

## 9. 変異原性

### (1) プロシミドン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 9-1)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1977年

検 体：プロシミドン原体

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2*hcr* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。試験は2連制とし、プレート法で試験を1回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、β-プロピオラクトン、9-アミノアクリジン、2-ニトロフルオレンでは各菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。また、2-アミノアントラセンでは、S9 mix を加える事により活性化され、TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 株に明らかな復帰変異コロニー数の増加を誘起した。

以上の結果から、プロシミドン原体は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと判断された。

表中の数値は2連の平均値

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2 <sub>hcr</sub>	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
溶媒対照 (DMSO)	0	-	17	13	120	4	10	21	
プロシミドン 原体	10	-	14	10	137	5	12	23	
	50	-	12	5	143	5	16	31	
	100	-	19	7	146	5	13	23	
	500	-	17	8	154	3	6	22	
	1000	-	20	9	137	4	8	25	
溶媒対照 (DMSO)	0	+	12	13	106	6	11	23	
プロシミドン 原体	10	+	13	13	124	2	13	21	
	50	+	13	15	135	7	12	18	
	100	+	18	12	128	7	10	22	
	500	+	21	8	112	4	11	21	
	1000	+	14	10	131	4	9	24	
陽 性 対 照	AF-2	0.05	-			1223			
		0.1	-						251
		0.25	-	1241					
	$\beta$ -PL	50	-		> 2000				
	9-AA	200	-				> 10000		
	2-NF	50	-					> 3000	
	2-AA	10	-		12	158	10	21	34
+				779	> 3000	408	> 3000	> 3000	

[陽性対照化合物]

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

$\beta$ -PL :  $\beta$ -プロピオラクトン

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

2-AA : 2-アミノアントラセン

(2) プロシミドン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 9-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1976年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1538、TA100、TA98) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。試験は3連制とし、プレート法で試験を1回行った。

また、TA1535 および TA1538 株を用い、S9 mix の存在下および非存在下で 37℃、1 時間の処理を行い、復帰突然変異頻度試験を行った。

用量設定根拠：

試験結果：試験の結果を表 1 および 2 に示した。

検体は S9 mix の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させることはなかった (表 1)。

また、復帰突然変異頻度試験においても、検体処理によって TA1535 および TA1538 株の突然変異頻度に変化は認められなかった (表 2)。

以上の結果から、プロシミドン原体は代謝活性化の有無にかかわらず本実験条件下で変異原性を有しないと判断された。

表1 復帰突然変異試験

濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )		S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA1535	TA100	TA1538	TA98	
溶媒対照 (DMSO)		—	12	85	31	6	
プロシミドン原体	10	—	9	93	31	9	
	100	—	15	90	29	5	
	1000	—	17	92	22	5	
	10000	—	12	83	30	4	
陽性 対照	MNN	10	—	850	1100	46	2
		100	—	2300	2100	72	9
		1000	—	4800	3900	140	5
	AAF	10	—	19	85	30	9
		100	—	15	78	24	11
		1000	—	13	93	28	10
溶媒対照 (DMSO)		+	12	118	25	28	
プロシミドン原体	10	+	16	113	29	29	
	100	+	10	109	27	30	
	1000	+	13	131	22	34	
	10000	+	14	125	24	27	
陽性 対照	MNN	10	+	27	128	27	35
		100	+	190	147	26	83
		1000	+	820	1400	19	161
	AAF	10	+	19	590	1000	430
		100	+	14	1200	1600	880
		1000	+	20	1000	4900	1900

(表中の数値は N=3 の平均値)

MNN: *N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトログアニジン

AAF: 2-アセチルアミノフルオレン

表 2 復帰突然変異頻度試験

濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )		突然変異率 ( $\times 10^{-6}$ )			
		TA1535		TA1538	
		-S9 mix	+S9 mix	-S9 mix	+S9 mix
溶媒対照 (DMSO)		1	5	7	9
プロシミドン 原体	10	1	9	10	12
	100	4	5	8	13
	1000	4	5	7	11
陽性 対照	MNN	10	27	6	9
		100	380	18	13
	AAF	10	3	11	4
		100	3	84	9

(表中の数値はN=3の平均値)

MNN: *N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトログアニジン

AAF: 2-アセチルアミノフルオレン

(3) プロシミドン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 9-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1991年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、5~5000 µg/プレートの範囲の7濃度で実施した。試験は3連制とし、プレインキュベーション法により本試験を2回行った。

用量設定根拠：

試験結果：試験結果を次表に示した。

2回の試験において、S9 mix の存在の有無にかかわらず、検体はいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、2-ニトロフルオレン、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (S9 mix 非存在下) およびベンゾ(a)ピレン、2-アミノアントラセン (S9 mix 存在下) は、著明な復帰変異コロニー数の増加を認めた。

