

C. 製剤を用いた試験成績

1. ニテンピラム 10%水溶剤

(1) ニテンピラム 10%水溶剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製1-1)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検体：ニテンピラム 10%水溶剤 (ベストガード水溶剤)

検体純度：10%水溶剤

[組成] ニテンピラム 10.0%
展着剤等 90.0%

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、6週齢、体重：雄 173~238 g、雌 136~191 g、

1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および検体 5000 mg/kg 投与群を設け、その死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を 5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、金属製胃管を用いて強制経口投与した。

投与液量は 20 mL/kg とした。対照群には 5%アラビアゴム水溶液のみを同様に投与した。投与前約 18 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間（投与日は投与後 5 時間まで頻回、投与後 1 日以降は 1 日 1 回）観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について臓器の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与後 1 時間より発現、 投与後 2 時間に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 < 5000 (5000mg/kg 投与群で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

中毒症状としては、自発運動の低下が観察された。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(2) ニテンピラム 10%水溶剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製 1-2)

試験機関：(株) 臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検 体：ニテンピラム 10%水溶剤 (ベストガード水溶剤)

検体純度：10%水溶剤

[組 成] ニテンピラム 10.0%
展着剤等 90.0%

供試動物：ICR 系マウス、6 週齢、体重：雄 27.9~35.0 g、雌 21.9~28.6 g、

1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

試験方法：対照群および検体 5000 mg/kg 投与群を設け、その死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を 5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、金属製胃管を用いて強制経口投与した。

投与液量は 20 mL/kg とした。対照群には 5%アラビアゴム水溶液のみを同様に投与した。投与前約 18 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間 (投与日は数回、投与後 1 日以降は 1 日 1 回) 観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について臓器の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与後 15 分より発現、 投与後 4 時間に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 < 5000 (5000mg/kg 投与群で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

中毒症状としては、自発運動の低下が観察された。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(3) ニテンピラム 10%水溶剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製 1-3)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検 体：ニテンピラム 10%水溶剤 (ベストガード水溶剤)

検体純度：10%水溶剤

[組 成] ニテンピラム 10.0%
展着剤等 90.0%

供試動物：Wistar 系ラット、雄 7 週齢、雌 9 週齢、体重：雄 174~263 g、雌 198~243 g、
1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

試験方法：対照群および検体 2000 mg/kg 投与群を設け、その死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を粉碎して約 20 cm² (4×5cm) のリント布に所定量均一に広げて精製水 0.5 mL で湿らせた後、剃毛した動物の背部約 30 cm² (5×6cm) に適用し、サージカルテープを用いて固定した。24 時間後にリント布を除去し、適用部位を微温湯で洗浄した。対照群には検体を除き同様の処置をした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間 (投与日は数回、投与後 1 日以降は 1 日 1 回) 観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について臓器の内眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

中毒症状および死亡は認められなかった。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。また、適用部位の皮膚にも刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

(4) ニテンピラム 10%水溶剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 製1-4)

試験機関：Exxon Biomedical Sciences, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：ニテンピラム 10%水溶剤 (ベストガード水溶剤)

検体純度：10%水溶剤

[組成] ニテンピラム 10.0%
展着剤等 90.0%

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、5~6 週齢、体重：雄 154.35~185.53 g、雌 163.96~193.50 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

曝露方法：検体を水に懸濁させた後、スプレーアトマイザーを用いてミストエアロゾルを発生させ、4 時間全身曝露させた。なお、曝露濃度は発生可能な最大濃度であった。

曝露空気をグラスファイバーフィルターに捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

曝露条件：

設定濃度	1686 (技術的に達成し得る最大濃度であった)
実際濃度 (mg/m ³)	1686
粒子径分布 (%) ¹⁾	
≤15 (μm)	99.7
≤10	98.4
≤1	13.7
空気力学的質量中位径 (μm)	2.2
チャンパー容積 (L)	150
チャンパー内通気量 (L/分)	27
曝露条件	ミスト 4 時間 全身曝露

1) カスケードインパクターを用いて 1 回測定

観察・検査項目：曝露前、曝露中（曝露開始後 1 時間までは 15 分間隔、その後は 1 時間間隔）、曝露直後および曝露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。体重を曝露前、曝露後 7 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	吸 入
曝露濃度 (mg/m ³)	1686
LC ₅₀ (mg/m ³)	雌雄共 > 1686
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	曝露開始後 30 分より発現、 曝露後 1 日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雌雄共 < 1686 (1686mg/m ³ 曝露群で症状が認められた)
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雌雄共 1686

中毒症状としては、曝露開始後 30 分から 4 時間にかけて自発運動の低下が、曝露終了後チャンバーから動物を取り出したときに自発運動の低下および呼吸困難が認められた。また、チャンバーから動物を取り出す際、被毛上に検体の付着が認められた。

体重および剖検では検体曝露による影響は認められなかった。

(5) ニテンピラム 10%水溶剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製 1-5)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体：ニテンピラム 10%水溶剤 (ベストガード水溶剤)

検体純度：10%水溶剤

[組 成]	ニテンピラム	10.0%
	展着剤等	90.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、11~12 週齢、体重 2.46~2.68 kg、
1 群 6 匹

観察期間：検体除去後 72 時間

投与方法：適用約 24 時間前に動物の背部を刈毛し、2 × 3 cm の適用部位を左右 2 ヶ所設定した。左側には乳鉢で粉碎した検体 0.5 g を 2 × 3 cm のリント布にひろげ、約 0.5 mL の精製水で湿らせて適用した。右側には同量の精製水を湿らせたリント布を適用した。リント布をサージカルテープで固定し、4 時間閉塞適用した。適用 4 時間後にリント布を取り除き、皮膚に付着した検体を精製水を含ませた脱脂綿で清拭した。

観察項目：検体適用前、リント布除去 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、農林水産省のガイドライン（1985 年）に示された判定基準に従って採点した。

一般状態もあわせて観察し、体重を適用前、リント布除去 24、48 および 72 時間後に測定した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。

検体適用部位には、各観察時において紅斑、浮腫および痂皮形成等の刺激性変化は認められなかった。一般状態および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ニテンピラム 10%水溶剤はウサギの皮膚に対して、刺激性はないと判断された。

動物 番号	適用物質	項目	最高 評点	検体除去後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
1	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
2	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
3	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
4	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
5	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
6	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0	
	浮腫	24	0	0	0	0	
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	

*検体：ニテンピラム 10%水溶剤

(6) ニテンピラム 10%水溶剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製 1-6)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体：ニテンピラム 10%水溶剤 (ベストガード水溶剤)

検体純度：10%水溶剤

[組 成]	ニテンピラム	10.0%
	展着剤等	90.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、11~12 週齢、体重 2.40~2.60 kg¹、
非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：乳鉢で粉碎した検体 0.1 g を右眼に適用し、左眼はそのまま対照とした。洗眼群 3 匹は適用 2 分後に約 20 mL の生理食塩液で洗眼した。対照眼についても同様に洗眼した。

観察項目：検体適用前、適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省のガイドライン (1985 年) に示された判定基準に従って採点した。一般状態もあわせて観察し、体重を適用前、適用 24 および 72 時間後に測定した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。

非洗眼群では、適用 1 時間後に評点 1 の結膜浮腫が 1/6 例で認められたが、24 時間後には完全に回復した。

洗眼群では、各観察時において刺激性変化は認められなかった。

一般状態および体重に異常は認められなかった。

以上の結果より、ニテンピラム 10%水溶剤をウサギの眼に適用したところ、非洗眼群および洗眼群において眼に対する陽性効果は認められなかった²。

申請者注 1：投与時の体重範囲について

最終報告書における個体別体重表から、申請者が記載した。

申請者注 2：

Kay & Calandra の評価基準¹⁾に従うと『刺激性なし』に分類されるため、本剤はウサギの眼に対して刺激性なしと判断した。

¹⁾ J. H. Kay, and J. C. Calandra, Journal of the society of cosmetic chemists, 13: 281-289, 1962.

項 目		最高 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
陽性 例数	角膜		0	0	0	0		
	虹彩		0	0	0	0		
	結膜		0	0	0	0		
洗 眼 群	陽性 例数	角膜		0	0	0		
		虹彩		0	0	0		
		結膜		0	0	0		

結膜は評点 2 以上を陽性とした。

(7) ニテンピラム 10%水溶剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製1-7)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体：ニテンピラム 10%水溶剤 (ベストガード水溶剤)

検体純度：10%水溶剤

[組成]	ニテンピラム	10.0%
	展着剤等	90.0%

供試動物：Hartley 系雄モルモット、5 週齢、体重 288~415 g、

1 群 10 または 20 匹

観察期間：感作開始後 24 日間

試験操作：[Maximization 法]

[投与量設定根拠]

感作：検体処置群、検体対照群、2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) 処置群および DNCB 対照群の 4 群とした。肩甲骨部を刈毛し、左右 1 ヶ所ずつ上、中、下の 3 部位を投与部位とし、0.1 mL ずつ皮内投与した。

一次感作 (皮内)

上 部：Freund' s complete adjuvant (FCA)

中央部：検体の 5%水溶液、注射用蒸留水、0.1%DNCB 10%エタノール溶液あるいは 10%エタノール

下 部：検体の 10%水溶液と FCA の等量乳化物、注射用蒸留水と FCA の等量乳化物、0.2%DNCB 20%エタノール溶液と FCA の等量乳化物あるいは 20%エタノールと FCA の等量乳化物

二次感作 (経皮)

一次感作で、検体処置群の検体と FCA の乳化物投与部位に潰瘍形成が認められたため、ラウリル硫酸ナトリウム処置は実施しなかった。

一次感作の 6 日後、肩甲骨部を再度刈毛した。7 日後に検体の 25%水溶液、注射用蒸留水、1%DNCB 白色ワセリン混合物あるいは白色ワセリンを、2 × 4 cm のリント布に 0.2 mL または 0.2 g ずつ塗布して、肩甲骨部に 48 時間閉塞貼付した。

惹起；二次感作の 13 日後に左右腹側部を刈毛した。翌日、検体処置群および検体対照群には右側に検体の 25%水溶液を、左側に注射用蒸留水を、2 × 2 cm のリント布に 0.1 mL ずつ塗布して、左右腹側部に 24 時間閉塞貼付した。DNCB 処置群および DNCB 対照群には右側に 0.1%DNCB40%エタノール溶液を、左側に 40%エタノール溶液を、同様に処理した。

観察項目：惹起の閉塞貼付除去 24 および 48 時間後に適用部位を肉眼的に観察し、皮膚反応を次の判定基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	無反応
*1	まばらな軽い紅斑
*2	中等度の紅斑
*3	強度の紅斑および浮腫

* 陽性反応

結果：観察時間における皮膚反応が認められた動物数を次頁の表に示した。

検体処置群および検体対照群には、24 および 48 時間後のいずれの観察でも適用部位に皮膚反応は認められなかった。

一方、DNCB 処置群には、24 および 48 時間後のいずれの観察でも適用部位に評点 1 または 2 の皮膚反応が全例で認められた。DNCB 対照群では、適用部位に皮膚反応は認められなかった。

以上の結果より、ニテンピラム 10%水溶剤は Maximization 法で皮膚感受性は陰性であると判断した。

	群			供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
					24 時間後					48 時間後							
	感作		惹起		皮膚反応評点					皮膚反応評点					時間		合計
	皮内投与	経皮投与	経皮投与		0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	24	48	
検体	5%ニテンピラム 10%水溶剤	25% ニテンピラム 10%水溶剤	25% ニテンピラム 10%水溶剤	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
	蒸留水	蒸留水	25% ニテンピラム 10%水溶剤	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
陽性 対照	0.1% DNCB	1% DNCB	0.1% DNCB	10	0	0	10	0	10/10	0	1	9	0	10/10	100	100	100
	10%エタノール	ワセリン	0.1% DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0

2. ニテンピラム 0.25%粉剤

(1) ニテンピラム 0.25%粉剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製2-1)

試験機関：(株) 臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：ニテンピラム 0.25%粉剤 (ベストガード粉剤 DL)

検体純度：0.25%粉剤

[組成] ニテンピラム 0.25%
 鉱物質微粉、凝集剤等 99.75%

供試動物：Wistar/ST系ラット、6週齢、体重：雄 162～198 g、雌 133～171 g、

1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および検体 5000 mg/kg 投与群を設け、その死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を 5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、金属製胃管を用いて強制経口投与した。

投与液量は 10 mL/kg とした。対照群には 5%アラビアゴム水溶液のみを同様に投与した。投与前約 18 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間 (投与日は投与後 5 時間まで頻回、投与後 1 日以降は 1 にち 1 回) 観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について臓器の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

中毒症状および死亡は認められなかった。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(2) ニテンピラム 0.25%粉剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製2-2)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：ニテンピラム 0.25%粉剤 (ベストガード粉剤 DL)

検体純度：0.25%粉剤

[組成] ニテンピラム 0.25%
 鉱物質微粉、凝集剤等 99.75%

供試動物：ICR系マウス、6週齢、体重：雄 27.9~35.6 g、雌 23.7~29.9 g、

1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および検体 5000 mg/kg 投与群を設け、その死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、金属製胃管を用いて強制経口投与した。

投与液量は 10 mL/kg とした。対照群には5%アラビアゴム水溶液のみを同様に投与した。投与前約 18 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間 (投与日は投与後 5 時間まで頻回、投与後 1 日以降は 1 日 1 回) 観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について臓器の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

中毒症状および死亡は認められなかった。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(3) ニテンピラム 0.25%粉剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製 2-3)

試験機関：(株) 臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検 体：ニテンピラム 0.25%粉剤 (ベストガード粉剤 DL)

検体純度：0.25%粉剤

[組 成] ニテンピラム 0.25%
 鉱物質微粉、凝集剤等 99.75%

供試動物：Wistar/ST 系ラット、雄 7 週齢、雌 9 週齢、体重：雄 250~304 g、雌 204~241 g、
 1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

試験方法：対照群および検体 2000 mg/kg 投与群を設け、その死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を約 20 cm² (4×5 cm) のリント布に所定量のせ、均一に広げて精製水 0.5 mL で湿らせた後、剃毛した動物の背部約 30 cm² (5×6 cm) に適用し、サージカルテープを用いて固定した。24 時間後にリント布を除去し、適用部位を微温湯で洗浄した。対照群には検体を除き同様に処置した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間 (投与日は数回、投与後 1 日以降は 1 日 1 回) 観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について臓器の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄共 > 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与後 2 日から発現、 投与後 5 日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄・2000 雌 < 2000 (雌では 2000mg/kg 投与群で投与部位に症状 が認められた)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

中毒症状および死亡は認められなかった。雌1例の適用部位の皮膚に刺激性変化として軽微な発赤が認められたが、投与後5日に消失した。
体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(4) ニテンピラム 0.25%粉剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製2-4)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：ニテンピラム 0.25%粉剤ベストガード粉剤 DL)

検体純度：0.25%粉剤

[組成]	ニテンピラム	0.25%
	鉱物質微粉、凝集剤等	99.75%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、13週齢、体重 2.61～2.83 kg、
1群6匹

観察期間：検体除去後 10日間

投与方法：適用約 24 時間前に動物の背部を刈毛し、2 × 3 cm の適用部位を左右 2 ヶ所設定した。左側には乳鉢で粉碎した検体 0.5 g を 2 × 3 cm のリント布に広げ、0.5 mL の精製水で湿らせて適用した。右側には同量の精製水を湿らせたリント布を適用した。リント布をサージカルテープで固定し、4 時間閉塞貼付した。適用 4 時間後にリント布を取り除き、皮膚に付着した検体を精製水を含ませた脱脂綿で清拭した。

観察項目：検体適用前、リント布除去 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察したが、72 時間でも刺激性が認められたため、10 日後まで観察し、農林水産省のガイドライン（1985 年）に示された判定基準に従って採点した。

一般状態もあわせて観察し、体重を適用前、適用 24、48、72 時間、7 日および 10 日後に測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。

検体適用部位には、1 時間から 48 時間後に評点 1 の非常に軽度の紅斑および評点 1 の非常に軽度の浮腫が 3/6 例で認められた。浮腫は 72 時間後から経時的に回復し、7 日後に全て消失した。紅斑は、5 日後から軽度の痂皮形成を示したが、経時的に回復し、10 日後に全て消失した。

一般状態および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ニテンピラム 0.25%粉剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有すると判断された。

