにおける否定的な結論を引き出すのにかなりの参考にされたものと考えられる。しかしながら、動物実験が決定的な役割を演じたものはない。

8. 発生機序と発生過程の研究

発生機序と発生過程の研究は、動物実験のヒトへの適用を定性的なものから定量的考察に導くものとして重要であり、今後益々発展することが期待されている。ヒトへの外挿には、ヒトの動物の作用部位組織の感受性および作用部位での用量（医薬品のような化学物質にあっては究極作用物質の濃度の時間的経緯：薬動学的研究）である⁸⁾。そして、動物での作用機序がヒトでも同じであるかという検索であろう。これらの研究には、ヒト胚細胞由来の細胞を *in vitro* で利用しうる比較研究の可能性もある。ヒトで疑われた発生毒性因子が、動物で強い発生毒性を示すとき、以上のような考察が極めて重要である。その他、先天異常成立の予防や子宮内治療の研究の基礎資料ともなる。

ま と め

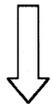
1. 動物における先天異常の頻度の検索は、ヒトでのモニタリングには限定的な意義しかない。
2. 動物試験で発生毒性が強く、かつヒトへの外挿の妥当性の高い環境要因は、①環境（市場）への導入を排除または制限する、②ヒトでの重点的、系統的な調査体制を確立する、ことが必要である。
3. ヒトで疑われた発生毒性因子を評価（肯定もしくは否定）するために、動物での成績、とくに作用機序と薬動学的研究は極めて有用である。
4. しかしながら、動物実験はあくまで参考資料であり、最終的な決定権はない。したがって、ヒトの先天異常のうち環境因子による発生毒性を早くかつ正しく決定するには、ヒトにおける広範囲のモニターとそれに引き続く系統的な疫学調査が必要である。

文 献

- 1) Tanimura, T. (1983) Prospects of the reproductive toxicology: With special reference to the developmental hazards due to the treatment at the stages from prefertilization

to implantation. *Cong. Anom.*, 24 : 319—328.

- 2) 望月 宏, 橋本善之(1981) 家畜における先天異常. *先天異常*, 21 : 25—52.
- 3) 四手井綱英(1984) ニホンザルの奇形に関する総合的研究—奇形の実態調査と原因究明—. 昭和56—58年度科学研究費補助金(総合研究4)研究成果報告書.
- 4) Schardein, J. L. (1985) *Chemically Induced Birth Defects*. Marcel DekkerInc, New York.
- 5) Food and Drug Administration (1980) Caffeine. Delection of GRAS status, proposed declaration that no prior sanction exists, and use on an interim basis pending additional study. *Federal Register.*, 45 : 69817—69838.
- 6) Shepard, T. H. (1986) *Catalog of Teratogenic Agents*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- 7) Shepard, T. H. (1986) Human teratogenicity. *Adv. Pediatr.*, 33 : 225—268.
- 8) 谷村 孝(1984) 発生毒性試験のヒトへの外挿. 実験医学のめざす外挿実験動物からヒトへ, (戸部満寿夫, 堀内茂友編), 清至書院, 東京, 133—154.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

肉眼形態的発生異常である先天奇形を中心とする先天異常の研究材料はヒトが最も豊富であり、またわれわれの究極の目的はヒトの先天異常の予防にある。それにもかかわらず、先天異常研究における動物実験の意義は大きい。ここでは、動物実験とヒトの発生毒性因子早期検索体制としてのモニタリングとのかかわりを中心に論じる。なお、ここで発生毒性とは催奇形性を拡大した概念である。催奇形性と限定して用いる場合には、妊娠中の投与による環境因子の次世代への形態的および機能的発生異常をさす。