以上の結果より、プロシミドン原体は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと判断された。

本試験 (1回目) 結果

表中の数値は3連の平均値

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	—	94	11	26	23	10	12
プロシミドン 原体	5	—	102	13	24	31	14	14
	15	—	97	15	25	25	13	14
	50	—	93	15	25	22	11	11
	150	—	90	10	23	22	11	11
	500	—	<u>101</u>	<u>11</u>	<u>20</u>	<u>19</u>	<u>10</u>	<u>13</u>
	1500	—	<u>95</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>	<u>10</u>	<u>14</u>
	5000	—	<u>89</u>	<u>11</u>	<u>18</u>	<u>20</u>	<u>9</u>	<u>11</u>
陽性対照		—	377 <sup>a)</sup>	330 <sup>b)</sup>	503 <sup>c)</sup>	318 <sup>d)</sup>	394 <sup>e)</sup>	524 <sup>f)</sup>
溶媒対照 (DMSO)	0	+	99	15	35	46	23	29
プロシミドン 原体	5	+	87	11	36	45	31	31
	15	+	87	13	30	45	32	32
	50	+	105	15	28	43	23	22
	150	+	97	12	38	43	27	25
	500	+	<u>100</u>	<u>11</u>	<u>33</u>	<u>44</u>	<u>21</u>	<u>23</u>
	1500	+	<u>105</u>	<u>10</u>	<u>31</u>	<u>47</u>	<u>21</u>	<u>20</u>
	5000	+	<u>88</u>	<u>11</u>	<u>25</u>	<u>37</u>	<u>15</u>	<u>22</u>
陽性対照		+	856 <sup>g)</sup>	177 <sup>h)</sup>	886 <sup>i)</sup>	723 <sup>e)</sup>	238 <sup>e)</sup>	265 <sup>e)</sup>

陽性対照化合物

- a) : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド 0.01  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 b) : アジ化ナトリウム 0.5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 c) : *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 d) : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド 0.1  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 e) : 9-アミノアクリジン 80  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 f) : 2-ニトロフルオレン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 g) : ベンゾ(a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 h) : 2-アミノアントラセン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$   
 i) : 2-アミノアントラセン 20  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

— : 検体の析出が認められた。

本試験 (2回目) 結果

表中の数値は3連の平均値

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	—	98	10	22	30	9	14
プロシミドン 原体	5	—	92	13	26	31	13	14
	15	—	99	11	22	34	11	12
	50	—	108	12	24	30	9	15
	150	—	103	9	27	28	13	17
	500	—	<u>99</u>	<u>9</u>	<u>26</u>	<u>24</u>	<u>12</u>	<u>12</u>
	1500	—	<u>101</u>	<u>9</u>	<u>24</u>	<u>30</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
	5000	—	<u>91</u>	<u>8</u>	<u>18</u>	<u>28</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
陽性対照		—	492 <sup>a)</sup>	422 <sup>b)</sup>	564 <sup>c)</sup>	371 <sup>d)</sup>	527 <sup>e)</sup>	536 <sup>f)</sup>
溶媒対照 (DMSO)	0	+	98	12	29	46	20	36
プロシミドン 原体	5	+	99	14	38	55	24	27
	15	+	89	13	39	48	22	28
	50	+	102	11	37	52	24	28
	150	+	110	12	37	46	18	24
	500	+	<u>110</u>	<u>10</u>	<u>32</u>	<u>49</u>	<u>22</u>	<u>23</u>
	1500	+	<u>98</u>	<u>11</u>	<u>29</u>	<u>45</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
	5000	+	<u>100</u>	<u>7</u>	<u>22</u>	<u>44</u>	<u>17</u>	<u>27</u>
陽性対照		+	868 <sup>g)</sup>	195 <sup>h)</sup>	820 <sup>i)</sup>	670 <sup>g)</sup>	170 <sup>g)</sup>	218 <sup>g)</sup>

陽性対照化合物

- a) : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド 0.01  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- b) : アジ化ナトリウム 0.5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- c) : *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- d) : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド 0.1  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- e) : 9-アミノアクリジン 80  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- f) : 2-ニトロフルオレン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- g) : ベンゾ(a)ピレン 5  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- h) : 2-アミノアントラセン 2  $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- i) : 2-アミノアントラセン 20  $\mu\text{g}/\text{プレート}$

— : 検体の析出が認められた。



(4) プロシミドン原体のマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験

(資料 9-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1980年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：ddY系雄マウス、7~8週齢、体重30~40g、1群6匹

試験方法：検体をコーンオイルに懸濁し、400、800および1600mg/kgの割合で腹腔内投与し、24時間後に屠殺した(実験1)。また、別に1600mg/kgを腹腔内投与して、6、24および48時間後に屠殺した(実験2)。屠殺後、大腿骨を摘出し、常法に従って骨髄標本を作製し、顕微鏡下で観察した。

投与量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

実験1の検体投与群では、有意な染色体異常の増加は認められなかった。

一方、陽性対照であるマイトマイシンC(4mg/kg)および9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセン(100mg/kg)では、有意に染色体異常を誘発した。

また、実験2において、検体1600mg/kg投与後、6、24および48時間のいずれにおいても染色体異常の誘発はみられなかったが、マイトマイシンCではいずれも有意に高い染色体異常の誘発が認められた。

以上の結果から、プロシミドン原体は、本実験条件下でマウス骨髄細胞に対して、染色体異常を誘発しないと結論した。

	薬物	投与量 (mg/kg)	動物数	処理 時間 (hr)	観察 した 細胞数	染色体異 常をもつ 細胞 (%)	染色体異常の出現数 <sup>a)</sup>					判 定
							G	B	E	m, a	P	
実 験 1	溶媒対照 <sup>b)</sup>	—	6	24	300	1.3	3	1	0	0	0	—
	プロシト <sup>®</sup> ン原体	400	6	24	300	1.0	3	0	0	0	0	—
		800	6	24	300	2.0	4	2	0	0	0	
		1600	6	24	300	2.0	6	0	0	0	0	
	DMBA	50	6	24	300	3.3	7	3	2	0	0	+
100		6	24	300	8.0**	25	4	3	0	0		
MMC	4	6	24	300	47.3**	86	119	97	2	1	+	
実 験 2	溶媒対照 <sup>b)</sup>	—	6	6	300	0.3	1	0	0	0	0	—
	プロシト <sup>®</sup> ン原体	1600	6	6	300	1.7	4	1	0	0	0	—
	MMC	4	6	6	300	41.7**	39	59	188	0	0	+
	溶媒対照 <sup>b)</sup>	—	6	24	300	1.0	2	1	0	0	0	—
	プロシト <sup>®</sup> ン原体	1600	6	24	300	1.3	3	2	0	0	0	—
	MMC	4	6	24	300	38.3**	56	107	69	0	1	+
	溶媒対照 <sup>b)</sup>	—	6	48	300	0.3	1	0	0	0	0	—
	プロシト <sup>®</sup> ン原体	1600	6	48	300	2.0	6	0	0	0	0	—
	MMC	4	6	48	300	7.3**	18	8	13	4	0	+