動物 番号	適用物質	項 目	最高 評点	検体除去後時間または日数										
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日
1	検体*	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	4	4	4	0	0	0
		浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	検体*	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	4	4	4	4	4	4
		浮腫	4	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	検体*	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小計	紅斑・痂皮	24	3	3	3	3	3	12	8	8	4	4	0	
	浮腫	24	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0	0	
平均	紅斑・痂皮	4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	2.0	1.3	1.3	0.7	0.7	0	
	浮腫	4	0.5	0.5	0.5	0.3	0.3	0.2	0.2	0	0	0	0	

*検体：ニテンピラム 0.25%粉剤

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。

(5) ニテンピラム 0.25%粉剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製2-5)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：ニテンピラム 0.25%粉剤 (ベストガード粉剤 DL)

検体純度：0.25%粉剤

[組成]	ニテンピラム	0.25%
	鉱物質微粉、凝集剤等	99.75%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、13週齢、体重 2.55～2.76 kg、
非洗眼群 6匹、洗眼群 3匹

観察期間：7日間

投与方法：検体 0.1 g を左眼に適用し、右眼はそのまま対照とした。洗眼群 3匹は適用
2分後に約 20 mL の生理食塩液で洗眼した。対照眼についても同様に洗眼した。

観察項目：検体適用前、適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化
を観察し、農林水産省のガイドライン (1985 年) に示された判定基準に従って
採点した。適用 72 時間後にも刺激反応が認められたため、7日後まで観察した。
一般状態もあわせて観察し、体重を適用前、適用 24、72 時間および 7 日後に測
定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。

非洗眼群では適用 1 時間後に評点 1 の角膜混濁が 1/6 例で、評点 1 の結膜発赤お
よび評点 1 の結膜浮腫が全例で認められた。24 時間後に評点 1 の角膜混濁が 1/6
例で、評点 1 の虹彩の緩やかな反応が 3/6 例で、評点 1 の結膜発赤が全例で、評
点 1 の結膜浮腫が 2/6 例で認められた。48 時間後に角膜および虹彩の変化は全
て消失した。陽性効果にいたらないその他の所見も 48 時間以降経時的に回復し、
6 日後には全て消失した。

洗眼群では適用 1 時間後に結膜発赤および結膜浮腫が全例で認められた。これら
の所見は経時的に消失し、24 時間後に結膜浮腫が、72 時間後には結膜発赤が完全
に消失した。洗眼群に陽性効果は認められなかった。

一般状態および体重に異常は認められなかった。

以上の結果より、ニテンピラム 0.25%粉剤はウサギの眼に対して非常に軽度な刺激性を
有するが、洗眼により消失すると考えられた。

項目	最高 評点	適用後時間または日数									
		1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	1	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	1	1	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	1	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩発赤	2	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0
動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	
動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜混濁	4	0	1	0	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	1	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	
陽性 例数	角膜		1	2	0	0	0	0	0		
	虹彩		0	3	0	0	0	0	0		
	結膜		0	0	0	0	0	0	0		
洗 眼 群	陽性 例数	角膜	0	0	0	0	0	0	0		
		虹彩	0	0	0	0	0	0	0		
		結膜	0	0	0	0	0	0	0		

結膜は評点2以上を陽性とした。

(6) ニテンピラム 0.25%粉剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製 2-6)

試験機関: Safepharma Laboratories Limited

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検 体: ニテンピラム 0.25%粉剤 (ベストガード粉剤 DL)

検体純度: 0.25%粉剤

[組 成]	ニテンピラム	0.25%
	鉱物質微粉、凝集剤等	99.75%

供試動物: Dunkin-Hartley 系雌モルモット、約 8~12 週齢、体重 347~450 g、1 群 10 または 20 匹

観察期間: 感作開始後 30 日間

試験操作: [Buehler 法]

[投与量設定根拠]

感作: 検体処置群、検体対照群、2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) 処置群および DNCB 対照群の 4 群とした。適用当日に刈毛した動物の左腹側部に、検体処置群では検体の 75%落花生油懸濁液を、検体対照群では落花生油を、0.5 mL ずつ約 1.5 × 3.5 cm のリント布に塗布して、粘着テープおよびアルミ箔で被覆・固定し、その上から粘着テープで固定し、6 時間閉塞貼付した。DNCB 処置群では 0.5 % DNCB 無水エタノール液を、DNCB 対照群では無水エタノールを、0.5 mL ずつ同様に処置した。この処置を週 1 回、3 週にわたり実施した。

惹起: 最終感作から 2 週間後、刈毛した動物の右腹側部に、検体処置群および検体対照群では検体の 75%および 50%落花生油懸濁液を、DNCB 処置群および DNCB 対照群では 0.05%DNCB 無水エタノール液を、0.5 mL ずつ約 1.5 × 3.5 cm のリント布に塗布してアルミ箔で被覆し、その上から粘着テープで固定し 6 時間閉塞貼付した。適用 6 時間後にリント布を取り除き、皮膚に付着した検体をジエチルエーテルで清拭した。

観察項目: 惹起の閉塞貼付除去 24 および 48 時間後に適用部位を肉眼的に観察し、皮膚反応を次の評点に従って採点した。

評点	判定基準
0	反応なし
1	散在性の軽度の発赤
2	中等度のびまん性の発赤
3	強度の発赤と浮腫

結果：観察時間における皮膚反応が認められた動物数を次頁の表に示した。

検体処置群では、24 時間後の観察で、評点 1 の散在性の軽度の発赤が 20 例中 1 例で認められたが、48 時間後の観察では皮膚反応は認められなかった。検体対照群では、24 および 48 時間後のいずれの観察でも皮膚反応は認められなかった。検体処置群の陽性率は 5%であった。

DNCB 処置群には、24 および 48 時間後のいずれの観察でも、評点 1 または 2 の散在性の軽度の発赤または中等度のびまん性の発赤が全例で認められた。DNCB 対照群では、24 時間後の観察で、評点 1 の散在性の軽度の発赤が 10 例中 1 例で認められたが、48 時間後の観察では皮膚反応は認められなかった。DNCB 処置群の陽性率は 100%であった。

以上の結果から、ニテンピラム 0.25%粉剤 DL は Buehler 法で弱い皮膚感作性があると判断した。

群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)			
			24 時間後					48 時間後					時間		合計	
感作	惹起		皮膚反応評点					皮膚反応評点								
		0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	24	48			
検 体	75%ニテンピ [®] ラム 0.25%粉剤 DL	20	19	1	0	0	1/20	20	0	0	0	0/20	5	0	5	
	50%ニテンピ [®] ラム 0.25%粉剤 DL	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0	
	75%ニテンピ [®] ラム 0.25%粉剤 DL	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0	
	50%ニテンピ [®] ラム 0.25%粉剤 DL	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0	
陽 性 対 照	0.5%DNCB	0.05%DNCB	10	0	1	9	0	10/10	0	4	6	0	10/10	100	100	100
	無水エタノール	0.05%DNCB	10	9	1	0	0	1/10	10	0	0	0	0/10	10	0	10

3. ニテンピラム 1%粒剤

(1) ニテンピラム 1%粒剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製3-1)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検体：ニテンピラム 1%粒剤 (ベストガード粒剤)

検体純度：1%粒剤

[組成] ニテンピラム 1.0%
 鉱物質微粉等 99.0%

供試動物：Sprague-Dawley系ラット、6週齢、体重：雄 173~238 g、雌 136~191 g、

1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および検体 5000 mg/kg 投与群を設け、その死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を 5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、金属製胃管を用いて強制経口投与した。

投与液量は 10 mL/kg とした。対照群には 5%アラビアゴム水溶液のみを同様に投与した。投与前約 18 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間 (投与日は投与後 5 時間まで頻回、投与後 1 日以降は 1 日 1 回) 観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について臓器の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

中毒症状および死亡は認められなかった。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(2) ニテンピラム 1%粒剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製3-2)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検体：ニテンピラム 1%粒剤 (ベストガード粒剤)

検体純度：1%粒剤

[組成] ニテンピラム 1.0%
 鋳物質微粉等 99.0%

供試動物：ICR系ラット、6週齢、体重：雄 27.9~35.0 g、雌 21.9~28.6 g、
 1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および検体 5000 mg/kg 投与群を設け、その死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を 5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、金属製胃管を用いて強制経口投与した。

投与液量は 10 mL/kg とした。対照群には 5%アラビアゴム水溶液のみを同様に投与した。投与前約 18 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間 (投与日は数回、投与後 1 日以降は 1 日 1 回) 観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について臓器の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

中毒症状および死亡は認められなかった。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(3) ニテンピラム 1%粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製3-3)

試験機関：(株) 臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検体：ニテンピラム 1%粒剤 (ベストガード粒剤)

検体純度：1%粒剤

[組成] ニテンピラム 1.0%
 鉱物質微粉等 99.0%

供試動物：Wistar 系ラット、雄 7 週齢、雌 9 週齢、体重：雄 174~263 g、雌 198~243 g、
 1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

試験方法：対照群および 2000 mg/kg 投与群を設け、その死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：所定量の検体を約 20 cm² (4×5 cm) のリント布に均一に広げて精製水 0.5 mL で湿らせた後、剃毛した動物の背部約 30 cm² (5×6 cm) に適用し、サージカルテープを用いて固定した。24 時間後にリント布を除去し、適用部位を微温湯で洗浄した。対照群には検体を除き同様の処置をした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間 (投与日は数回、投与後 1 日以降は 1 日 1 回) 観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について臓器の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

中毒症状および死亡は認められなかった。

体重および剖検では検体投与による影響は認められなかった。

適用部位の皮膚に刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

(4) ニテンピラム 1%粒剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 製3-4)

試験機関: Exxon Biomedical Sciences, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994年

検体: ニテンピラム 1%粒剤 (ベストガード粒剤)

検体純度: 1%粒剤

[組成] ニテンピラム 1.0%
 鉱物質微粉等 99.0%

供試動物: Sprague-Dawley 系ラット、5~6 週齢、体重: 雄 133.97~159.06 g、雌 155.91~175.87 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

曝露方法: 粉碎、篩通した検体を用いて Wright Dust Feeder によりダストエアロゾルを発生させ、4 時間全身曝露させた。曝露濃度は発生可能な最大濃度であった。曝露空気をグラスファイバーフィルターに捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

曝露条件:

設定濃度	889 (技術的に達成し得る最大濃度であった)
実際濃度 (mg/m ³)	889
粒子径分布 (%) ¹⁾	
≤15 (μm)	89.7
≤10	80.5
≤1	7.4
空気力学的質量中位径 (μm)	4.2
チャンパー容積 (L)	150
チャンパー内通気量 (L/分)	27
曝露条件	ダスト 4 時間 全身曝露

1) カスケードインパクターを用いて 1 回測定

観察・検査項目: 曝露前、曝露中 (曝露開始後 1 時間までは 15 分間隔、その後 1 時間に 1 回)、曝露直後および曝露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。体重を曝露前、曝露後 7 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	吸 入
曝露濃度 (mg/m ³)	889
LC ₅₀ (mg/m ³)	雌雄共 > 889
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	曝露開始後 2 時間より発現、 曝露直後に消失
毒性兆候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雌雄共 < 889 (889mg/m ³ 曝露群で症状が認められた)
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雌雄共 889

中毒症状として、曝露開始後 2 時間から 4 時間にかけて自発運動の低下が認められた。また、チャンバーから動物を取り出す際、雌雄とも被毛上に検体の付着が認められた。

体重および剖検では検体曝露による影響は認められなかった。

(5) ニテンピラム 1%粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製 3-5)

試験機関：(株) 臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体：ニテンピラム 1%粒剤 (ベストガード粒剤)

検体純度：1%粒剤

[組 成]	ニテンピラム	1.0%
	鉱物質微粉等	99.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、11~12 週齢、体重 2.36~2.63 kg、
1 群 6 匹

観察期間：検体除去後 72 時間

投与方法：適用約 24 時間前に動物の背部を刈毛し、2 × 3 cm の適用部位を左右 2 ヶ所設定した。左側には乳鉢で粉碎した検体 0.5 g を 2 × 3 cm のリント布にひろげ、約 0.5 mL の精製水で湿らせて適用した。右側には同量の精製水を湿らせたリント布を適用した。リント布をサージカルテープで固定し、4 時間閉塞貼付した。適用 4 時間後にリント布を取り除き、皮膚に付着した検体を精製水を含ませた脱脂綿で清拭した。

観察項目：検体適用前、リント布除去 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、農林水産省のガイドライン（1985 年）に示された判定基準に従って採点した。

一般状態もあわせて観察し、体重を適用前、リント布除去 24、48 および 72 時間後に測定した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。

検体適用部位には、1 時間および 24 時間後に評点 1 の非常に軽度の紅斑が 1/6 例で認められたが、48 時間後には消失した。その他の動物に刺激性変化は認められなかった。一般状態および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ニテンピラム 1%粒剤はウサギの皮膚に対して、實際上刺激性はないと結論した。

動物 番号	適用物質	項 目	最高 評点	検体除去後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	検体*	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
2	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
3	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
4	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
5	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
6	検体*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	精製水	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
小計		紅斑・痂皮	24	1	1	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
平均		紅斑・痂皮	4	0.2	0.2	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0

*検体：ニテンピラム 1%粒剤

(6) ニテンピラム 1%粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製3-6)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検体：ニテンピラム 1%粒剤 (ベストガード粒剤)

検体純度：1%粒剤

[組成]	ニテンピラム	1.0%
	鉱物質微粉等	99.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、11~12週齢、体重 2.32~2.58 kg¹、
非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：乳鉢で粉碎した検体 0.1 g を右眼に適用し、左眼はそのまま対照とした。洗眼群 3 匹は適用 2 分後に約 20 mL の生理食塩液で洗眼した。対照眼についても同様に洗眼した。

観察項目：検体適用前、適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省のガイドライン (1985 年) に示された判定基準に従って採点した。一般状態もあわせて観察し、体重を適用前、適用 24 および 72 時間後に測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。

非洗眼群では、適用 1 時間後に評点 1 の結膜発赤が全例で、24 時間後に評点 1 の結膜発赤が 3/6 例で認められたが、48 時間後には消失した。

洗眼群では、各観察時において刺激性変化は認められなかった。

一般状態および体重に異常は認められなかった。

以上の結果より、ニテンピラム 1%粒剤をウサギの眼に適用したところ、非洗眼群では陽性効果と評価される変化は認められず²、洗眼群では刺激性は認められなかった。

申請者注 1：投与時の体重範囲について

最終報告書における個体別体重表から、申請者が記載した。

申請者注 2：

Kay & Calandra の評価基準¹⁾に従うと『ごく軽度の刺激性あり』に分類されるため、本剤はウサギの眼に対してごく軽度の刺激性ありと判断した。また、洗眼群で反応を認めなかったことから、洗浄効果ありと判断した。

¹⁾ J. H. Kay, and J. C. Calandra, Journal of the society of cosmetic chemists, 13: 281-289, 1962.

項 目		最高 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
陽性 例数	角膜		0	0	0	0		
	虹彩		0	0	0	0		
	結膜		0	0	0	0		
洗 眼 群	陽性 例数	角膜		0	0	0		
		虹彩		0	0	0		
		結膜		0	0	0		

結膜は評点 2 以上を陽性とした。

(7) ニテンピラム 1%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製 3-7)

試験機関：(株) 臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体：ニテンピラム 1%粒剤 (ベストガード粒剤)

検体純度：1%粒剤

[組 成]	ニテンピラム	1.0%
	鉱物質微粉等	99.0%

供試動物：Hartley 系雄モルモット、5 週齢、体重 249~368 g、

1 群 10 または 20 匹

観察期間：感作開始後 24 日間

試験操作：[Maximization 法]

[投与量設定根拠]

感作；検体処置群、検体対照群、2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) 処置群および DNCB 対照群の 4 群とした。肩甲骨部を刈毛し、左右 1 ヶ所ずつ上、中、下の 3 部位を投与部位とし、0.1 mL ずつ皮内投与した。

一次感作 (皮内)

上 部：Freund' s complete adjuvant (FCA)

中央部：検体の 2%懸濁液、注射用蒸留水、0.1%DNCB10%エタノール溶液あるいは 10%エタノール

下 部：検体の 4%懸濁液と FCA の等量乳化物、注射用蒸留水と FCA の等量乳化物、0.2%DNCB20%エタノール溶液と FCA の等量乳化物あるいは 20%エタノールと FCA の等量乳化物

二次感作 (経皮)

一次感作の 6 日後、肩甲骨部を再度刈毛し、検体処置群および検体対照群の動物について、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有白色ワセリン混合物 0.5 g を塗布して、24 時間後にアセトンで清拭した。

一次感作の 7 日後に検体の 25%懸濁液、注射用蒸留水、1%DNCB 白色ワセリン混合物あるいは白色ワセリンを、2 × 4 cm のリント布に 0.2 mL または 0.2 g

ずつ塗布して、肩甲骨部に48時間閉塞貼付した。

惹起；二次感作の13日後に左右腹側部を刈毛した。翌日、検体処置群および検体対照群には右側に検体の25%懸濁液を、左側に注射用蒸留水を、2×2cmのリント布に0.1mLずつ塗布して、24時間閉塞貼付した。DNCB処置群およびDNCB対照群には右側に0.1%DNCB40%エタノール溶液を、左側に40%エタノール溶液を、同様に処理した。

観察項目：惹起の閉塞貼付除去24および48時間後に適用部位を肉眼的に観察し、皮膚反応を次の判定基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	無反応
*1	まばらな軽い紅斑
*2	中等度の紅斑
*3	強度の紅斑および浮腫

* 陽性反応

結果：観察時間における皮膚反応が認められた動物数を次頁の表に示した。

検体処置群および検体対照群には、24および48時間後のいずれの観察でも適用部位に皮膚反応は認められなかった。

一方、DNCB処置群には、24および48時間後のいずれの観察でも適用部位に評点1または2の皮膚反応が全例で認められた。DNCB対照群には、適用部位に皮膚反応は認められなかった。

以上の結果より、ニテンピラム1%粒剤はMaximization法で皮膚感作性は陰性であると判断した。

群			供 試 動 物 数	感作反応動物数										陽性率 (%)			
				24 時間後					48 時間後					時間		合計	
感作		惹起		皮膚反応評点					皮膚反応評点								
皮内投与	経皮投与	経皮投与		0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	24	48		
検 体	2%ニテンピ [®] ラム 1%粒剤	25% ニテンピ [®] ラム 1%粒剤	25% ニテンピ [®] ラム 1%粒剤	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
	蒸留水	蒸留水	25% ニテンピ [®] ラム 1%粒剤	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
陽 性 対 照	0.1%DNCB	1%DNCB	0.1%DNCB	10	0	0	10	0	10/10	0	1	9	0	10/10	100	100	100
	10%エタノール	ワセリン	0.1%DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																																																																											
I-1	動物代謝 (吸収・分布・排泄・蓄積性)	ラット	<p>供試化合物： En-¹⁴C-ニテンピラムおよび Pn-¹⁴C-ニテンピラム(標識位置およびその選定理由は、この表の最後の<標識化合物一覧表>に記載。)</p> <p>投与方法： 雌雄ラットに 5 mg/kg (低用量) および 450 mg/kg (高用量) で単回経口投与。雄ラットに 5 mg/kg (低用量) で単回静脈内投与。雌雄ラットに 5 mg/kg (低用量) で 7 日間反復経口投与。胆管カニューレを施した雄ラットに 5 mg/kg (低用量) で単回経口投与。</p> <p>試料採取： 血中濃度試験：投与後 72 時間まで採取。 排泄試験：糞尿を投与後 7 日まで採取。呼気は投与後 48 時間まで採取。胆汁は投与後 48 時間まで採取。 組織残留試験：投与後 7 日 (単回投与) または 14 日 (反復投与) まで採取。</p> <p>検査項目： 血中濃度、排泄率、組織中濃度</p>	<p>・血漿の薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>標識体</th> <th>性別</th> <th>Cmax*</th> <th>Tmax (hr)</th> <th>T_{1/2} (hr)</th> <th>AUC** (0-72 hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">En-¹⁴C</td> <td>雄</td> <td>2.44</td> <td>1</td> <td>1.9</td> <td>10.48</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>3.45</td> <td>0.75</td> <td>1.4</td> <td>10.07</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Pn-¹⁴C</td> <td>雄</td> <td>2.91</td> <td>1</td> <td>1.4</td> <td>10.38</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>2.52</td> <td>0.75</td> <td>1.6</td> <td>8.45</td> </tr> </tbody> </table> <p>経口投与 (低用量)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>En-¹⁴C</th> <th>性別</th> <th>Cmax*</th> <th>Tmax (hr)</th> <th>T_{1/2} (hr)</th> <th>AUC** (0-72 hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>En-¹⁴C</td> <td>雄</td> <td>7.03</td> <td>0</td> <td>0.9</td> <td>12.56</td> </tr> </tbody> </table> <p>経口投与 (高用量)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>En-¹⁴C</th> <th>性別</th> <th>Cmax*</th> <th>Tmax (hr)</th> <th>T_{1/2} (hr)</th> <th>AUC** (0-72 hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>En-¹⁴C</td> <td>雄</td> <td>139</td> <td>0.50</td> <td>0.5</td> <td>797</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：単位は、μg ニテンピラム相当量/mL **：単位は、μg ニテンピラム相当量・hr/mL</p> <p>・累積 ¹⁴C 排泄率 (投与後 7 日)</p> <p>単回経口投与 (低用量)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試料</th> <th colspan="4">投与放射能に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">En-¹⁴C-標識体</th> <th colspan="2">Pn-¹⁴C-標識体</th> </tr> <tr> <td></td> <td>雄</td> <td>雌</td> <td>雄</td> <td>雌</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>92.4</td> <td>94.4</td> <td>93.5</td> <td>92.9</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>4.5</td> <td>4.5</td> <td>3.9</td> <td>3.9</td> </tr> <tr> <td>呼気*</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>96.9</td> <td>98.9</td> <td>97.4</td> <td>96.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：呼気は投与後 2 日まで採取。</p> <p>単回経口投与 (高用量)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試料</th> <th colspan="2">投与放射能に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">En-¹⁴C-標識体</th> </tr> <tr> <td></td> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>94.8</td> <td>93.0</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>4.3</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>99.1</td> <td>97.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>・胆汁 ¹⁴C 排泄率 (投与後 48 時間)</p> <p>単回経口投与 (低用量)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試料</th> <th colspan="2">投与放射能に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">雄</th> </tr> <tr> <td></td> <th>En-¹⁴C-標識体</th> <th>Pn-¹⁴C-標識体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胆汁</td> <td>2.8</td> <td>3.7</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>72.6</td> <td>81.9</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>4.2</td> <td>3.9</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>79.6</td> <td>89.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与 48 時間までの胆汁および尿中排泄率の合計として求めた体内吸収率は 75.4~85.6%であった。</p>	標識体	性別	Cmax*	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC** (0-72 hr)	En- ¹⁴ C	雄	2.44	1	1.9	10.48	雌	3.45	0.75	1.4	10.07	Pn- ¹⁴ C	雄	2.91	1	1.4	10.38	雌	2.52	0.75	1.6	8.45	En- ¹⁴ C	性別	Cmax*	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC** (0-72 hr)	En- ¹⁴ C	雄	7.03	0	0.9	12.56	En- ¹⁴ C	性別	Cmax*	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC** (0-72 hr)	En- ¹⁴ C	雄	139	0.50	0.5	797	試料	投与放射能に対する割合 (%TAR)				En- ¹⁴ C-標識体		Pn- ¹⁴ C-標識体			雄	雌	雄	雌	尿	92.4	94.4	93.5	92.9	糞	4.5	4.5	3.9	3.9	呼気*	0.0	0.0	0.0	0.0	合計	96.9	98.9	97.4	96.8	試料	投与放射能に対する割合 (%TAR)		En- ¹⁴ C-標識体			雄	雌	尿	94.8	93.0	糞	4.3	4.0	合計	99.1	97.0	試料	投与放射能に対する割合 (%TAR)		雄			En- ¹⁴ C-標識体	Pn- ¹⁴ C-標識体	胆汁	2.8	3.7	尿	72.6	81.9	糞	4.2	3.9	合計	79.6	89.5	武田薬品 (1993)	359
標識体	性別	Cmax*	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC** (0-72 hr)																																																																																																																												
En- ¹⁴ C	雄	2.44	1	1.9	10.48																																																																																																																												
	雌	3.45	0.75	1.4	10.07																																																																																																																												
Pn- ¹⁴ C	雄	2.91	1	1.4	10.38																																																																																																																												
	雌	2.52	0.75	1.6	8.45																																																																																																																												
En- ¹⁴ C	性別	Cmax*	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC** (0-72 hr)																																																																																																																												
En- ¹⁴ C	雄	7.03	0	0.9	12.56																																																																																																																												
En- ¹⁴ C	性別	Cmax*	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC** (0-72 hr)																																																																																																																												
En- ¹⁴ C	雄	139	0.50	0.5	797																																																																																																																												
試料	投与放射能に対する割合 (%TAR)																																																																																																																																
	En- ¹⁴ C-標識体		Pn- ¹⁴ C-標識体																																																																																																																														
	雄	雌	雄	雌																																																																																																																													
尿	92.4	94.4	93.5	92.9																																																																																																																													
糞	4.5	4.5	3.9	3.9																																																																																																																													
呼気*	0.0	0.0	0.0	0.0																																																																																																																													
合計	96.9	98.9	97.4	96.8																																																																																																																													
試料	投与放射能に対する割合 (%TAR)																																																																																																																																
	En- ¹⁴ C-標識体																																																																																																																																
	雄	雌																																																																																																																															
尿	94.8	93.0																																																																																																																															
糞	4.3	4.0																																																																																																																															
合計	99.1	97.0																																																																																																																															
試料	投与放射能に対する割合 (%TAR)																																																																																																																																
	雄																																																																																																																																
	En- ¹⁴ C-標識体	Pn- ¹⁴ C-標識体																																																																																																																															
胆汁	2.8	3.7																																																																																																																															
尿	72.6	81.9																																																																																																																															
糞	4.2	3.9																																																																																																																															
合計	79.6	89.5																																																																																																																															

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																									
				<p>・組織分布</p> <p>低用量投与群の T_{max} 時点 (雄: 1 時間、雌: 0.75 時間) で、雌雄ラットのほとんどの組織中に ¹⁴C の分布が認められたが、投与後 7 日の組織はいずれも 0.02 µg/g 以下となった。</p> <p>高用量単回投与後 7 日では、全血に 1.23~1.57 µg/g、雄の腎臓および肺に 1.36~1.49 µg/g と僅かな濃度が認められたが、低用量との投与比の 90 倍を上回る濃度を示す組織はいずれも認められなかった。</p> <p>7 日間反復経口投与では、最終投与後 7 日の組織は雄の体毛および雌の坐骨神経が 0.16 および 0.14 µg/g を示した以外はいずれも 0.10 µg/g 以下となり、単回投与との投与量比の 7 倍を上回る濃度を示す組織は認められなかった。</p> <p>En-¹⁴C-標識体の低用量単回経口投与後の主要組織中濃度を経時的に測定すると、腎臓、心臓、肺、脾臓、膵臓および筋肉は投与後 0.75 時間に、全血および肝臓は投与後 1 時間に、脳および精巣は投与後 2 時間に最大値を示し、その後、全血は 1.7 時間、その他の組織は 1.8~2.3 時間の半減期で減少した。</p>																																																																											
I-2	動物代謝 (代謝)	ラット	<p>供試化合物: En-¹⁴C-ニテンピラムおよび Pn-¹⁴C-ニテンピラム</p> <p>投与方法: 雌雄ラットに En-¹⁴C-ニテンピラムを 5 mg/kg (低用量) で単回経口投与。雄ラットに Pn-¹⁴C-ニテンピラムを 5 mg/kg (低用量) で単回経口投与。雄ラットに En-¹⁴C-ニテンピラムを 450 mg/kg (高用量) で単回経口投与。</p> <p>試料採取: 尿・糞: 投与後 7 日まで採取しプールした試料を分析。 主要組織: 投与後 1 および 4 時間の試料を分析。</p> <p>検査項目: 代謝物定量</p>	<p>・¹⁴C-ニテンピラムを低用量で単回投与したラットの尿・糞中の代謝物 (投与後 7 日間のプール試料) En-¹⁴C-ニテンピラム投与</p> <table border="1" data-bbox="746 1295 1225 1832"> <thead> <tr> <th rowspan="3">放射能成分</th> <th colspan="4">投与放射能に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">雄</th> <th colspan="2">雌</th> </tr> <tr> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>尿</th> <th>糞</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>¹⁴C 排泄率</td> <td>92.4</td> <td>4.5</td> <td>94.4</td> <td>4.5</td> </tr> <tr> <td>可溶性 ¹⁴C 画分</td> <td>92.4</td> <td>3.0</td> <td>94.4</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>83.9</td> <td>0.1</td> <td>85.7</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>CPCF</td> <td>0.4</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>CEMU</td> <td><0.1</td> <td>0.3</td> <td><0.1</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td>1.0</td> <td>0.2</td> <td>0.7</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>NICA</td> <td><0.1</td> <td><0.1</td> <td><0.1</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>CPOA</td> <td>0.5</td> <td>1.0</td> <td>0.5</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>CPMF</td> <td>0.6</td> <td>1.0</td> <td>2.7</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>未知代謝物 (数)^a</td> <td>1.7 (3)</td> <td><0.1 (1)</td> <td>1.2 (3)</td> <td><0.1 (1)</td> </tr> <tr> <td>TLC 原点</td> <td>4.3</td> <td>0.1</td> <td>3.3</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>不溶性 ¹⁴C 画分</td> <td>—</td> <td>1.5</td> <td>—</td> <td>2.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 未知代謝物の合計数</p>	放射能成分	投与放射能に対する割合 (%TAR)				雄		雌		尿	糞	尿	糞	¹⁴ C 排泄率	92.4	4.5	94.4	4.5	可溶性 ¹⁴ C 画分	92.4	3.0	94.4	2.5	ニテンピラム	83.9	0.1	85.7	0.1	CPCF	0.4	0.3	0.3	0.3	CEMU	<0.1	0.3	<0.1	0.3	CPMA	1.0	0.2	0.7	0.2	NICA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	CPOA	0.5	1.0	0.5	0.6	CPMF	0.6	1.0	2.7	0.7	未知代謝物 (数) ^a	1.7 (3)	<0.1 (1)	1.2 (3)	<0.1 (1)	TLC 原点	4.3	0.1	3.3	0.3	不溶性 ¹⁴ C 画分	—	1.5	—	2.0	武田薬品 (1993)	374
放射能成分	投与放射能に対する割合 (%TAR)																																																																														
	雄		雌																																																																												
	尿	糞	尿	糞																																																																											
¹⁴ C 排泄率	92.4	4.5	94.4	4.5																																																																											
可溶性 ¹⁴ C 画分	92.4	3.0	94.4	2.5																																																																											
ニテンピラム	83.9	0.1	85.7	0.1																																																																											
CPCF	0.4	0.3	0.3	0.3																																																																											
CEMU	<0.1	0.3	<0.1	0.3																																																																											
CPMA	1.0	0.2	0.7	0.2																																																																											
NICA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1																																																																											
CPOA	0.5	1.0	0.5	0.6																																																																											
CPMF	0.6	1.0	2.7	0.7																																																																											
未知代謝物 (数) ^a	1.7 (3)	<0.1 (1)	1.2 (3)	<0.1 (1)																																																																											
TLC 原点	4.3	0.1	3.3	0.3																																																																											
不溶性 ¹⁴ C 画分	—	1.5	—	2.0																																																																											