a) : G ; キヤップ、B ; 切断、E ; 交換型異常、m, a ; 10個以上の異常をもつ細胞、  
P ; 染色体の細片化

b) : コーンオイル 10 mL/kg

陽性対照化合物

DMBA : 9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセン

MMC : マイトマイシン C

\*\* :  $p < 0.01$  ( $\chi^2$ 検定)

(5) プロシミドン原体のチャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞 (CHO-K1) を用いた  
*in vitro* 染色体異常試験

(資料 9-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

試験方法：チャイニーズハムスターの卵巣由来の培養細胞 (CHO-K1) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を評価した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。細胞を検体で処理した後、染色体標本を作成し顕微鏡下で観察した。検体の処理時間は S9 mix 存在下では 2 時間、非存在下では 10 および 18 時間とした。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

S9 mix の存在の有無に関わらず、検体はいずれの処理濃度においても溶媒対照群と比較して染色体異常を有意に増加しなかった。

一方、陽性対照であるマイトマイシン C (S9 mix 非存在下) およびシクロホスファミド (S9 mix 存在下) は、いずれも染色体異常の有意な増加を引き起こした。

以上の結果から、プロシミドン原体は、本試験条件下において、CHO-K1 細胞に対して染色体異常を誘発しないと結論した。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	S9 Mixの 有無	処理 時間 <sup>a)</sup> (hr)	観察 細胞数	構造異常数 <sup>b)</sup>						染色体異常 総数 <sup>c)</sup>		染色体異常をも つ細胞数 <sup>c)</sup> (%)		分裂指数 (%)	判定
					gap	ctb	cte	csb	cse	Oth	+G	-G	+G	-G		
無処理対照	0	-	10-0	200	1	0	0	0	0	0	1	0	0.5	0	3.8	-
溶媒対照 <sup>d)</sup>	0	-		200	0	0	0	0	1	0	1	1	0.5	0.5	4.9	-
プロシト <sup>e)</sup> ン原体	75	-		200	1	0	0	0	0	0	1	0	0.5	0	4.1	-
	150	-		200	0	0	0	0	1	0	1	1	0.5	0.5	5.7	
	300	-		200	1	0	2	0	0	0	3	2	1.5	1	4.5	
マイトマイシン C	2	-		100 <sup>e)</sup>	2	17	20	0	0	1	40**	38**	37**	36**	0.9	+
無処理対照	0	-	18-0	200	1	0	0	0	1	0	2	1	1	0.5	5.4	-
溶媒対照 <sup>d)</sup>	0	-		200	0	2	0	0	0	0	2	2	1	1	5.6	-
プロシト <sup>e)</sup> ン原体	75	-		200	0	0	1	0	1	0	2	2	1	1	4.3	-
	150	-		200	0	1	0	0	0	0	1	1	0.5	0.5	4.4	
	300	-		200	0	0	0	0	2	0	2	2	1	1	5.0	
マイトマイシン C	0.2	-		100 <sup>e)</sup>	5	20	38	0	0	0	63**	58**	47**	43**	1.3	+
無処理対照	0	+	2-8	200	1	3	0	0	0	0	4	3	2	1.5	5.2	-
溶媒対照 <sup>d)</sup>	0	+		200	2	2	0	0	0	0	4	2	2	1	5.4	-
プロシト <sup>e)</sup> ン原体	75	+		200	0	3	1	0	0	0	4	4	1.5	1.5	5.4	-
	150	+		200	1	2	0	0	0	0	3	2	1.5	1	5.3	
	300	+		200	2	1	0	0	0	0	3	1	1.5	0.5	5.2	
シクロホスファミド <sup>e)</sup>	150	+		100 <sup>e)</sup>	4	15	18	0	0	1	38**	34**	36**	32**	1.1	+
無処理対照	0	+	2-16	200	0	2	1	0	0	0	3	3	1.5	1.5	7.6	-
溶媒対照 <sup>d)</sup>	0	+		200	0	0	0	0	1	0	1	1	0.5	0.5	6.4	-
プロシト <sup>e)</sup> ン原体	75	+		200	1	0	2	0	1	0	4	3	1.5	1	6.6	-
	150	+		200	1	1	0	0	0	0	2	1	1	0.5	3.6	
	300	+		200	1	1	4	0	0	0	6	5	2	1.5	3.3	
シクロホスファミド <sup>e)</sup>	50	+		100 <sup>e)</sup>	3	15	40	0	0	0	58**	55**	43**	42**	1.2	+

a) : 処理時間-培養時間

b) : gap ; 染色分体および染色体ギャップ、ctb ; 染色分体切断、cte ; 染色分体交換、csb ; 染色体切断、cse ; 染色体交換、Oth ; その他(断片化および10以上の異常を持つ細胞)

c) : +G ; ギャップを含む場合、-G ; ギャップを除く場合

d) : ジメチルスルホキシド 0.5%

e) : 分裂中期細胞 50 個中の異常細胞出現頻度が 30%以上あれば、それ以上の観察は行わなかった。

\*\* :  $p < 0.01$  ( $\chi^2$ 検定)