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																																																																																						
				<p>Pn-¹⁴C-ニテンピラム投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">放射能成分</th> <th colspan="2">投与放射能に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">雄</th> </tr> <tr> <th>尿</th> <th>糞</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>¹⁴C 排泄率</td> <td>93.5</td> <td>3.9</td> </tr> <tr> <td>可溶性 ¹⁴C 画分</td> <td>93.5</td> <td>2.6</td> </tr> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>81.7</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>CPCF</td> <td>0.3</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>CEMU</td> <td>0.5</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td>0.9</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>NICA</td> <td><0.1</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>CPOA</td> <td>2.2</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>CPMF</td> <td>1.2</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>未知代謝物 (数) ^a</td> <td>2.0 (3)</td> <td>0.2 (1)</td> </tr> <tr> <td>TLC 原点</td> <td>4.7</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>不溶性 ¹⁴C 画分</td> <td>—</td> <td>1.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>a : 未知代謝物の合計数</p> <p>・En-¹⁴C-ニテンピラムを高用量で単回投与したラットの尿・糞中の代謝物 (投与後 7 日間のプール試料)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">放射能成分</th> <th colspan="2">投与放射能に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">雄</th> </tr> <tr> <th>尿</th> <th>糞</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>¹⁴C 排泄率</td> <td>94.8</td> <td>4.3</td> </tr> <tr> <td>可溶性 ¹⁴C 画分</td> <td>94.8</td> <td>2.6</td> </tr> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>86.8</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>CPCF</td> <td>0.9</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>CEMU</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td>0.6</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>NICA</td> <td><0.1</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>CPOA</td> <td>1.5</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>CPMF</td> <td>ND</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>未知代謝物 (数) ^a</td> <td>2.0 (3)</td> <td>0.3 (1)</td> </tr> <tr> <td>TLC 原点</td> <td>3.0</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>不溶性 ¹⁴C 画分</td> <td>—</td> <td>1.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND : Not detected</p> <p>a : 未知代謝物の合計数</p> <p>・主要組織中の代謝物</p> <p>En-¹⁴C-ニテンピラムを低用量で単回投与後 1 時間および 4 時間の主要組織中放射性成分は、エタノール可溶性 ¹⁴C 画分中によく分布した。エタノール可溶性 ¹⁴C 画分中の放射性成分は、TLC 原点を含めて 6 種検出され、そのうち未変化のニテンピラム以外に 2 種の代謝物 (CPCF、CEMU) が同定された。肝臓以</p>	放射能成分	投与放射能に対する割合 (%TAR)		雄		尿	糞	¹⁴ C 排泄率	93.5	3.9	可溶性 ¹⁴ C 画分	93.5	2.6	ニテンピラム	81.7	0.1	CPCF	0.3	0.1	CEMU	0.5	0.1	CPMA	0.9	0.1	NICA	<0.1	<0.1	CPOA	2.2	0.9	CPMF	1.2	0.7	未知代謝物 (数) ^a	2.0 (3)	0.2 (1)	TLC 原点	4.7	0.4	不溶性 ¹⁴ C 画分	—	1.3	放射能成分	投与放射能に対する割合 (%TAR)		雄		尿	糞	¹⁴ C 排泄率	94.8	4.3	可溶性 ¹⁴ C 画分	94.8	2.6	ニテンピラム	86.8	0.3	CPCF	0.9	0.1	CEMU	ND	ND	CPMA	0.6	0.2	NICA	<0.1	<0.1	CPOA	1.5	0.3	CPMF	ND	0.7	未知代謝物 (数) ^a	2.0 (3)	0.3 (1)	TLC 原点	3.0	0.7	不溶性 ¹⁴ C 画分	—	1.7		
放射能成分	投与放射能に対する割合 (%TAR)																																																																																											
	雄																																																																																											
	尿	糞																																																																																										
¹⁴ C 排泄率	93.5	3.9																																																																																										
可溶性 ¹⁴ C 画分	93.5	2.6																																																																																										
ニテンピラム	81.7	0.1																																																																																										
CPCF	0.3	0.1																																																																																										
CEMU	0.5	0.1																																																																																										
CPMA	0.9	0.1																																																																																										
NICA	<0.1	<0.1																																																																																										
CPOA	2.2	0.9																																																																																										
CPMF	1.2	0.7																																																																																										
未知代謝物 (数) ^a	2.0 (3)	0.2 (1)																																																																																										
TLC 原点	4.7	0.4																																																																																										
不溶性 ¹⁴ C 画分	—	1.3																																																																																										
放射能成分	投与放射能に対する割合 (%TAR)																																																																																											
	雄																																																																																											
	尿	糞																																																																																										
¹⁴ C 排泄率	94.8	4.3																																																																																										
可溶性 ¹⁴ C 画分	94.8	2.6																																																																																										
ニテンピラム	86.8	0.3																																																																																										
CPCF	0.9	0.1																																																																																										
CEMU	ND	ND																																																																																										
CPMA	0.6	0.2																																																																																										
NICA	<0.1	<0.1																																																																																										
CPOA	1.5	0.3																																																																																										
CPMF	ND	0.7																																																																																										
未知代謝物 (数) ^a	2.0 (3)	0.3 (1)																																																																																										
TLC 原点	3.0	0.7																																																																																										
不溶性 ¹⁴ C 画分	—	1.7																																																																																										

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																																
				<p>外の組織では、組織中放射性成分の大部分は未変化のニテンピラムであった。一方、肝臓では1時間および4時間における未変化のニテンピラム濃度は他の組織より低く、代謝物 CPCF の濃度は他の組織より高い値を示した。代謝物 CEMU は他の組織と同程度の濃度を示した。</p> <p>・主要代謝反応</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ニテンピラムの脱水および還元反応によるシアノ体 (CPCF) への変換 2. CPCF の加水分解反応によるイミノ酢酸体 (CPMA)、メチルウレア体 (CEMU)、およびアミド体 (CPOA) の生成 3. CPMA の脱炭酸反応によるホルムアミジン体 (CPMF) への変換 4. ニテンピラムの二量化による NICA の生成 5. NICA の CPCF と CPOA への速やかな変換 																																																																																		
II-1	植物代謝	水稻	<p>供試化合物： En-¹⁴C-ニテンピラムおよび Pn-¹⁴C-ニテンピラム</p> <p>処理方法： 浸根処理：0.2 ppm 水溶液に根を浸漬。 葉面処理：アセトリム溶液を 1 μg/cm² (10 g ai/10a 相当) の割合で止め葉に1回塗布。 土壌混和処理：1.0 ppm の濃度で混和した土壌をポットの土壌表面に添加。</p> <p>試料採取： 浸根処理：処理4、8および24時間後 葉面処理：処理1、3、7、14および48日(完熟期)後 土壌混和処理：処理48日(完熟期)後</p> <p>検査項目： 総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量</p>	<p>・En-¹⁴C-ニテンピラム葉面処理48日(完熟期)後の稲における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">面分</th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="3">(ニテンピラム換算濃度、ppm)</th> </tr> <tr> <th>¹⁴C回収率</th> <th>抽出液</th> <th>抽出残渣</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>玄米</td> <td>1.6 (0.09)</td> <td>0.5</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>籾殻</td> <td>1.0 (0.30)</td> <td>0.7</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>穂軸</td> <td>0.1 (0.09)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>処理葉身</td> <td>67.6 (9.51)</td> <td>61.2</td> <td>6.4</td> </tr> <tr> <td>非処理葉身・葉鞘</td> <td>1.7 (0.03)</td> <td>1.4</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>2.0 (0.03)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>土壌</td> <td>3.7 (<0.01)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>77.7</td> <td>63.8</td> <td>8.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>—：未測定</p> <p>・En-¹⁴C-ニテンピラム土壌混和処理48日(完熟期)後の稲における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">面分</th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="3">(ニテンピラム換算濃度、ppm)</th> </tr> <tr> <th>¹⁴C回収率</th> <th>抽出液</th> <th>抽出残渣</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>玄米</td> <td>0.3 (0.02)</td> <td>0.1</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>籾殻</td> <td>0.1 (0.07)</td> <td>0.1</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>穂軸</td> <td><0.1 (0.02)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>葉身・葉鞘</td> <td>2.0 (0.04)</td> <td>1.2</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>0.3 (0.01)</td> <td>0.1</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>土壌</td> <td>101.5 (0.02)</td> <td>42.3</td> <td>59.2</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>104.2</td> <td>43.8</td> <td>60.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>—：未測定</p>	面分	処理量に対する割合 (%TAR)			(ニテンピラム換算濃度、ppm)			¹⁴ C回収率	抽出液	抽出残渣	玄米	1.6 (0.09)	0.5	1.1	籾殻	1.0 (0.30)	0.7	0.3	穂軸	0.1 (0.09)	—	—	処理葉身	67.6 (9.51)	61.2	6.4	非処理葉身・葉鞘	1.7 (0.03)	1.4	0.3	根部	2.0 (0.03)	—	—	土壌	3.7 (<0.01)	—	—	合計	77.7	63.8	8.1	面分	処理量に対する割合 (%TAR)			(ニテンピラム換算濃度、ppm)			¹⁴ C回収率	抽出液	抽出残渣	玄米	0.3 (0.02)	0.1	0.2	籾殻	0.1 (0.07)	0.1	<0.1	穂軸	<0.1 (0.02)	—	—	葉身・葉鞘	2.0 (0.04)	1.2	0.8	根部	0.3 (0.01)	0.1	0.2	土壌	101.5 (0.02)	42.3	59.2	合計	104.2	43.8	60.4	武田薬品 (1993)	382
面分	処理量に対する割合 (%TAR)																																																																																					
	(ニテンピラム換算濃度、ppm)																																																																																					
	¹⁴ C回収率	抽出液	抽出残渣																																																																																			
玄米	1.6 (0.09)	0.5	1.1																																																																																			
籾殻	1.0 (0.30)	0.7	0.3																																																																																			
穂軸	0.1 (0.09)	—	—																																																																																			
処理葉身	67.6 (9.51)	61.2	6.4																																																																																			
非処理葉身・葉鞘	1.7 (0.03)	1.4	0.3																																																																																			
根部	2.0 (0.03)	—	—																																																																																			
土壌	3.7 (<0.01)	—	—																																																																																			
合計	77.7	63.8	8.1																																																																																			
面分	処理量に対する割合 (%TAR)																																																																																					
	(ニテンピラム換算濃度、ppm)																																																																																					
	¹⁴ C回収率	抽出液	抽出残渣																																																																																			
玄米	0.3 (0.02)	0.1	0.2																																																																																			
籾殻	0.1 (0.07)	0.1	<0.1																																																																																			
穂軸	<0.1 (0.02)	—	—																																																																																			
葉身・葉鞘	2.0 (0.04)	1.2	0.8																																																																																			
根部	0.3 (0.01)	0.1	0.2																																																																																			
土壌	101.5 (0.02)	42.3	59.2																																																																																			
合計	104.2	43.8	60.4																																																																																			

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																																																													
				<p>・ Pn-¹⁴C-ニテンピラム土壌混和处理 48 日 (完熟期) 後の稲における放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)</th> </tr> <tr> <th>¹⁴C 回収率</th> <th>抽出液</th> <th>抽出残渣</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>玄米</td> <td>0.3 (0.02)</td> <td>0.1</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>籾殻</td> <td>0.1 (0.07)</td> <td>0.1</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>穂軸</td> <td>0.1 (0.07)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>葉身・葉鞘</td> <td>2.7 (0.07)</td> <td>1.6</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>0.3 (0.01)</td> <td>0.1</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>土壌</td> <td>92.6 (0.03)</td> <td>49.0</td> <td>43.6</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>96.1</td> <td>50.9</td> <td>45.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>— : 未測定</p> <p>・ En-¹⁴C-ニテンピラム葉面処理 48 日後 (完熟期) 後の代謝物分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">放射性成分</th> <th colspan="2">処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)</th> <th colspan="2">総残留放射能に対する割合 (%TRR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">玄米</th> <th colspan="2">処理葉身</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アセチル</td> <td>ND</td> <td>(ND)</td> <td>ND</td> <td>(ND)</td> </tr> <tr> <td>CPCF</td> <td>ND</td> <td>(ND)</td> <td>ND</td> <td>(ND)</td> </tr> <tr> <td>CEMU</td> <td><0.1</td> <td>(<0.01)</td> <td>2.1</td> <td>(0.20)</td> </tr> <tr> <td>CPEO</td> <td>0.1</td> <td>(<0.01)</td> <td>6.4</td> <td>(0.61)</td> </tr> <tr> <td>CPU</td> <td><0.1</td> <td>(<0.01)</td> <td>3.3</td> <td>(0.30)</td> </tr> <tr> <td>CP A</td> <td>0.1</td> <td>(0.01)</td> <td>26.9</td> <td>(2.56)</td> </tr> <tr> <td>NICA</td> <td>ND</td> <td>(ND)</td> <td>10.4</td> <td>(0.99)</td> </tr> <tr> <td>CPOA</td> <td>0.3</td> <td>(0.02)</td> <td>20.4</td> <td>(1.94)</td> </tr> <tr> <td>CPMF</td> <td><0.1</td> <td>(<0.01)</td> <td>16.6</td> <td>(1.58)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>ND</td> <td>(ND)</td> <td>1.6</td> <td>(0.15)</td> </tr> <tr> <td>TLC 原点</td> <td><0.1</td> <td>(<0.01)</td> <td>3.0</td> <td>(0.29)</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>1.1</td> <td>(0.06)</td> <td>9.5</td> <td>(0.90)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>1.6</td> <td>(0.03)</td> <td>100.0</td> <td>(9.51)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND : 未検出。</p> <p>ニテンピラムの水稻における主要代謝経路はニトロエチル基の脱水に続く還元、もしくはイソオキサゾール環を有する二量体形成に続く環開裂によるシアノアミジン骨格への変換であり、その後はシアノ基の水和、加水分解、脱炭酸および加水分解による脱離、イミノ基の加水分解あるいはメチル基の脱離を受け、最終的に植物構成成分に取り込まれた。</p>	画分	処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)			¹⁴ C 回収率	抽出液	抽出残渣	玄米	0.3 (0.02)	0.1	0.2	籾殻	0.1 (0.07)	0.1	<0.1	穂軸	0.1 (0.07)	—	—	葉身・葉鞘	2.7 (0.07)	1.6	1.1	根部	0.3 (0.01)	0.1	0.2	土壌	92.6 (0.03)	49.0	43.6	合計	96.1	50.9	45.1	放射性成分	処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)		総残留放射能に対する割合 (%TRR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)		玄米		処理葉身		アセチル	ND	(ND)	ND	(ND)	CPCF	ND	(ND)	ND	(ND)	CEMU	<0.1	(<0.01)	2.1	(0.20)	CPEO	0.1	(<0.01)	6.4	(0.61)	CPU	<0.1	(<0.01)	3.3	(0.30)	CP A	0.1	(0.01)	26.9	(2.56)	NICA	ND	(ND)	10.4	(0.99)	CPOA	0.3	(0.02)	20.4	(1.94)	CPMF	<0.1	(<0.01)	16.6	(1.58)	その他	ND	(ND)	1.6	(0.15)	TLC 原点	<0.1	(<0.01)	3.0	(0.29)	抽出残渣	1.1	(0.06)	9.5	(0.90)	合計	1.6	(0.03)	100.0	(9.51)		
画分	処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)																																																																																																																		
	¹⁴ C 回収率	抽出液	抽出残渣																																																																																																																
玄米	0.3 (0.02)	0.1	0.2																																																																																																																
籾殻	0.1 (0.07)	0.1	<0.1																																																																																																																
穂軸	0.1 (0.07)	—	—																																																																																																																
葉身・葉鞘	2.7 (0.07)	1.6	1.1																																																																																																																
根部	0.3 (0.01)	0.1	0.2																																																																																																																
土壌	92.6 (0.03)	49.0	43.6																																																																																																																
合計	96.1	50.9	45.1																																																																																																																
放射性成分	処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)		総残留放射能に対する割合 (%TRR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)																																																																																																																
	玄米		処理葉身																																																																																																																
アセチル	ND	(ND)	ND	(ND)																																																																																																															
CPCF	ND	(ND)	ND	(ND)																																																																																																															
CEMU	<0.1	(<0.01)	2.1	(0.20)																																																																																																															
CPEO	0.1	(<0.01)	6.4	(0.61)																																																																																																															
CPU	<0.1	(<0.01)	3.3	(0.30)																																																																																																															
CP A	0.1	(0.01)	26.9	(2.56)																																																																																																															
NICA	ND	(ND)	10.4	(0.99)																																																																																																															
CPOA	0.3	(0.02)	20.4	(1.94)																																																																																																															
CPMF	<0.1	(<0.01)	16.6	(1.58)																																																																																																															
その他	ND	(ND)	1.6	(0.15)																																																																																																															
TLC 原点	<0.1	(<0.01)	3.0	(0.29)																																																																																																															
抽出残渣	1.1	(0.06)	9.5	(0.90)																																																																																																															
合計	1.6	(0.03)	100.0	(9.51)																																																																																																															