(6) プロシミドン原体の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 9-1)

試験機関：(財) 残留農業研究所

報告書作成年：1977 年

検 体：プロシミドン原体

検体純度：

試験方法：枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構野生株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、薬物代謝酵素系 (S9 mix) の非存在下で、賀田らの Rec-assay 法を用いて DNA 損傷誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用い、試験を 1 回実施した。

溶媒対照として DMSO、陰性対照としてカナマイシン、陽性対照としてマイトマイシン C を用いた。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体はいずれの濃度においても、M45、H17 両株に対し全く生育阻止帯を示さなかった。一方、陽性対照のマイトマイシン C では両株の間に著明な生育阻止帯の差を生じ、陰性対照のカナマイシンでは両株に同程度の生育阻止帯を認めた。

以上の結果より、プロシミドン原体は本試験条件下で DNA 損傷誘発性を有しないと判断された。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ )	S9 mix の有無	阻止帯 (mm)		差 (mm)
			M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)	0	-	0	0	0
プロシミドン原体	20	-	0	0	0
	100	-	0	0	0
	200	-	0	0	0
	500	-	0	0	0
	1000	-	0	0	0
	2000	-	0	0	0
陰性対照 (カナマイシン)	10	-	8	8	0
陽性対照 (マイトマイシンC)	0.1	-	10.5	1.5	9

(7) プロシミドン原体の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 9-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1976年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

試験方法：枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構野生株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、薬物代謝酵素系 (S9 mix) の非存在下で、賀田らの Rec-assay 法を用いて DNA 損傷誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。試験は3連制とし、1回実施した。

溶媒対照として DMSO、陽性対照として *N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (MNN) を用いた。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体はいずれの濃度においても、M45、H17 両株に対し全く生育阻止帯を示さなかった。一方、陽性対照の MNN では両株の間に著明な生育阻止帯の差を生じた。

以上の結果より、プロシミドン原体は本試験条件下で DNA 損傷誘発性を有しないと判断された。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ )	S9 mix の有無	阻止帯 <sup>a)</sup> (mm)		差(mm)
			H17	M45	
溶媒対照 (DMSO)	0	-	0	0	0
プロシミドン原体	10	-	0	0	0
	100	-	0	0	0
	1000	-	0	0	0
	10000	-	0	0	0
陽性対照 MNN	1	-	0	1.4	1.4
	10	-	0	5.9	5.9
	100	-	5.4	15.7	10.3

(表中の数値はN=3の平均値)

a) : 阻止帯の長さは生育阻止円直径からディスクの直径 8 mm を引いた値。

MNN : *N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン



(8) プロシミドン原体のマウスを用いた宿主経路試験

(資料 9-1)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1977年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：ICR系雄マウス、7週齢、体重 $33.2 \pm 1.3$  g、1群6匹

試験方法：検体を5%アラビアゴムに溶解し、200および500 mg/kgの投与レベルで24時間間隔でマウスに強制的に2回経口投与した。2回目の投与後、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* G46株) を腹腔内投与し、その3時間後に腹腔内菌を回収して、突然変異率を求めた。

溶媒対照として5%アラビアゴムを、陽性対照としてジメチルニトロソアミン (DMNA) を用いた。

投与量設定根拠：

試験結果：下表に示した。

薬物	投与量 (mg/kg)	突然変異率 ( $\times 10^{-6}$ )
溶媒対照 (5%アラビアゴム)	0	1.20
プロシミドン原体	200 $\times$ 2	1.32
	500 $\times$ 2	1.01
陽性対照 (DMNA)	50	114

(表中の数値は6匹の平均値)

DMNA：ジメチルニトロソアミン

検体投与群では溶媒対照群と比較して、突然変異率の増加は認められなかった。一方、陽性対照のDMNAでは溶媒対照群と比較して、顕著な突然変異率の増加が認められた。

以上の結果より、プロシミドン原体は本試験条件下で、宿主経路試験において陰性であり、突然変異誘発性を有しないと判断された。

(9) プロシミドン原体のマウスを用いた宿主経由試験

(資料 9-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1976年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：ICR系雄マウス、体重30g

試験方法：検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、1000および2000 mg/kgの投与レベルでマウスに強制的に1回経口投与した。投与1時間後、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* G46株) を腹腔内投与し、その2時間後に腹腔内菌を回収して、突然変異率を求めた。

溶媒対照としてDMSOを、陽性対照としてジメチルニトロソアミン (DMNA) を用いた。

投与量設定根拠：

試験結果：下表に示した。

薬物	投与量 (mg/kg)	突然変異率 <sup>a)</sup>
溶媒対照 (DMSO)	0	4
プロシミドン原体	1000	4
	2000	4
陽性対照 (DMNA)	50	180
	100	580

a)：復帰突然変異菌数/生存菌数 ( $10^6$ )、3匹の平均値を示す。

DMNA：ジメチルニトロソアミン

検体投与群では溶媒対照群と比較して、突然変異率の増加は認められなかった。一方、陽性対照のDMNAでは溶媒対照群と比較して、顕著な突然変異率の増加が認められた。

以上の結果より、プロシミドン原体は本試験条件下で、宿主経由試験において陰性であり、突然変異誘発性を有しないと判断された。

(10) プロシミドン原体のマウス胎児培養細胞を用いた *in vitro* 姉妹染色分体交換 (SCE) 試験

(資料 9-6)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1980年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

試験方法：マウス胎児の初代培養細胞を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、姉妹染色分体交換 (SCE) 誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$  および  $10^{-4}$  M の 3 濃度で細胞を 3 時間処理した。