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																																																																																																				
II-2	植物代謝	なす (葉面および植穴処理)	<p>供試化合物： En-¹⁴C-ニテンピラム</p> <p>処理方法： 葉面処理 (半減期測定)： 70%エタノール溶液を 2 μg ai/cm² (20 g ai/10a 相当) の処理量で 1 葉あたり 20 μg ai を 1 回塗布。 葉面処理 (可食部移行)： 70%エタノール溶液を 2 μg ai/cm² (20 g ai/10a 相当) の処理量で 1 葉あたり 40 μg ai を 1 回塗布。 植穴処理：1% 粒剤をポットの土壌表層部の中央に 20 mg ai/株の割合で処理。</p> <p>試料採取： 葉面処理 (半減期測定)： 処理 1、3、7、14 および 21 日後 葉面処理 (可食部移行)： 処理 14 日後 (完熟期) 植穴処理：処理 35 日後 (完熟期)</p> <p>検査項目： 総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量</p>	<p>・葉面処理 14 日後の完熟期なすにおける代謝物分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="2">処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)</th> </tr> <tr> <th>果実</th> <th>処理葉</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>ニテンピラム</td><td>0.1 (<0.01)</td><td>0.5 (0.03)</td></tr> <tr><td>CPCF</td><td><0.1 (<0.01)</td><td>0.8 (0.05)</td></tr> <tr><td>未同定-1</td><td><0.1 (<0.01)</td><td>2.2 (0.14)</td></tr> <tr><td>CEMU</td><td>0.1 (<0.01)</td><td>2.2 (0.14)</td></tr> <tr><td>CPEO</td><td><0.1 (<0.01)</td><td>4.1 (0.26)</td></tr> <tr><td>CPU</td><td><0.1 (<0.01)</td><td>1.0 (0.06)</td></tr> <tr><td>CPMA</td><td>0.2 (<0.01)</td><td>21.5 (1.35)</td></tr> <tr><td>NICA</td><td>0.1 (<0.01)</td><td>8.9 (0.56)</td></tr> <tr><td>CPOA</td><td>0.1 (<0.01)</td><td>12.3 (0.77)</td></tr> <tr><td>CPMF</td><td>0.1 (<0.01)</td><td>15.8 (0.99)</td></tr> <tr><td>未同定-2</td><td>ND</td><td>2.4 (0.15)</td></tr> <tr><td>TLC 原点</td><td>0.2 (<0.01)</td><td>13.1 (0.82)</td></tr> <tr><td>抽出液小計</td><td>1.0 (<0.01)</td><td>84.8 (5.32)</td></tr> <tr><td>抽出残渣</td><td>0.6 (<0.01)</td><td>3.4 (0.21)</td></tr> <tr><td>合計</td><td>1.6 (<0.01)</td><td>88.2 (5.53)</td></tr> </tbody> </table> <p>ND：未検出</p> <p>・植穴処理 35 日後の完熟期なすにおける代謝物分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="2">処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)</th> </tr> <tr> <th>果実</th> <th>葉部</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>ニテンピラム</td><td><0.1 (0.08)</td><td>0.6 (1.24)</td></tr> <tr><td>CPCF</td><td><0.1 (0.03)</td><td>0.7 (1.41)</td></tr> <tr><td>未同定-1</td><td><0.1 (0.04)</td><td>0.3 (0.69)</td></tr> <tr><td>CEMU</td><td><0.1 (0.07)</td><td>0.2 (0.46)</td></tr> <tr><td>CPEO</td><td><0.1 (0.01)</td><td>0.6 (1.34)</td></tr> <tr><td>CPU</td><td><0.1 (0.02)</td><td>0.3 (0.55)</td></tr> <tr><td>CPMA</td><td><0.1 (0.09)</td><td>2.2 (4.60)</td></tr> <tr><td>NICA</td><td><0.1 (0.06)</td><td>0.7 (1.49)</td></tr> <tr><td>CPOA</td><td><0.1 (0.04)</td><td>0.7 (1.37)</td></tr> <tr><td>CPMF</td><td><0.1 (0.11)</td><td>2.1 (4.35)</td></tr> <tr><td>未同定-2</td><td><0.1 (0.01)</td><td>0.2 (0.40)</td></tr> <tr><td>TLC 原点</td><td><0.1 (0.06)</td><td>1.1 (2.25)</td></tr> <tr><td>抽出液小計</td><td>0.2 (0.62)</td><td>9.7 (20.17)</td></tr> <tr><td>抽出残渣</td><td><0.1 (0.19)</td><td>0.4 (0.83)</td></tr> <tr><td>総計</td><td>0.2 (0.81)</td><td>10.1 (21.00)</td></tr> </tbody> </table> <p>ニテンピラムのなすの葉における主要代謝経路はニトロエチル基の脱水に続く還元、もしくはイソオキサゾール環を有する二量体形成に続く環開裂によるシアノアミジン骨格への変換であり、その後はシアノ基の水和、加水分解、脱炭酸および加水分解による脱離、イミノ基の加水分解あるいはメチル基の脱離を受け、最終的に植物構成成分に取り込まれた。</p>	代謝物	処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)		果実	処理葉	ニテンピラム	0.1 (<0.01)	0.5 (0.03)	CPCF	<0.1 (<0.01)	0.8 (0.05)	未同定-1	<0.1 (<0.01)	2.2 (0.14)	CEMU	0.1 (<0.01)	2.2 (0.14)	CPEO	<0.1 (<0.01)	4.1 (0.26)	CPU	<0.1 (<0.01)	1.0 (0.06)	CPMA	0.2 (<0.01)	21.5 (1.35)	NICA	0.1 (<0.01)	8.9 (0.56)	CPOA	0.1 (<0.01)	12.3 (0.77)	CPMF	0.1 (<0.01)	15.8 (0.99)	未同定-2	ND	2.4 (0.15)	TLC 原点	0.2 (<0.01)	13.1 (0.82)	抽出液小計	1.0 (<0.01)	84.8 (5.32)	抽出残渣	0.6 (<0.01)	3.4 (0.21)	合計	1.6 (<0.01)	88.2 (5.53)	代謝物	処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)		果実	葉部	ニテンピラム	<0.1 (0.08)	0.6 (1.24)	CPCF	<0.1 (0.03)	0.7 (1.41)	未同定-1	<0.1 (0.04)	0.3 (0.69)	CEMU	<0.1 (0.07)	0.2 (0.46)	CPEO	<0.1 (0.01)	0.6 (1.34)	CPU	<0.1 (0.02)	0.3 (0.55)	CPMA	<0.1 (0.09)	2.2 (4.60)	NICA	<0.1 (0.06)	0.7 (1.49)	CPOA	<0.1 (0.04)	0.7 (1.37)	CPMF	<0.1 (0.11)	2.1 (4.35)	未同定-2	<0.1 (0.01)	0.2 (0.40)	TLC 原点	<0.1 (0.06)	1.1 (2.25)	抽出液小計	0.2 (0.62)	9.7 (20.17)	抽出残渣	<0.1 (0.19)	0.4 (0.83)	総計	0.2 (0.81)	10.1 (21.00)	武田薬品 (1993)	391
代謝物	処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)																																																																																																									
	果実	処理葉																																																																																																								
ニテンピラム	0.1 (<0.01)	0.5 (0.03)																																																																																																								
CPCF	<0.1 (<0.01)	0.8 (0.05)																																																																																																								
未同定-1	<0.1 (<0.01)	2.2 (0.14)																																																																																																								
CEMU	0.1 (<0.01)	2.2 (0.14)																																																																																																								
CPEO	<0.1 (<0.01)	4.1 (0.26)																																																																																																								
CPU	<0.1 (<0.01)	1.0 (0.06)																																																																																																								
CPMA	0.2 (<0.01)	21.5 (1.35)																																																																																																								
NICA	0.1 (<0.01)	8.9 (0.56)																																																																																																								
CPOA	0.1 (<0.01)	12.3 (0.77)																																																																																																								
CPMF	0.1 (<0.01)	15.8 (0.99)																																																																																																								
未同定-2	ND	2.4 (0.15)																																																																																																								
TLC 原点	0.2 (<0.01)	13.1 (0.82)																																																																																																								
抽出液小計	1.0 (<0.01)	84.8 (5.32)																																																																																																								
抽出残渣	0.6 (<0.01)	3.4 (0.21)																																																																																																								
合計	1.6 (<0.01)	88.2 (5.53)																																																																																																								
代謝物	処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)																																																																																																									
	果実	葉部																																																																																																								
ニテンピラム	<0.1 (0.08)	0.6 (1.24)																																																																																																								
CPCF	<0.1 (0.03)	0.7 (1.41)																																																																																																								
未同定-1	<0.1 (0.04)	0.3 (0.69)																																																																																																								
CEMU	<0.1 (0.07)	0.2 (0.46)																																																																																																								
CPEO	<0.1 (0.01)	0.6 (1.34)																																																																																																								
CPU	<0.1 (0.02)	0.3 (0.55)																																																																																																								
CPMA	<0.1 (0.09)	2.2 (4.60)																																																																																																								
NICA	<0.1 (0.06)	0.7 (1.49)																																																																																																								
CPOA	<0.1 (0.04)	0.7 (1.37)																																																																																																								
CPMF	<0.1 (0.11)	2.1 (4.35)																																																																																																								
未同定-2	<0.1 (0.01)	0.2 (0.40)																																																																																																								
TLC 原点	<0.1 (0.06)	1.1 (2.25)																																																																																																								
抽出液小計	0.2 (0.62)	9.7 (20.17)																																																																																																								
抽出残渣	<0.1 (0.19)	0.4 (0.83)																																																																																																								
総計	0.2 (0.81)	10.1 (21.00)																																																																																																								

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																				
II-3	植物代謝	なす (果実処理)	<p>供試化合物： En-¹⁴C-ニテンピラム</p> <p>処理方法： メトリル溶液を 2 µg ai/cm² (20 g ai/10a 相当) の処理量で果実1個あたり 20 µg ai を1回塗布。</p> <p>試料採取： 処理 1、3、7 および 14 日後</p> <p>検査項目： 総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量</p>	<p>・なす処理果実における代謝物分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">代謝物</th> <th colspan="2">総残留放射能に対する割合 (%TRR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">7 日後</th> </tr> <tr> <th>7 日後</th> <th>14 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>32.0 (0.06)</td> <td>16.5 (0.03)</td> </tr> <tr> <td>CPCF</td> <td><0.1 (<0.01)</td> <td><0.1 (<0.01)</td> </tr> <tr> <td>CPEO</td> <td>0.6 (<0.01)</td> <td>0.9 (<0.01)</td> </tr> <tr> <td>CEMU</td> <td>1.1 (<0.01)</td> <td>2.2 (<0.01)</td> </tr> <tr> <td>CPU</td> <td>0.4 (<0.01)</td> <td>0.2 (<0.01)</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td>27.3 (0.05)</td> <td>35.0 (0.06)</td> </tr> <tr> <td>NICA</td> <td>1.0 (<0.01)</td> <td>1.3 (<0.01)</td> </tr> <tr> <td>未同定-1</td> <td>4.6 (0.01)</td> <td>4.5 (0.01)</td> </tr> <tr> <td>CPOA</td> <td>8.8 (0.02)</td> <td>10.4 (0.02)</td> </tr> <tr> <td>CPMF</td> <td>10.3 (0.02)</td> <td>13.8 (0.02)</td> </tr> <tr> <td>未同定-2</td> <td>1.6 (<0.01)</td> <td>1.4 (<0.01)</td> </tr> <tr> <td>TLC 原点</td> <td>5.0 (0.01)</td> <td>2.1 (<0.01)</td> </tr> <tr> <td>抽出液小計</td> <td>92.6 (0.18)</td> <td>88.4 (0.16)</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>7.4 (0.01)</td> <td>11.6 (0.02)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>100.0 (0.19)</td> <td>100.0 (.18)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ニテンピラムのなす果実における主要代謝経路はニトロエチル基の脱水に続く還元、もしくはイソオキサゾール環を有する二量体形成に続く環開裂によるシアノアミジン骨格への変換であり、その後はシアノ基の水和、加水分解、脱炭酸および加水分解による脱離、イミノ基の加水分解あるいはメチル基の脱離を受け、最終的に植物構成成分に取り込まれた。</p>	代謝物	総残留放射能に対する割合 (%TRR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)		7 日後		7 日後	14 日後	ニテンピラム	32.0 (0.06)	16.5 (0.03)	CPCF	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	CPEO	0.6 (<0.01)	0.9 (<0.01)	CEMU	1.1 (<0.01)	2.2 (<0.01)	CPU	0.4 (<0.01)	0.2 (<0.01)	CPMA	27.3 (0.05)	35.0 (0.06)	NICA	1.0 (<0.01)	1.3 (<0.01)	未同定-1	4.6 (0.01)	4.5 (0.01)	CPOA	8.8 (0.02)	10.4 (0.02)	CPMF	10.3 (0.02)	13.8 (0.02)	未同定-2	1.6 (<0.01)	1.4 (<0.01)	TLC 原点	5.0 (0.01)	2.1 (<0.01)	抽出液小計	92.6 (0.18)	88.4 (0.16)	抽出残渣	7.4 (0.01)	11.6 (0.02)	合計	100.0 (0.19)	100.0 (.18)	武田薬品 (1995)	402
代謝物	総残留放射能に対する割合 (%TRR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)																																																									
	7 日後																																																									
	7 日後	14 日後																																																								
ニテンピラム	32.0 (0.06)	16.5 (0.03)																																																								
CPCF	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)																																																								
CPEO	0.6 (<0.01)	0.9 (<0.01)																																																								
CEMU	1.1 (<0.01)	2.2 (<0.01)																																																								
CPU	0.4 (<0.01)	0.2 (<0.01)																																																								
CPMA	27.3 (0.05)	35.0 (0.06)																																																								
NICA	1.0 (<0.01)	1.3 (<0.01)																																																								
未同定-1	4.6 (0.01)	4.5 (0.01)																																																								
CPOA	8.8 (0.02)	10.4 (0.02)																																																								
CPMF	10.3 (0.02)	13.8 (0.02)																																																								
未同定-2	1.6 (<0.01)	1.4 (<0.01)																																																								
TLC 原点	5.0 (0.01)	2.1 (<0.01)																																																								
抽出液小計	92.6 (0.18)	88.4 (0.16)																																																								
抽出残渣	7.4 (0.01)	11.6 (0.02)																																																								
合計	100.0 (0.19)	100.0 (.18)																																																								
II-4	植物代謝	りんご (葉面処理)	<p>供試化合物： En-¹⁴C-ニテンピラム</p> <p>処理方法： 葉面処理 (半減期測定)： メトリル溶液を 5 µg ai/cm² (50 g ai/10a 相当) の処理量で1葉あたり 5 µg ai を1回塗布。 葉面処理 (可食部移行)： メトリル溶液を 5 µg ai/cm² (50 g ai/10a 相当) の処理量で1葉あたり 40 µg ai を1回塗布。</p> <p>試料採取： 葉面処理 (半減期測定)： 処理 1、3、7、14 および 21 日後 葉面処理 (可食部移行)：</p>	<p>・葉面処理 14 日後のりんごにおける代謝物分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">代謝物</th> <th colspan="2">処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)</th> </tr> <tr> <th>果実</th> <th>処理葉</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>0.1 (<0.01)</td> <td>18.2 (51.45)</td> </tr> <tr> <td>CPCF</td> <td><0.1 (<0.01)</td> <td>1.8 (4.81)</td> </tr> <tr> <td>未同定-1</td> <td><0.1 (<0.01)</td> <td>1.5 (4.24)</td> </tr> <tr> <td>CEMU</td> <td><0.1 (<0.01)</td> <td>2.4 (6.78)</td> </tr> <tr> <td>CPEO</td> <td><0.1 (<0.01)</td> <td>1.8 (5.09)</td> </tr> <tr> <td>CPU</td> <td><0.1 (<0.01)</td> <td>0.9 (2.54)</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td>0.2 (<0.01)</td> <td>22.6 (63.89)</td> </tr> <tr> <td>NICA</td> <td>0.1 (<0.01)</td> <td>3.8 (10.74)</td> </tr> <tr> <td>CPOA</td> <td>0.1 (<0.01)</td> <td>6.7 (18.93)</td> </tr> <tr> <td>CPMF</td> <td>0.3 (<0.01)</td> <td>21.4 (60.49)</td> </tr> <tr> <td>未同定-2</td> <td><0.1 (<0.01)</td> <td>1.9 (5.37)</td> </tr> <tr> <td>TLC 原点</td> <td>0.1 (<0.01)</td> <td>14.2 (40.14)</td> </tr> <tr> <td>抽出液小計</td> <td>1.0 (<0.01)</td> <td>97.1 (274.49)</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>0.1 (<0.01)</td> <td>2.7 (7.63)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>1.1 (<0.01)</td> <td>99.8 (282.12)</td> </tr> </tbody> </table>	代謝物	処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)		果実	処理葉	ニテンピラム	0.1 (<0.01)	18.2 (51.45)	CPCF	<0.1 (<0.01)	1.8 (4.81)	未同定-1	<0.1 (<0.01)	1.5 (4.24)	CEMU	<0.1 (<0.01)	2.4 (6.78)	CPEO	<0.1 (<0.01)	1.8 (5.09)	CPU	<0.1 (<0.01)	0.9 (2.54)	CPMA	0.2 (<0.01)	22.6 (63.89)	NICA	0.1 (<0.01)	3.8 (10.74)	CPOA	0.1 (<0.01)	6.7 (18.93)	CPMF	0.3 (<0.01)	21.4 (60.49)	未同定-2	<0.1 (<0.01)	1.9 (5.37)	TLC 原点	0.1 (<0.01)	14.2 (40.14)	抽出液小計	1.0 (<0.01)	97.1 (274.49)	抽出残渣	0.1 (<0.01)	2.7 (7.63)	合計	1.1 (<0.01)	99.8 (282.12)	武田薬品 (1993)	409		
代謝物	処理量に対する割合 (%TAR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)																																																									
	果実	処理葉																																																								
	ニテンピラム	0.1 (<0.01)	18.2 (51.45)																																																							
CPCF	<0.1 (<0.01)	1.8 (4.81)																																																								
未同定-1	<0.1 (<0.01)	1.5 (4.24)																																																								
CEMU	<0.1 (<0.01)	2.4 (6.78)																																																								
CPEO	<0.1 (<0.01)	1.8 (5.09)																																																								
CPU	<0.1 (<0.01)	0.9 (2.54)																																																								
CPMA	0.2 (<0.01)	22.6 (63.89)																																																								
NICA	0.1 (<0.01)	3.8 (10.74)																																																								
CPOA	0.1 (<0.01)	6.7 (18.93)																																																								
CPMF	0.3 (<0.01)	21.4 (60.49)																																																								
未同定-2	<0.1 (<0.01)	1.9 (5.37)																																																								
TLC 原点	0.1 (<0.01)	14.2 (40.14)																																																								
抽出液小計	1.0 (<0.01)	97.1 (274.49)																																																								
抽出残渣	0.1 (<0.01)	2.7 (7.63)																																																								
合計	1.1 (<0.01)	99.8 (282.12)																																																								

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																		
			処理 14 日後 検査項目： 総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量	ニテンピラムのりんごの葉における主要代謝経路はニトロエチル基の脱水に続く還元、もしくはイソキサゾール環を有する二量体形成に続く環開裂によるシアノアミジン骨格への変換であり、その後はシアノ基の水和、加水分解、脱炭酸および加水分解による脱離、イミノ基の加水分解あるいはメチル基の脱離を受け、最終的に植物構成成分に取り込まれた。																																																				
II-5	植物代謝	りんご (果実処理)	供試化合物： En- ¹⁴ C-ニテンピラム 処理方法： 1000ppm溶液を 5 μg ai/cm ² (50 g ai/10a 相当) の処理量で果実 1 個あたり 10 μg ai を 1 回塗布。 試料採取： 処理 1、3、7 および 14 日後 検査項目： 総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量	・りんご処理果実における代謝物分布 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="2">総残留量に対する割合 (%TRR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)</th> </tr> <tr> <th>7 日後</th> <th>14 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>11.5 (0.22)</td> <td>6.3 (0.12)</td> </tr> <tr> <td>CPCF</td> <td>0.9 (0.02)</td> <td>0.3 (0.01)</td> </tr> <tr> <td>CPEO</td> <td>2.0 (0.04)</td> <td>4.0 (0.08)</td> </tr> <tr> <td>CEMU</td> <td>4.3 (0.08)</td> <td>3.6 (0.07)</td> </tr> <tr> <td>CPU</td> <td>2.0 (0.04)</td> <td>2.3 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td>30.8 (0.60)</td> <td>22.2 (0.42)</td> </tr> <tr> <td>NICA</td> <td>0.3 (0.01)</td> <td>0.3 (0.01)</td> </tr> <tr> <td>未同定-1</td> <td>2.1 (0.04)</td> <td>4.0 (0.08)</td> </tr> <tr> <td>CPOA</td> <td>7.9 (0.15)</td> <td>10.7 (0.20)</td> </tr> <tr> <td>CPMF</td> <td>23.8 (0.46)</td> <td>31.0 (0.58)</td> </tr> <tr> <td>未同定-2</td> <td>1.2 (0.02)</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>TLC 原点</td> <td>1.5 (0.03)</td> <td>1.3 (0.02)</td> </tr> <tr> <td>抽出液小計</td> <td>88.1 (1.86)</td> <td>86.1 (1.76)</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>11.9 (0.25)</td> <td>13.9 (0.28)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>100.0 (2.11)</td> <td>100.0 (2.04)</td> </tr> </tbody> </table> ND：未検出 ニテンピラムのりんご果実における主要代謝経路はニトロエチル基の脱水に続く還元、もしくはイソキサゾール環を有する二量体形成に続く環開裂によるシアノアミジン骨格への変換であり、その後はシアノ基の水和、加水分解、脱炭酸および加水分解による脱離あるいはイミノ基の加水分解あるいはメチル基の脱離を受け、最終的に植物構成成分に取り込まれた。	代謝物	総残留量に対する割合 (%TRR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)		7 日後	14 日後	ニテンピラム	11.5 (0.22)	6.3 (0.12)	CPCF	0.9 (0.02)	0.3 (0.01)	CPEO	2.0 (0.04)	4.0 (0.08)	CEMU	4.3 (0.08)	3.6 (0.07)	CPU	2.0 (0.04)	2.3 (0.04)	CPMA	30.8 (0.60)	22.2 (0.42)	NICA	0.3 (0.01)	0.3 (0.01)	未同定-1	2.1 (0.04)	4.0 (0.08)	CPOA	7.9 (0.15)	10.7 (0.20)	CPMF	23.8 (0.46)	31.0 (0.58)	未同定-2	1.2 (0.02)	ND	TLC 原点	1.5 (0.03)	1.3 (0.02)	抽出液小計	88.1 (1.86)	86.1 (1.76)	抽出残渣	11.9 (0.25)	13.9 (0.28)	合計	100.0 (2.11)	100.0 (2.04)	武田薬品 (1995)	416
代謝物	総残留量に対する割合 (%TRR) (ニテンピラム換算濃度、ppm)																																																							
	7 日後	14 日後																																																						
ニテンピラム	11.5 (0.22)	6.3 (0.12)																																																						
CPCF	0.9 (0.02)	0.3 (0.01)																																																						
CPEO	2.0 (0.04)	4.0 (0.08)																																																						
CEMU	4.3 (0.08)	3.6 (0.07)																																																						
CPU	2.0 (0.04)	2.3 (0.04)																																																						
CPMA	30.8 (0.60)	22.2 (0.42)																																																						
NICA	0.3 (0.01)	0.3 (0.01)																																																						
未同定-1	2.1 (0.04)	4.0 (0.08)																																																						
CPOA	7.9 (0.15)	10.7 (0.20)																																																						
CPMF	23.8 (0.46)	31.0 (0.58)																																																						
未同定-2	1.2 (0.02)	ND																																																						
TLC 原点	1.5 (0.03)	1.3 (0.02)																																																						
抽出液小計	88.1 (1.86)	86.1 (1.76)																																																						
抽出残渣	11.9 (0.25)	13.9 (0.28)																																																						
合計	100.0 (2.11)	100.0 (2.04)																																																						

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																																				
III-1	土壌動態 (好氣的湛水土壌)	水田土壌 (茨城)	<p>供試化合物： En-¹⁴C-ニテンピラム</p> <p>処理方法： 湿土あたり 0.1 ppm となるように En-¹⁴C-ニテンピラム を処理した後、混合。</p> <p>試験条件： 湛水状態の土壌に空気を通気し、25℃の暗所に静置。</p> <p>試料採取： 処理 1、3、7、14、30、60、90、120、180、270 および 360 日後</p> <p>検査項目： 消失半減期、代謝分解物の同定・定量</p>	<p>・消失半減期：1日以内</p> <p>・好氣的湛水条件での放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="4">処理量に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th>3日</th> <th>60日</th> <th>180日</th> <th>360日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>揮発性 ¹⁴C^{a)}</td> <td>0.4</td> <td>3.6</td> <td>17.0</td> <td>29.8</td> </tr> <tr> <td>土壌抽出液</td> <td>66.7</td> <td>29.3</td> <td>14.0</td> <td>14.0</td> </tr> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>19.2</td> <td>1.2</td> <td>0.4</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>CPCF</td> <td>24.7</td> <td>4.5</td> <td>2.5</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>CEMU</td> <td>4.6</td> <td>8.7</td> <td>6.5</td> <td>6.0</td> </tr> <tr> <td>CPEO</td> <td>1.3</td> <td>4.1</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>CPU</td> <td>ND</td> <td>1.2</td> <td>0.2</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td>1.2</td> <td>0.6</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>CPOA</td> <td>3.6</td> <td>2.0</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>未同定^{a)}</td> <td>12.1^{b)}</td> <td>7.0</td> <td>4.4</td> <td>5.5</td> </tr> <tr> <td>土壌抽出残渣</td> <td>29.0</td> <td>57.9</td> <td>65.2</td> <td>51.3</td> </tr> <tr> <td>フミン酸</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>26.4</td> <td>14.9</td> </tr> <tr> <td>フルボ酸</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>25.9</td> <td>27.8</td> </tr> <tr> <td>ヒューミン</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>12.8</td> <td>8.6</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>96.1</td> <td>90.8</td> <td>96.2</td> <td>95.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA：未測定、ND：未検出 a：4成分の合計、b：最大 8.6%TAR</p> <p>ニテンピラムの好氣的湛水土壌における主要代謝分解経路は、ニトロ基の還元続く脱水反応によるシアノアミジン骨格への変換と、その後のシアノ基の水和、加水分解および加水分解による脱離、イミノ基の加水分解あるいはメチル基の脱離であり、最終的に二酸化炭素まで無機化および土壌に強固に吸着された。</p>	画分	処理量に対する割合 (%TAR)				3日	60日	180日	360日	揮発性 ¹⁴ C ^{a)}	0.4	3.6	17.0	29.8	土壌抽出液	66.7	29.3	14.0	14.0	ニテンピラム	19.2	1.2	0.4	ND	CPCF	24.7	4.5	2.5	0.9	CEMU	4.6	8.7	6.5	6.0	CPEO	1.3	4.1	ND	ND	CPU	ND	1.2	0.2	1.6	CPMA	1.2	0.6	ND	ND	CPOA	3.6	2.0	ND	ND	未同定 ^{a)}	12.1 ^{b)}	7.0	4.4	5.5	土壌抽出残渣	29.0	57.9	65.2	51.3	フミン酸	NA	NA	26.4	14.9	フルボ酸	NA	NA	25.9	27.8	ヒューミン	NA	NA	12.8	8.6	合計	96.1	90.8	96.2	95.1	武田薬品 (1993)	423
画分	処理量に対する割合 (%TAR)																																																																																									
	3日	60日	180日	360日																																																																																						
揮発性 ¹⁴ C ^{a)}	0.4	3.6	17.0	29.8																																																																																						
土壌抽出液	66.7	29.3	14.0	14.0																																																																																						
ニテンピラム	19.2	1.2	0.4	ND																																																																																						
CPCF	24.7	4.5	2.5	0.9																																																																																						
CEMU	4.6	8.7	6.5	6.0																																																																																						
CPEO	1.3	4.1	ND	ND																																																																																						
CPU	ND	1.2	0.2	1.6																																																																																						
CPMA	1.2	0.6	ND	ND																																																																																						
CPOA	3.6	2.0	ND	ND																																																																																						
未同定 ^{a)}	12.1 ^{b)}	7.0	4.4	5.5																																																																																						
土壌抽出残渣	29.0	57.9	65.2	51.3																																																																																						
フミン酸	NA	NA	26.4	14.9																																																																																						
フルボ酸	NA	NA	25.9	27.8																																																																																						
ヒューミン	NA	NA	12.8	8.6																																																																																						
合計	96.1	90.8	96.2	95.1																																																																																						
III-2	土壌動態 (好氣的土壌)	畑地土壌 (茨城、香川、Frensham/英国)	<p>供試化合物： En-¹⁴C-ニテンピラム</p> <p>処理方法： 土壌の水分含量を畑地状態 (容水量：33 kPa の 75%) に調整した後、空気を通気し、25℃の暗所に静置。</p> <p>試料採取： 処理 1、3、7、14、30、60、90、120 および 180 日後</p> <p>検査項目： 消失半減期、代謝分解物の同定・定量</p>	<p>・消失半減期：1~3日以内</p> <p>・好氣的湛水条件での放射能分布 <茨城土壌></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th>7日</th> <th>60日</th> <th>180日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>揮発性 ¹⁴C</td> <td>0.6</td> <td>8.1</td> <td>23.5</td> </tr> <tr> <td>土壌抽出液</td> <td>41.2</td> <td>15.8</td> <td>10.3</td> </tr> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>34.1</td> <td>5.7</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>CPCF</td> <td>1.5</td> <td>0.8</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>CEMU</td> <td>0.3</td> <td>1.5</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td>CPEO</td> <td>ND</td> <td>0.1</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>CPU</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td>1.3</td> <td>3.0</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>CPOA</td> <td>0.6</td> <td>0.7</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>未同定^{a)}</td> <td>3.4</td> <td>4.0</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>土壌抽出残渣</td> <td>52.2</td> <td>73.2</td> <td>64.9</td> </tr> <tr> <td>フミン酸</td> <td>NA</td> <td>20.6</td> <td>18.4</td> </tr> <tr> <td>フルボ酸</td> <td>NA</td> <td>30.2</td> <td>22.3</td> </tr> <tr> <td>ヒューミン</td> <td>NA</td> <td>22.4</td> <td>24.2</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>94.0</td> <td>97.1</td> <td>98.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA：未測定、ND：未検出 a：4成分の合計</p>	画分	処理量に対する割合 (%TAR)			7日	60日	180日	揮発性 ¹⁴ C	0.6	8.1	23.5	土壌抽出液	41.2	15.8	10.3	ニテンピラム	34.1	5.7	ND	CPCF	1.5	0.8	0.6	CEMU	0.3	1.5	2.4	CPEO	ND	0.1	0.6	CPU	ND	ND	2.1	CPMA	1.3	3.0	ND	CPOA	0.6	0.7	2.1	未同定 ^{a)}	3.4	4.0	2.5	土壌抽出残渣	52.2	73.2	64.9	フミン酸	NA	20.6	18.4	フルボ酸	NA	30.2	22.3	ヒューミン	NA	22.4	24.2	合計	94.0	97.1	98.7	武田薬品 (1993)	431																	
画分	処理量に対する割合 (%TAR)																																																																																									
	7日	60日	180日																																																																																							
揮発性 ¹⁴ C	0.6	8.1	23.5																																																																																							
土壌抽出液	41.2	15.8	10.3																																																																																							
ニテンピラム	34.1	5.7	ND																																																																																							
CPCF	1.5	0.8	0.6																																																																																							
CEMU	0.3	1.5	2.4																																																																																							
CPEO	ND	0.1	0.6																																																																																							
CPU	ND	ND	2.1																																																																																							
CPMA	1.3	3.0	ND																																																																																							
CPOA	0.6	0.7	2.1																																																																																							
未同定 ^{a)}	3.4	4.0	2.5																																																																																							
土壌抽出残渣	52.2	73.2	64.9																																																																																							
フミン酸	NA	20.6	18.4																																																																																							
フルボ酸	NA	30.2	22.3																																																																																							
ヒューミン	NA	22.4	24.2																																																																																							
合計	94.0	97.1	98.7																																																																																							