観察は 1 濃度あたり 50 個の分裂中期像について行い、試験は 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：観察結果を次頁の表に示した。

検体の最高処理濃度では約 20% の細胞に致死作用が認められたが、他の濃度では致死作用は認められなかった。

S9 mix の有無にかかわらず、検体処理によって、細胞の姉妹染色分体交換の頻度に有意な増加は認められなかった。

一方、マイトマイシン C (S9 mix 非存在下) と 3-メチルコラントレン (S9 mix 存在下) は、顕著に姉妹染色分体交換の頻度を増加させた。

以上の結果から、プロシミドン原体は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下においてマウス胎児培養細胞に姉妹染色分体交換を誘発しないと判断された。

観察結果

	薬物	濃度 (M)	S9 mix の有無	SCE/分裂中期細胞
試験 I	溶媒対照 (DMSO)	0	-	11.27±4.01
	プロシミドン原体	10 <sup>-4</sup>	-	10.54±3.95
		10 <sup>-5</sup>	-	10.97±3.49
		10 <sup>-6</sup>	-	11.00±2.78
	陽性対照 (マイトマイシン C)	10 <sup>-7</sup>	-	19.27±3.01**
	溶媒対照 (DMSO)	0	+	10.47±2.47
	プロシミドン原体	10 <sup>-4</sup>	+	11.52±4.08
10 <sup>-5</sup>		+	11.36±3.33	
10 <sup>-6</sup>		+	10.12±4.00	
陽性対照 (3-メチルコラントレン)	10 <sup>-5</sup>	+	18.26±5.42**	
試験 II	溶媒対照 (DMSO)	0	-	10.54±3.84
	プロシミドン原体	10 <sup>-4</sup>	-	9.88±3.06
		10 <sup>-5</sup>	-	10.32±3.77
		10 <sup>-6</sup>	-	10.05±3.80
	陽性対照 (マイトマイシン C)	10 <sup>-7</sup>	-	20.33±4.11**
	溶媒対照 (DMSO)	0	+	10.26±3.76
	プロシミドン原体	10 <sup>-4</sup>	+	10.64±3.59
10 <sup>-5</sup>		+	11.10±3.37	
10 <sup>-6</sup>		+	9.88±3.19	
陽性対照 (3-メチルコラントレン)	10 <sup>-5</sup>	+	18.76±4.70**	

\*\* : p < 0.01 (t 検定)

(11) プロシミドン原体のラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験

(資料 9-7)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：SD 系雄ラット (7 週齢、体重 235~284 g)

試験方法：初代培養肝細胞を用いて、肝細胞 DNA 中への  $^3\text{H}$ -チミジンの取り込みをオートラジオグラフィ法で銀粒子として検出することによって不定期 DNA 合成 (UDS) の誘発を検出し、DNA 損傷性を検定した。

ラットから *in situ* コラゲナーゼ灌流法により肝細胞を分離し、10%牛胎児血清を含む氷冷したウィリアムス E 培地 (WME) を用いて  $2.5 \times 10^5$  個/mL の細胞浮遊液を調製した。肝細胞は生存率 70%以上のものを使用した。

細胞浮遊液を 2mL ずつ播種し、5%CO<sub>2</sub> 存在下 37°C で 2 時間培養後、 $^3\text{H}$ -チミジンを含む WME 培地中で、検体で 18 時間処理した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、処理濃度は 3、10、30、100 および 300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の 5 濃度とした。検体処理した肝細胞の生存率はトリパンブルー色素排除法により調べた。検体処理後、細胞を低張処理 (1%クエン酸ナトリウム溶液 10 分間) し、氷冷した固定液 (エタノール：酢酸=3:1) で固定してオートラジオグラム用の細胞標本を作製した。細胞標本を暗箱中で 1 週間露出 (4°C) した後現像し、ヘマトキシリンおよびエオジン Y で染色した。各標本について核粒子面積と細胞質粒子面積 (核に隣接した核と同じ面積の細胞質) を測定し、粒子面積と粒子数との相関式から核内総粒子数と細胞質粒子数を求め、正味の核内粒子数 (NG) を算出した。また、NG が 5 以上の細胞を DNA 修復が起こっている細胞 (修復細胞) とし、その数を評価した。

各処理につき 2 枚の標本を使用して、観察は各標本 50 個の細胞について行い、試験は 2 回行った。

用量設定根拠：

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	肝細胞 生存率 (%)	溶媒対照比 (%)
溶媒対照 (DMSO)	1%	57.6	100
プロシミドン原体	0.3	60.9	105.7
	1	58.4	101.3
	3	59.3	102.9
	10	54.4	94.4
	30 <sup>a)</sup>	50.2	87.1
	100 <sup>a)</sup>	49.7	86.2
	300 <sup>a)</sup>	46.8	81.3

a): 検体の析出が認められた。

以上の結果から、300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度を最高濃度とし、以下 100、30、10 および 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の合計 5 濃度を選択した。