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																																																																																																																																						
				<p><香川土壌></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="3">処理量に対する割合(%TAR)</th> </tr> <tr> <th>7日</th> <th>60日</th> <th>180日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>揮発性¹⁴C</td> <td>2.5</td> <td>11.6</td> <td>30.2</td> </tr> <tr> <td>土壌抽出液</td> <td>31.2</td> <td>16.9</td> <td>14.3</td> </tr> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>9.5</td> <td>0.1</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>CPCF</td> <td>8.5</td> <td>9.9</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>CEMU</td> <td>1.3</td> <td>3.3</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>CPEO</td> <td>0.4</td> <td>0.6</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>CPU</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td>1.7</td> <td>0.1</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>CPOA</td> <td>3.2</td> <td>0.8</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>未同定^{a)}</td> <td>6.6</td> <td>2.1</td> <td>2.9</td> </tr> <tr> <td>土壌抽出残渣</td> <td>61.7</td> <td>65.2</td> <td>53.8</td> </tr> <tr> <td>フミン酸</td> <td>NA</td> <td>14.6</td> <td>11.7</td> </tr> <tr> <td>フルボ酸</td> <td>NA</td> <td>24.4</td> <td>17.4</td> </tr> <tr> <td>ヒューミン</td> <td>NA</td> <td>26.2</td> <td>24.7</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>95.4</td> <td>93.7</td> <td>98.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA: 未測定、ND: 未検出 a: 4成分の合計</p> <p><frensham土壌></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">画分</th> <th colspan="3">処理量に対する割合(%TAR)</th> </tr> <tr> <th>7日</th> <th>60日</th> <th>180日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>揮発性¹⁴C</td> <td>2.1</td> <td>17.5</td> <td>41.3</td> </tr> <tr> <td>土壌抽出液</td> <td>41.0</td> <td>18.1</td> <td>11.1</td> </tr> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>19.8</td> <td>1.6</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>CPCF</td> <td>7.8</td> <td>2.7</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>CEMU</td> <td>1.3</td> <td>4.3</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>CPEO</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>CPU</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td>3.7</td> <td>3.1</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>CPOA</td> <td>2.6</td> <td>4.2</td> <td>3.9</td> </tr> <tr> <td>未同定^{a)}</td> <td>5.8</td> <td>2.2</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>土壌抽出残渣</td> <td>58.3</td> <td>69.3</td> <td>42.0</td> </tr> <tr> <td>フミン酸</td> <td>NA</td> <td>19.5</td> <td>12.8</td> </tr> <tr> <td>フルボ酸</td> <td>NA</td> <td>26.2</td> <td>16.6</td> </tr> <tr> <td>ヒューミン</td> <td>NA</td> <td>23.6</td> <td>12.6</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>101.4</td> <td>104.9</td> <td>94.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA: 未測定、ND: 未検出 a: 4成分の合計</p> <p>ニテンピラムの好氣的土壌における主要代謝分解経路は、ニトロ基の還元が続く脱水反応によるシアノアミジン骨格への変換と、その後のシアノ基の水和、加水分解および加水分解による脱離、イミノ基の加水分解あるいはメチル基の脱離であり、最終的に二酸化炭素まで無機化および土壌に強固に吸着された。</p>	画分	処理量に対する割合(%TAR)			7日	60日	180日	揮発性 ¹⁴ C	2.5	11.6	30.2	土壌抽出液	31.2	16.9	14.3	ニテンピラム	9.5	0.1	0.7	CPCF	8.5	9.9	1.6	CEMU	1.3	3.3	2.5	CPEO	0.4	0.6	2.5	CPU	ND	ND	0.8	CPMA	1.7	0.1	0.5	CPOA	3.2	0.8	2.8	未同定 ^{a)}	6.6	2.1	2.9	土壌抽出残渣	61.7	65.2	53.8	フミン酸	NA	14.6	11.7	フルボ酸	NA	24.4	17.4	ヒューミン	NA	26.2	24.7	合計	95.4	93.7	98.3	画分	処理量に対する割合(%TAR)			7日	60日	180日	揮発性 ¹⁴ C	2.1	17.5	41.3	土壌抽出液	41.0	18.1	11.1	ニテンピラム	19.8	1.6	0.5	CPCF	7.8	2.7	0.7	CEMU	1.3	4.3	1.4	CPEO	ND	ND	0.4	CPU	ND	ND	2.7	CPMA	3.7	3.1	ND	CPOA	2.6	4.2	3.9	未同定 ^{a)}	5.8	2.2	1.5	土壌抽出残渣	58.3	69.3	42.0	フミン酸	NA	19.5	12.8	フルボ酸	NA	26.2	16.6	ヒューミン	NA	23.6	12.6	合計	101.4	104.9	94.4		
画分	処理量に対する割合(%TAR)																																																																																																																																											
	7日	60日	180日																																																																																																																																									
揮発性 ¹⁴ C	2.5	11.6	30.2																																																																																																																																									
土壌抽出液	31.2	16.9	14.3																																																																																																																																									
ニテンピラム	9.5	0.1	0.7																																																																																																																																									
CPCF	8.5	9.9	1.6																																																																																																																																									
CEMU	1.3	3.3	2.5																																																																																																																																									
CPEO	0.4	0.6	2.5																																																																																																																																									
CPU	ND	ND	0.8																																																																																																																																									
CPMA	1.7	0.1	0.5																																																																																																																																									
CPOA	3.2	0.8	2.8																																																																																																																																									
未同定 ^{a)}	6.6	2.1	2.9																																																																																																																																									
土壌抽出残渣	61.7	65.2	53.8																																																																																																																																									
フミン酸	NA	14.6	11.7																																																																																																																																									
フルボ酸	NA	24.4	17.4																																																																																																																																									
ヒューミン	NA	26.2	24.7																																																																																																																																									
合計	95.4	93.7	98.3																																																																																																																																									
画分	処理量に対する割合(%TAR)																																																																																																																																											
	7日	60日	180日																																																																																																																																									
揮発性 ¹⁴ C	2.1	17.5	41.3																																																																																																																																									
土壌抽出液	41.0	18.1	11.1																																																																																																																																									
ニテンピラム	19.8	1.6	0.5																																																																																																																																									
CPCF	7.8	2.7	0.7																																																																																																																																									
CEMU	1.3	4.3	1.4																																																																																																																																									
CPEO	ND	ND	0.4																																																																																																																																									
CPU	ND	ND	2.7																																																																																																																																									
CPMA	3.7	3.1	ND																																																																																																																																									
CPOA	2.6	4.2	3.9																																																																																																																																									
未同定 ^{a)}	5.8	2.2	1.5																																																																																																																																									
土壌抽出残渣	58.3	69.3	42.0																																																																																																																																									
フミン酸	NA	19.5	12.8																																																																																																																																									
フルボ酸	NA	26.2	16.6																																																																																																																																									
ヒューミン	NA	23.6	12.6																																																																																																																																									
合計	101.4	104.9	94.4																																																																																																																																									

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																																																																			
IV-1	水中動態 (加水分解)	緩衝液: pH 3.0 pH 5.0 pH 7.0 pH 9.0 蒸留水 自然水: 霞ヶ浦湖水 (pH 7.5)	<p>供試化合物: En-¹⁴C-ニテンピラム</p> <p>処理方法: 供試水に En-¹⁴C-ニテンピラムのアセトリル溶液を添加 (試験濃度 1 mg/L)。</p> <p>試験条件: 各試験水は無菌条件下で密栓して 25℃ の暗所に静置。</p> <p>試料採取: 処理 0、1、2、4、8、16 および 30 週後</p> <p>検査項目: 消失半減期、分解物の同定・定量</p>	<p>・消失半減期 (25℃)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>供試水</th> <th>分解速度定数 (日⁻¹)</th> <th>半減期 (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH 3.0</td> <td>3.8×10^{-4}</td> <td>1.8×10^3</td> </tr> <tr> <td>pH 5.0</td> <td>3.5×10^{-4}</td> <td>2.0×10^3</td> </tr> <tr> <td>pH 7.0</td> <td>4.7×10^{-4}</td> <td>1.5×10^3</td> </tr> <tr> <td>pH 9.0</td> <td>1.0×10^{-2}</td> <td>6.9×10</td> </tr> <tr> <td>蒸留水</td> <td>3.8×10^{-4}</td> <td>1.8×10^3</td> </tr> <tr> <td>自然水</td> <td>1.6×10^{-3}</td> <td>4.5×10^2</td> </tr> </tbody> </table> <p>・各試験水中における 30 週後の放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th>pH 3.0</th> <th>pH 5.0</th> <th>pH 7.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>91.5</td> <td>92.6</td> <td>90.6</td> </tr> <tr> <td>NAMI</td> <td>8.8</td> <td>8.6</td> <td>8.2</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>100.3</td> <td>101.2</td> <td>100.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND: 未検出</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="3">処理量の対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th>pH 9.0</th> <th>蒸留水</th> <th>自然水</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>14.8</td> <td>91.9</td> <td>71.8</td> </tr> <tr> <td>NAMI</td> <td>77.9</td> <td>6.8</td> <td>18.7</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>7.6</td> <td>1.4</td> <td>9.1</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>100.3</td> <td>100.1</td> <td>99.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>ニテンピラムの主要分解経路は、ニトロエチル基β位炭素における加水分解であった。</p>	供試水	分解速度定数 (日 ⁻¹)	半減期 (日)	pH 3.0	3.8×10^{-4}	1.8×10^3	pH 5.0	3.5×10^{-4}	2.0×10^3	pH 7.0	4.7×10^{-4}	1.5×10^3	pH 9.0	1.0×10^{-2}	6.9×10	蒸留水	3.8×10^{-4}	1.8×10^3	自然水	1.6×10^{-3}	4.5×10^2	代謝物	処理量に対する割合 (%TAR)			pH 3.0	pH 5.0	pH 7.0	ニテンピラム	91.5	92.6	90.6	NAMI	8.8	8.6	8.2	その他	ND	ND	2.0	合計	100.3	101.2	100.8	代謝物	処理量の対する割合 (%TAR)			pH 9.0	蒸留水	自然水	ニテンピラム	14.8	91.9	71.8	NAMI	77.9	6.8	18.7	その他	7.6	1.4	9.1	合計	100.3	100.1	99.6	武田薬品 (1993)	444
供試水	分解速度定数 (日 ⁻¹)	半減期 (日)																																																																							
pH 3.0	3.8×10^{-4}	1.8×10^3																																																																							
pH 5.0	3.5×10^{-4}	2.0×10^3																																																																							
pH 7.0	4.7×10^{-4}	1.5×10^3																																																																							
pH 9.0	1.0×10^{-2}	6.9×10																																																																							
蒸留水	3.8×10^{-4}	1.8×10^3																																																																							
自然水	1.6×10^{-3}	4.5×10^2																																																																							
代謝物	処理量に対する割合 (%TAR)																																																																								
	pH 3.0	pH 5.0	pH 7.0																																																																						
ニテンピラム	91.5	92.6	90.6																																																																						
NAMI	8.8	8.6	8.2																																																																						
その他	ND	ND	2.0																																																																						
合計	100.3	101.2	100.8																																																																						
代謝物	処理量の対する割合 (%TAR)																																																																								
	pH 9.0	蒸留水	自然水																																																																						
ニテンピラム	14.8	91.9	71.8																																																																						
NAMI	77.9	6.8	18.7																																																																						
その他	7.6	1.4	9.1																																																																						
合計	100.3	100.1	99.6																																																																						
IV-2	水中動態 (水中光分解)	pH 5.0 緩衝液 蒸留水 4 自然水: 霞ヶ浦湖水、小貝川河川水、真壁灌漑用水、桜川河川水	<p>供試化合物: En-¹⁴C-ニテンピラムおよび Pn-¹⁴C-ニテンピラム</p> <p>処理方法: 供試水に En-¹⁴C-ニテンピラムおよび Pn-¹⁴C-ニテンピラムのアセトリル溶液を添加 (試験濃度 1 mg/L)。</p> <p>試験条件: 25℃において、キノンランプによる照射 (光強度: 28 W/m², 測定波長域: 360 ~ 480 nm)。</p> <p>試料採取: 照射開始前および照射 15、30、60、120、240 および 480 分後</p> <p>検査項目: 消失半減期、分解物の同定・定量</p>	<p>・En-¹⁴C-ニテンピラムの消失半減期 (25℃)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">供試水</th> <th rowspan="2">分解速度定数 (分⁻¹)</th> <th colspan="2">半減期 (分)</th> </tr> <tr> <th>キノンランプ光</th> <th>太陽光^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH 5.0</td> <td>3.26×10^{-2}</td> <td>21.3</td> <td>25.9</td> </tr> <tr> <td>蒸留水</td> <td>4.31×10^{-2}</td> <td>16.1</td> <td>19.6</td> </tr> <tr> <td>霞ヶ浦</td> <td>2.85×10^{-2}</td> <td>24.3</td> <td>29.6</td> </tr> <tr> <td>小貝川</td> <td>2.89×10^{-2}</td> <td>24.0</td> <td>29.2</td> </tr> <tr> <td>真壁</td> <td>2.09×10^{-2}</td> <td>33.2</td> <td>40.4</td> </tr> <tr> <td>桜川</td> <td>1.19×10^{-2}</td> <td>36.2</td> <td>44.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 東京 (春) の太陽光強度を用いて換算した。</p> <p>・En-¹⁴C-ニテンピラムを処理した各試験水中における 2 時間後の放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th>pH 5.0</th> <th>蒸留水</th> <th>霞ヶ浦</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>1.5</td> <td><0.1</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td>2.4</td> <td>5.1</td> <td>10.2</td> </tr> <tr> <td>FCP</td> <td>24.2</td> <td>48.5</td> <td>10.9</td> </tr> <tr> <td>CPMF</td> <td>73.4</td> <td>13.5</td> <td>50.8</td> </tr> <tr> <td>高極性分解物</td> <td>4.1</td> <td>25.9^{b)}</td> <td>12.7^{b)}</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td><0.1</td> <td>2.4</td> <td>13.4^{b)}</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>105.6</td> <td>95.4</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p><0.1: 定量限界未満。</p>	供試水	分解速度定数 (分 ⁻¹)	半減期 (分)		キノンランプ光	太陽光 ^{a)}	pH 5.0	3.26×10^{-2}	21.3	25.9	蒸留水	4.31×10^{-2}	16.1	19.6	霞ヶ浦	2.85×10^{-2}	24.3	29.6	小貝川	2.89×10^{-2}	24.0	29.2	真壁	2.09×10^{-2}	33.2	40.4	桜川	1.19×10^{-2}	36.2	44.1	代謝物	処理量に対する割合 (%TAR)			pH 5.0	蒸留水	霞ヶ浦	ニテンピラム	1.5	<0.1	2.0	CPMA	2.4	5.1	10.2	FCP	24.2	48.5	10.9	CPMF	73.4	13.5	50.8	高極性分解物	4.1	25.9 ^{b)}	12.7 ^{b)}	その他	<0.1	2.4	13.4 ^{b)}	合計	105.6	95.4	100.0	武田薬品 (1993)	448		
供試水	分解速度定数 (分 ⁻¹)	半減期 (分)																																																																							
		キノンランプ光	太陽光 ^{a)}																																																																						
pH 5.0	3.26×10^{-2}	21.3	25.9																																																																						
蒸留水	4.31×10^{-2}	16.1	19.6																																																																						
霞ヶ浦	2.85×10^{-2}	24.3	29.6																																																																						
小貝川	2.89×10^{-2}	24.0	29.2																																																																						
真壁	2.09×10^{-2}	33.2	40.4																																																																						
桜川	1.19×10^{-2}	36.2	44.1																																																																						
代謝物	処理量に対する割合 (%TAR)																																																																								
	pH 5.0	蒸留水	霞ヶ浦																																																																						
ニテンピラム	1.5	<0.1	2.0																																																																						
CPMA	2.4	5.1	10.2																																																																						
FCP	24.2	48.5	10.9																																																																						
CPMF	73.4	13.5	50.8																																																																						
高極性分解物	4.1	25.9 ^{b)}	12.7 ^{b)}																																																																						
その他	<0.1	2.4	13.4 ^{b)}																																																																						
合計	105.6	95.4	100.0																																																																						

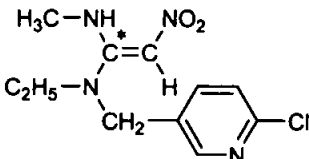
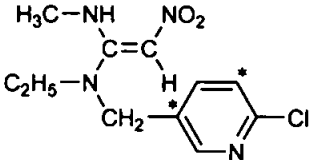
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																													
			消失半減期、分解物の同定・定量	<p>a) TLC上で原点付近の少なくとも3種類の分解物を含む画分であり、原点物質はさらに3個のスポットに分離される。 b) 5成分。最大7.2%TAR。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th>小貝川</th> <th>真壁</th> <th>桜川</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td>2.5</td> <td>7.3</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td>26.0</td> <td>1.6</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>FCP</td> <td>28.9</td> <td>37.5</td> <td>28.3</td> </tr> <tr> <td>CPMF</td> <td>31.1</td> <td>41.4</td> <td>42.5</td> </tr> <tr> <td>高極性分解物</td> <td>12.0^{a)}</td> <td>8.7</td> <td>13.3^{a)}</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>3.8</td> <td>4.8</td> <td>11.5^{b)}</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>104.3</td> <td>101.3</td> <td>100.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) TLC上で原点付近の少なくとも3種類の分解物を含む画分であり、原点物質はさらに3個のスポットに分離される。 b) 4成分。最大8.9%TAR。</p> <p>・Pn-¹⁴C-ニテンピラムを処理した試験水中における2時間後の放射能分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="2">処理量に対する割合 (%TAR)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">pH 5.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニテンピラム</td> <td colspan="2">2.3</td> </tr> <tr> <td>CPMA</td> <td colspan="2">5.0</td> </tr> <tr> <td>FCP</td> <td colspan="2">19.6</td> </tr> <tr> <td>CPMF</td> <td colspan="2">61.8</td> </tr> <tr> <td>高極性分解物</td> <td colspan="2">4.8</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td colspan="2">0.9</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td colspan="2">94.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>ニテンピラムの水中光分解における主要分解経路は、ニトロエチル基の炭素二重結合の酸化的開裂によるアルデヒド体の生成と、それに続く酸化および脱炭酸であり、最終的には高極性分解物に変換された。</p>	代謝物	処理量に対する割合 (%TAR)			小貝川	真壁	桜川	ニテンピラム	2.5	7.3	1.1	CPMA	26.0	1.6	3.5	FCP	28.9	37.5	28.3	CPMF	31.1	41.4	42.5	高極性分解物	12.0 ^{a)}	8.7	13.3 ^{a)}	その他	3.8	4.8	11.5 ^{b)}	合計	104.3	101.3	100.2	代謝物	処理量に対する割合 (%TAR)		pH 5.0		ニテンピラム	2.3		CPMA	5.0		FCP	19.6		CPMF	61.8		高極性分解物	4.8		その他	0.9		合計	94.4			
代謝物	処理量に対する割合 (%TAR)																																																																		
	小貝川	真壁	桜川																																																																
ニテンピラム	2.5	7.3	1.1																																																																
CPMA	26.0	1.6	3.5																																																																
FCP	28.9	37.5	28.3																																																																
CPMF	31.1	41.4	42.5																																																																
高極性分解物	12.0 ^{a)}	8.7	13.3 ^{a)}																																																																
その他	3.8	4.8	11.5 ^{b)}																																																																
合計	104.3	101.3	100.2																																																																
代謝物	処理量に対する割合 (%TAR)																																																																		
	pH 5.0																																																																		
ニテンピラム	2.3																																																																		
CPMA	5.0																																																																		
FCP	19.6																																																																		
CPMF	61.8																																																																		
高極性分解物	4.8																																																																		
その他	0.9																																																																		
合計	94.4																																																																		
V-1	土壌吸着性	5 土壌：栃木、茨城、福知山、香川、真壁	<p>供試化合物： En-¹⁴C-ニテンピラム</p> <p>処理方法： 土壌 5 g に 3 段階の濃度 (2、10 および 50 ppm) の水溶液を添加。</p> <p>試験条件： 23°C の遮光下で 2 時間 (平衡化) 振盪。</p> <p>検査項目： 土壌吸着係数</p>	<p>・K_{oc}^{ads} 値=1.24~5.77</p> <p>・K_{oc}^{ads} 値=44.6~348 (平均値; 135、中央値; 103)</p>	武田薬品 (1993)	456																																																													