試験結果：観察結果を次頁の表に示した。

検体処理群と溶媒対照群の間において、正味の核内粒子数および修復細胞の出現頻度に差は認められなかった。

一方、陽性対照の 2-アセチルアミノフルオレンは、正味の核内粒子数および修復細胞の出現頻度をいずれも著明に増加させた。

以上の結果から、プロシミドン原体は本試験条件下で初代培養ラット肝細胞に不定期 DNA 合成を誘発せず、DNA 損傷性を有しないと判断された。

観察結果

	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	肝細胞 生存率(%)	核内総粒子数 <sup>a)</sup>	細胞質粒子数 <sup>a)</sup>	正味の 核内粒子数 <sup>b)</sup>	修復細胞 <sup>c)</sup>
試験 1	溶媒対照 (DMSO)	1%	100	22.1	34.6	-12.5	0/100
	プロシトロン原体	3	99.6	29.5	40.2	-10.7	1/100
		10	87.1	22.9	33.3	-10.3	2/100
		30 <sup>d)</sup>	66.6	23.6	35.5	-12.0	0/100
		100 <sup>d)</sup>	75.5	25.6	39.1	-13.6	0/100
		300 <sup>d)</sup>	70.6	35.6	45.9	-10.3	1/100
陽性対照 (2-AAF)	0.05	85.5	53.5	34.5	19.0	95/100	
試験 2	溶媒対照 (DMSO)	1%	100	29.5	39.4	-10.0	2/100
	プロシトロン原体	3	93.9	18.4	29.4	-11.0	0/100
		10	77.1	24.6	35.6	-11.0	0/100
		30 <sup>d)</sup>	56.3	32.1	42.5	-10.4	2/100
		100 <sup>d)</sup>	59.0	28.2	39.8	-11.6	1/100
		300 <sup>d)</sup>	60.7	25.7	36.8	-11.1	1/100
陽性対照 (2-AAF)	0.05	89.6	59.6	38.7	21.1	95/100	

2-AAF : 2-アセチルアミノフルオレン

a) : 各標本 50 細胞、合計 100 細胞を観察した。

b) : 正味の核内粒子数 = 核内総粒子数 - 細胞質粒子数

c) : 正味の核内粒子数 5 以上の細胞数 / 観察した細胞数

d) : 検体の析出が認められた。

## 10. 生体の機能に及ぼす影響

### (1) プロシミドン原体における薬理試験

(資料 10-1)

試験機関：(株)野村生物科学研究所

報告書作成年：1986年

検 体：プロシミドン原体

検体純度：

#### マウスの中樞神経系に対する作用

マウスにおける一般状態 (行動観察)

供試動物：ddY系雄マウス、体重21.3~25.8 g、1群6匹

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁して0、100、300および1000 mg/kg (投与液量10 mL/kg) を経口投与し、投与後0.5、1、2、4、6、24および48時間にIrwinの方法に従って一般症状を観察した。

結 果：100 mg/kg以上の投与群でよろめき歩調、警戒性抑制、立ち直り反射抑制、受動性亢進、運動量減少、探索行動抑制、触覚反応抑制、位置視覚異常、体姿勢異常(腹臥)、四肢筋緊張低下、軀体緊張低下および握力低下が認められた。300 mg/kg以上ではさらに歩行不能、耳介反射抑制、呼吸抑制が認められた。1000 mg/kgではこれらに加えて角膜反射抑制、閉眼、体温下降、痛覚反応抑制が認められた。これらの症状はその発現例数および強さに用量相関性が認められた。

マウスにおける睡眠延長作用

供試動物：ddY系雄マウス、体重21.3~25.8 g、

1群10匹(検体投与群)あるいは20匹(対照群)

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁して0、3、10、30、100、300および1000 mg/kg (投与液量10 mL/kg) を経口投与し、投与の1時間後にヘキサバルピタールナトリウム(90 mg/kg)を腹腔内投与した。正向反射消失を指標に睡眠持続時間を測定した。



結 果：

投与量 (mg/kg)	平均睡眠時間 (分)
対照 (コーンオイル)	42.8
検体 3	43.1
10	52.2
30	60.6**
100	102.3**
300	160.9**
1000	183.7**

対照群との有意差検定は Student の t 検定を用いて行った (\*\*;  $P < 0.01$ )。

検体 3 mg/kg の投与では睡眠に対する影響は認められなかった。10 mg/kg 以上では睡眠時間の延長が認められ、30 mg/kg 以上では対照群と比べ有意差が認められた。

ウサギの脳波に対する作用

供試動物：New Zealand White 種雄ウサギ、体重；2.2～3.5 kg、1群3匹

投与方法：エーテル麻酔下のウサギを脳定位固定装置に固定し、Sawyer の脳図譜を参考に、扁桃核および海馬に双極電極を刺入し、運動野、感覚野および視覚野の硬膜上に単極性ネジ電極を固定した。検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して 0、1、2.5 および 6 mg/kg (投与液量 0.2 mL/kg) をガラミン不動化、人工呼吸下のウサギの耳介静脈内に投与し、投与後 30 分間の脳波を観察した。

結 果：検体 1 mg/kg 以上の静脈内投与でウサギ脳波の高振幅化あるいは徐波化が認められた。同等液量の媒体の投与は脳波に何ら影響を与えなかった。

ウサギの呼吸、循環器系に対する作用

ウサギの呼吸、血圧、心拍数、心電図に対する作用

供試動物：New Zealand White 種雄ウサギ、体重；2.2～3.5 kg、1群3匹

投与方法：ウサギを $\alpha$ -クロラロースおよびウレタンで麻酔し、呼吸は気管カニューレに装着した呼吸ピックアップ、血圧は大腿動脈カニューレに接続した圧トランスデューサー、心拍数は心拍計を介して、心電図は第 II 誘導により、それぞれ記録した。検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して 0、1、2.5 および 6 mg/kg をウサギの耳介静脈内に投与し、投与後 30 あるいは 60 分間観察した。

結 果：検体 1 および 2.5 mg/kg の投与では明らかな影響は認められなかった。投与直後に一過性の脈圧の増大、心拍数増加、心電図 QRS 波の振幅減少の見られる

例があったが、媒体投与例にも見られる変化であり、検体の作用は認められなかった。また、1 mg/kg 投与群の2例で麻酔状態の変化と見られる呼吸数の増加がみられたが、2.5 mg/kg の投与では呼吸数に変化は見られなかった。6 mg/kg では一過性の不整脈とそれに続く血圧下降、呼吸数増加、および心電図QRS波の振幅減少が認められた。ここで見られた呼吸数増加は血圧下降に伴う反射性の変化と思われた。心拍数については1例で軽度増加が認められたが、2例では変化は認められず、その影響は明らかではなかった。

以上のように、検体の静脈内投与により、高投与量で心臓に作用して一過性に不整脈を惹起し、また心電図QRS波の振幅を減少させたことから、心機能に対する抑制、阻害作用が認められた。

#### ウサギおよびモルモットの自律神経系に対する作用

##### ウサギのアセチルコリンおよびノルエピネフリンによる血圧反応に対する作用

供試動物：New Zealand White 種雄ウサギ、体重2.2~3.5 kg、1群3匹

投与方法：ウサギを $\alpha$ -クロラロースおよびウレタンで麻酔し、血圧は大腿動脈カニューレに接続した圧トランスデューサーを介して、心拍数は心拍計を介してそれぞれ記録した。検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して0、1、2.5および6 mg/kg (投与液量0.2 mL/kg) をウサギの耳介静脈内に投与し、アセチルコリン1  $\mu$ g/kg およびノルエピネフリン1~5  $\mu$ g/kg 静脈内投与による血圧反応に対する影響を検体投与後30分間観察した。

結果：検体1、2.5および6 mg/kg の静脈内投与は、ウサギのアセチルコリンによる降圧反応、ノルエピネフリンによる昇圧反応に影響を与えなかった。

##### モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物：Hartley系雄モルモット、体重；312~400 g、1群4~5匹

方法：モルモットから回腸を摘出し、回腸片標本を作製した。標本を混合ガス(95% O<sub>2</sub>、5% CO<sub>2</sub>)を通気したクレブス液(37°C)中に1gの負荷を加えて懸垂し、自発性収縮を等尺性トランスデューサーを介して記録した。検体をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して最終濃度が10<sup>-7</sup>~10<sup>-4</sup> g/mLになるように添加し、影響を観察した。また、液温を30°Cとし、アセチルコリン(3 × 10<sup>-7</sup> g/mL)、ヒスタミン(2 × 10<sup>-7</sup> g/mL)による収縮反応に対する検体10<sup>-7</sup>~10<sup>-4</sup> g/mL前処置の影響を観察した。

結果：検体は10<sup>-7</sup>および10<sup>-6</sup> g/mLの濃度でモルモット摘出回腸の自発性収縮、アセチルコリンおよびヒスタミンによる収縮反応に影響を与えなかった。10<sup>-6</sup>および10<sup>-4</sup> g/mLでは自発性収縮の顕著な抑制が認められ、アセチルコリンおよびヒスタミンによる収縮反応の抑制も認められた。この抑制作用には収縮薬に

対する選択性は認められず、自発性収縮も抑制したことから筋直接性の作用と考えられた。

#### ラットの末梢神経系に対する作用

##### ラット摘出横隔膜神経筋標本に対する作用

供試動物：SD系雄ラット、体重300～395 g、5匹

方 法：ラットから横隔膜を摘出し、横隔膜神経筋標本を作製した。標本を混合ガス(95% O<sub>2</sub>、5% CO<sub>2</sub>)を通気したクレブス液(37℃)中に懸垂した。神経および筋に電気刺激を加え、筋収縮をFDピックアップを介して記録した。検体をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して最終濃度が10<sup>-7</sup>～10<sup>-4</sup> g/mLになるように添加し、その影響を検討した。

結 果：検体は10<sup>-7</sup>～10<sup>-5</sup> g/mLの濃度で神経および筋刺激による収縮反応に影響を与えなかった。10<sup>-4</sup> g/mLで神経刺激による収縮反応の抑制が認められた。筋刺激による収縮反応には変化が見られなかった。

以上のように、10<sup>-4</sup> g/mLで筋弛緩作用が認められ神経刺激による収縮反応が抑制されたことから、検体は高濃度の適用により神経筋伝達を阻害し末梢性に筋弛緩を起こすものと考えられた。

以上の試験結果より、プロシミドン原体は哺乳動物の生体機能に対して、中枢神経に対する抑制作用、筋弛緩作用、平滑筋に対する抑制作用を示し、さらに、高投与量の静脈内投与において、心機能に対する抑制、阻害作用を示した。

(2) プロシミドン原体における薬理試験

(マウスを用いた単回経口投与による一般症状の追加検討)

(資料 10-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1999年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

マウスの中樞神経系に対する作用

マウスにおける一般状態

供試動物：DDY系マウス、4~5週齢、体重 雄 22.6~25.7 g 雌 22.1~24.0 g、

1群雌雄各3匹

試験目的：生体の機能に及ぼす影響に関する試験の一項目である一般症状については、既に検討されているが、無作用量は得られていない(資料10-1)。従って、今回、無作用量について追加検討を行った。

投与方法：乳鉢で磨細した検体をコーンオイルに懸濁して0(溶媒対照)、30、100、300 mg/kg (投与液量 10 mL/kg) を単回経口投与し、投与前、投与後 30分、1、2、4、6 および 24 時間に Irwin らの方法に準じて行動観察を行った。

投与量設定根拠：

結果：100 mg/kg 以上では、異常歩行、自発運動減少、鎮静、呼吸数の減少、四肢姿勢の異常、さらに、300 mg/kg では、警戒性低下、受動性亢進、四肢筋および腹筋緊張の低下、握力低下、眼瞼下垂、位置視覚異常などの症状が投与後 30分あるいは1時間から発現したが、これらの症状のほとんどは、投与後 2 時間以降に消失傾向が認められ、投与後 24 時間には全て消失していることから、回復性が認められた。30 mg/kg の経口投与はマウスの一般症状に何ら影響を与えず、無作用量は 30 mg/kg であった。

以上の結果より、プロシミドン原体の Maus への単回経口投与により、100 mg/kg 以上で中枢神経系に対する抑制作用や筋弛緩作用を示唆する症状が認められたので、無作用量は 30 mg/kg であった。

(3) プロシミドン原体における薬理試験  
(ウサギを用いた単回経口投与による一般症状の検討)

(資料 10-3)

試験機関：住友化学工業株式会社  
報告書作成年：1999年

検体：プロシミドン原体  
検体純度：

ウサギの中枢神経系に対する作用

ウサギにおける一般状態

供試動物：New Zealand White 種雄ウサギ、12週齢、体重2.49～2.90 kg、1群3匹

試験目的：生体の機能に及ぼす影響に関する試験の一項目である一般症状については、既にげっ歯類であるマウスで検討されており、100 mg/kg から異常歩行、自発運動減少、鎮静などの症状発現が認められている（資料10-2）。今回は、非げっ歯類に対する検体の影響をウサギを用いて検討した。

投与方法：乳鉢で磨細した検体をコーンオイルに懸濁して0（溶媒対照）、500、2500 mg/kg（投与液量10 mL/kg）を単回経口投与し、投与前、投与後30分、1、2、4、6および24時間に行動観察を行った。観察項目を以下に示す。

認知力（常同）、気分（発声、興奮）、運動性（自発運動、触覚反応）、中枢興奮（振戦、筋攣縮、間代痙攣、強直痙攣）、姿勢（異常姿勢）、運動失調（異常歩調）、筋緊張（四肢筋）、反射（耳介反射、角膜反射）、自律神経症状（瞳孔、眼裂、眼球突出、流涎、排尿（尿失禁）、立毛、呼吸数）、その他（軟便、下痢、眼脂分泌、流涙、血涙、排泄（油状物）、皮膚の状態、被毛の状態、可視粘膜の状態）、死亡

投与量設定根拠：

結果：いずれの群においてもウサギの一般症状に何ら影響を認めなかった。

以上の結果より、プロシミドン原体を2500 mg/kgの割合でウサギへ単回経口投与しても一般症状に何ら異常は認められず、げっ歯類と比較してウサギではプロシミドン原体による中枢神経系に対する抑制作用や筋弛緩作用は弱いものと考えられた。

プロシミドン原体の「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 [Irwin 法]	マウス	経口 (コーンオイル) 0、100、 300、1000	雄 6	100	<100	100 mg/kg 以上でよろめき歩調、警戒性抑制、立ち直り反射抑制、受動性亢進、運動量減少、探索行動抑制、触覚反応抑制、位置視覚異常、体姿勢異常(腹臥)、四肢筋緊張低下、躯体緊張低下、握力低下 300 mg/kg 以上でさらに歩行不能、耳介反射抑制、呼吸抑制 1000 mg/kg でさらに角膜反射抑制、閉眼、体温下降、痛覚反応抑制
	一般状態 [Irwin 法]	マウス	経口 (コーンオイル) 0、30、 100、300	雄 3 雌 3	100	30	100 mg/kg 以上では、異常歩行、自発運動減少、鎮静、呼吸数の減少、四肢姿勢の異常 300 mg/kg ではさらに警戒性低下、受動性亢進、四肢筋および腹筋緊張の低下、握力低下、眼瞼下垂、位置視覚異常などの症状
	一般状態	ウサギ	経口 (コーンオイル) 0、500、 2500	雄 3	>2500	2500	異常なし
	睡眠延長作用 (ヘキソハムピター 睡眠)	マウス	経口 (コーンオイル) 0、3、10、 30、100、 300、1000	雄 10、 対照群は 雄 20	10	3	10 mg/kg 以上で睡眠時間延長
	脳波	ウサギ (カラムシ不 動化)	静脈内 (DMSO) 0、1、 2.5、6	雄 3	1	—	1 mg/kg 以上で脳波の高振幅化あるいは徐波化

プロシミドン原体の「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表（続き）

試験項目		動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
呼吸・ 循環器系	呼吸・血 圧・心拍 数・ 心電図	ウサギ (麻酔下)	静脈内 (DMSO)	0、1、 2.5、6	雄3	6	2.5	6 mg/kg で一過性の不 整脈とそれに続く血圧 下降および呼吸数増 加、心電図 QRS 波の振 幅減少
	アセチルコリン、ノ ルエピネフリンに よる血圧反 応	ウサギ (麻酔下)	静脈内 (DMSO)	0、1、 2.5、6	雄3	—	6	アセチルコリンによる降圧反 応、ノルエピネフリンによる昇 圧反応に影響なし
自律神 経系	摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i> (DMSO)	$10^{-7}$ ~ $10^{-4}$ (g/mL)	雄4~5	$10^{-5}$ (g/mL)	$10^{-6}$ (g/mL)	$10^{-5}$ g/mL 以上で自発性 収縮抑制、アセチルコリン、ヒス タミンによる収縮反応抑 制
	末梢神 経系	摘出横隔膜 神経筋	ラット	<i>in vitro</i> (DMSO)	$10^{-7}$ ~ $10^{-4}$ (g/mL)	雄5 (1 試験)	$10^{-4}$ (g/mL)	$10^{-5}$ (g/mL)



## 1 1. 補足試験

















本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。





























本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



## 12. 補足試験



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。































本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。





























本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。





















本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。





















本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

















本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。











本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。















本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。











本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。









本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。









本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



















本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。























本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。















本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。