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
V-2	土壌吸着性	4 土壌：石川、宮崎、牛久、和歌山	<p>供試化合物： 非標識ニテンピラム</p> <p>処理方法： 土壌 5 g に純水 5 mL を加えて一夜静置。その後 4 段階の濃度 (0.137、0.342、0.684 および 3.42 ppm) の 0.01 M 塩化カルシウム溶液を添加。</p> <p>試験条件： 25°C の遮光下で 24 時間 (平衡化) 振盪。</p> <p>検査項目： 土壌吸着係数</p>	<p>• K^{ads}_F 値 = 1.43 ~ 3.66</p> <p>• K^{ads}_{DOC} 値 = 63.7 ~ 300 (平均値; 146、中央値; 110)</p>	化学分析 (1993)	458

武田薬品：武田薬品工業株式会社

化学分析：株式会社化学分析コンサルタント

< 標識化合物一覧表 >

名称	¹⁴ C 標識位置 (*)
En- ¹⁴ C-ニテンピラム	
Pn- ¹⁴ C-ニテンピラム	

[標識位置の選定理由]

各種運命試験において代謝物の挙動の把握が可能な、ニトロエテン部のβ位の炭素、あるいはピリジン環の 3、5 位の炭素を ¹⁴C で標識したニテンピラムを選定した。

<代謝分解物一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	ニテンピラム (TI-304)	(E)-N-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-N-ethyl- N'-methyl-2-nitrovinylidenediamine	
動物 植物	NICA		
動物 植物 土壌	CPCF		
水中光分 解	FCP		
動物 植物 土壌 水中光分 解	CPMA		
動物 植物 土壌	CEMU		
動物 植物 水中光分 解	CPMF		
植物 土壌	CPU		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
植物 土壌	CPEO		
動物 植物 土壌	CPOA		
加水分解	NAMI		

1. 動物代謝に関する試験

(1) ニテンピラムのラットにおける吸収・分布・排泄および蓄積性

(資料 I-1)

試験機関：武田薬品工業株式会社

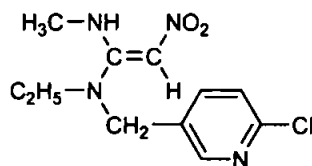
報告書作成年：1993年

供試標識化合物：以下の2種

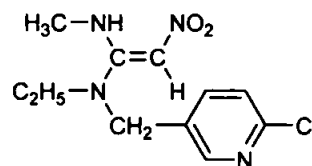
化学名： (E)-N-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-N-エチル-N'-メチル-2-ニトロピリデンジアミン

名称： En-¹⁴C-ニテンピラム Pn-¹⁴C-ニテンピラム

化学構造式：



(* : 標識位置)



(* : 標識位置)

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：ニテンピラムの側鎖部分およびピリジン環部分の代謝的挙動の把握が可能であるニトロエテン-β位炭素またはピリジン環-3,5位炭素を¹⁴Cで標識した化合物を使用した。

供試動物：Wister系ラット、8週齢、平均体重：雄184~256g、雌126~164g

試験方法：

用量設定根拠：

投与：非標識ニテンピラムで希釈したEn-¹⁴CおよびPn-¹⁴C-標識体を生理食塩水に溶解させて投与液を調製した。投与前に絶食を行わず、0.25 mL/100gの割合で胃ゾンデを用いて単回または7日間反復強制経口投与、または単回静脈内投与した。

試験項目：次頁の表に示した。

申請者注1：申請者が記載した。

試験名	用量 ^a	投与方法	投与標識体	供試動物数	試験期間
血液中濃度試験	低用量	単回経口	En- ¹⁴ C-標識体	雌雄各3匹	72時間
			Pn- ¹⁴ C-標識体	雌雄各3匹	
	単回静脈内	En- ¹⁴ C-標識体	雄3匹		
	高用量	単回経口	En- ¹⁴ C-標識体	雄3匹	
呼気排泄性試験	低用量	単回経口	En- ¹⁴ C-標識体	雌雄各3匹	48時間
			Pn- ¹⁴ C-標識体	雌雄各3匹	
尿糞排泄性試験	低用量	単回経口	En- ¹⁴ C-標識体	雌雄各5匹	7日
			Pn- ¹⁴ C-標識体	雌雄各5匹	
	高用量	単回経口	En- ¹⁴ C-標識体	雌雄各5匹	
	低用量	7回反復経口	En- ¹⁴ C-標識体	雌雄各5匹	
胆汁排泄性試験	低用量	単回経口	En- ¹⁴ C-標識体	雄3匹	48時間
			Pn- ¹⁴ C-標識体	雄3匹	
組織残留性試験	低用量	単回経口	En- ¹⁴ C-標識体	雌雄各3匹 ×3時点	7日
			Pn- ¹⁴ C-標識体	雌雄各3匹 ×3時点	
	高用量	単回経口	En- ¹⁴ C-標識体	雌雄各3匹 ×1時点	
	低用量	7回反復経口	En- ¹⁴ C-標識体	雌雄各3匹 ×4時点	
主要組織中濃度試験	低用量	単回経口	En- ¹⁴ C-標識体	雄3匹× 7時点	8時間
全身オートラジオ グラフィ (ARG)	低用量	単回経口	En- ¹⁴ C-標識体	雌雄各1匹 ×3時点	7日

a : 低用量 5 mg/kg、高用量 450 mg/kg

試料採取：血液は単回経口あるいは静脈内投与後 0.25、0.75、1、2、4、8、12、24、48 および 72 時間に尾静脈より採血し、その一部を遠心分離し血漿を得た。

尿および糞は投与後代謝ケージに收容し、24 時間毎に別々に採取した。

¹⁴CO₂ は投与後代謝ケージに收容し、内部を通気してモノエタノールアミン/メチルセロソルブ (1:2) 混合溶液中に 48 時間まで捕集した。

胆汁は総胆管にカニューレションを施し、投与後 0.5、1、2、4、8、12、24 および 48 時間に胆汁を採取した。

組織は投与後、最高血中濃度到達時間 (T_{max} : 雄 1 時間、雌 0.75 時間)、1 日目および 7 日目にエーテル麻酔下、腹大静脈より血液 (全血) を採取したのち、副腎、脳、盲腸、脂肪、体毛、心臓、腸管、腎臓、肝臓、肺、筋肉、膵臓、坐骨神経、皮膚、脊髄、脾臓、胃、甲状腺、精巣 (雄)、卵巣 (雌) および子宮 (雌) を摘出、採取した。

ARG は投与後、T_{max} 時点、1 および 7 日目にエーテルで麻酔死させ、ドライアイス/アセトン混液 (-70°C) で凍結し、クライオミクロトームにより全身断面の切片を作製した。

分析： 血液（全血）は水を加えて溶血後、血漿、胆汁および尿は水で希釈後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能を測定した。糞は水で均質化後その一部を、組織は全量または一部を採取して風乾後、燃焼処理して LSC で放射能を測定した。ARG は全身切片をバイオイメージングアナライザーによりオートラジオグラムを作製した。

試験結果：

血中濃度推移：経口および静脈内投与後の血中濃度推移を表 1~3 に、それらから求めた血中薬物動態パラメータを表 4 に示した。

低用量単回経口投与で、全血中濃度は投与後 1 時間（雄）および 0.75 時間（雌）に T_{max}（En-¹⁴C-標識体：2.24 μg/mL（雄）~3.16 μg/mL（雌）、Pn-¹⁴C-標識体：2.71 μg/mL（雄）~2.33 μg/mL（雌））を示し、半減期約 1~2 時間で消失した。血漿中濃度推移のパターンは全血中濃度推移とほぼ同じ傾向を示した。

高用量単回経口投与の雄ラットで、全血中濃度は投与後 0.5 時間に T_{max}（133.88 μg/mL）を示し、投与後 2 時間までは半減期 0.5 時間で、その後は半減期約 5 時間で消失した。血漿中濃度推移のパターンは全血中濃度推移とほぼ同じ傾向を示した。

呼吸排泄：雌雄ラットに En-¹⁴C-および Pn-¹⁴C-標識体を低用量単回経口投与した結果、呼吸中への ¹⁴C の排泄はいずれも認められなかった。

尿および糞中排泄：単回経口投与後の尿および糞中 ¹⁴C 排泄率を表 5~7 に示した。

En-¹⁴C-および Pn-¹⁴C-標識体を低用量で投与した場合、両標識体とも投与後 1 日以内に 90%TAR（%TAR：投与放射能に対する割合）以上が尿および糞中に排泄され、排泄速度は速やかであった。尿および糞中 ¹⁴C 排泄率に性差および標識体間差は認められず、投与後 7 日目の総排泄率は 96.8~98.9%TAR で、尿中に 92.4~94.4%TAR、糞中に 3.9~4.5%TAR が排泄され、主排泄経路は尿であった。また、En-¹⁴C-標識体を高用量で投与した場合、雌雄ラットとも低用量投与と同様の排泄傾向を示した。すなわち、尿および糞中 ¹⁴C 排泄率にも性差が認められず、総排泄率は 97.0~99.1%TAR で、尿中に 93.0~94.8%TAR、糞中に 4.0~4.3%TAR が排泄され、主排泄経路は尿であった。

En-¹⁴C-標識体を 7 日間反復経口投与後の尿および糞中 ¹⁴C 排泄率を表 8 に示した。反復投与においても排泄速度は速やかで、性差が認められなかった。最終

投与後 1 日目までに 96.5~96.6%TAR が体外に排泄され、最終投与後 7 日目までに尿中に 91.4~92.1%TAR、糞中に 5.3~6.0%TAR が排泄され、主排泄経路は尿であった。

胆汁排泄：En-¹⁴C-および Pn-¹⁴C-標識体投与後の胆汁排泄率を表 9 に示した。

投与後 48 時間までの胆汁中に 2.8~3.7%TAR で、尿中に 72.6~81.9%TAR、糞中に 3.9~4.2%TAR が排泄された。

48 時間までの胆汁および尿中排泄率の合計値として求めた体内吸収率は、75.4~85.6%であった。

組織内分布および残留：En-¹⁴C-および Pn-¹⁴C-標識体投与後の組織内濃度および分布を表 10~14 に示した。

低用量投与群の全血中濃度の T_{max} 時点（雄：1 時間、雌：0.75 時間）で、雌雄ラットのほとんどの組織中に ¹⁴C の分布が認められ、特に、胃、腎臓に 3.91~5.17 μg/g と高濃度が、次いで全血、心臓、腸管、肝臓、肺および脾臓に 2.00~2.56 μg/g、雌の副腎、筋肉、卵巣、甲状腺および子宮に 2.01~2.91 μg/g と比較的高い濃度が認められた。投与した放射能の 90%以上が体外に排泄された投与後 1 日目では、ほとんどの組織で ¹⁴C 濃度は減少傾向を示し、投与後 7 日目でいずれも 0.02 μg/g 以下となった。

高用量で単回投与後 7 日目では、全血に 1.23~1.57 μg/g、雄の腎臓および肺に 1.36~1.49 μg/g と僅かな濃度が認められたが、低用量との投与比の 90 倍を上回る濃度を示す組織はいずれも認められなかった。

7 日間反復経口投与では、最終投与後の T_{max} 時点において雌雄の腎臓および雌の胃に 4.00~4.35 μg/g と高濃度が、次いで全血、肝臓、肺および甲状腺に 2.07~2.64 μg/g、雄の腸管、雌の副腎、心臓、脾臓、脾臓および子宮が 2.04~2.91 μg/g と比較的高い濃度が認められた。最終投与後 7 日目の組織は、雄の体毛および雌の坐骨神経が 0.16 および 0.14 μg/g を示した以外いずれも 0.10 μg/g 以下となり、単回投与との投与量比の 7 倍を上回る濃度を示す組織は認められなかった。

En-¹⁴C-標識体の低用量単回経口投与における主要組織中残留濃度を表 15 に示した。

腎臓、心臓、肺、脾臓、膀胱および筋肉は投与後 0.75 時間に、全血および肝臓は投与後 1 時間に、脳および精巣は投与後 2 時間に最大値を示し、その後、全血は 1.7 時間、その他の組織は 1.8~2.3 時間の半減期で減少した。

ARG： T_{max} 時点の全身オートラジオグラムは、雌雄ともほぼ全身に ¹⁴C が分布することを示した。また、投与後 1 日目および 7 日目のオートラジオグラムから、組

織中に ^{14}C が蓄積する可能性が低いことを示した。

表 1 En- ^{14}C -ニテンピラムを低用量で単回経口投与したラットにおける血中濃度

投与後 経過時間 [時間]	^{14}C 濃度 (μg ニテンピラム相当量 /mL 血液)			
	雄		雌	
	全血	血漿	全血	血漿
0.25	1.41	1.60	1.18	1.31
0.50	1.77	2.00	2.33	2.61
0.75	2.15	2.36	3.16	3.45
1	2.24	2.44	3.02	3.35
2	1.63	1.80	1.84	2.02
4	0.76	0.86	0.52	0.56
8	0.14	0.14	0.08	0.08
12	0.07	0.06	0.05	0.04
24	0.04	0.03	0.04	0.03
48	0.03	0.02	0.03	0.01
72	0.02	0.01	0.02	0.00

数値は 3 匹の平均値

表2 Pn-¹⁴C-ニテンピラムを低用量で単回経口投与したラットにおける血中濃度

投与後 経過時間 [時間]	¹⁴ C 濃度 (μg ニテンピラム相当量/mL 血液)			
	雄		雌	
	全血	血漿	全血	血漿
0.25	1.78	1.99	1.51	1.71
0.50	2.37	2.64	1.98	2.21
0.75	2.67	2.86	2.33	2.52
1	2.71	2.91	2.31	2.49
2	1.59	1.68	1.48	1.64
4	0.56	0.63	0.47	0.50
8	0.18	0.20	0.10	0.10
12	0.05	0.05	0.05	0.04
24	0.04	0.04	0.03	0.02
48	0.02	0.01	0.02	0.01
72	0.01	0.01	0.01	0.00

数値は3匹の平均値

表3 En-¹⁴C-ニテンピラムを単回低用量静脈内投与および高用量単回経口投与した雄ラットにおける血中濃度

投与後 経過時間 [時間]	¹⁴ C 濃度 (μg ニテンピラム相当量/mL 血液)			
	低用量静脈内投与		高用量経口投与	
	全血	血漿	全血	血漿
0.25	5.12	6.10	128.57	131.16
0.50	4.17	4.87	133.88	138.85
0.75	3.19	3.83	113.63	124.31
1	2.65	3.32	108.79	116.38
2	1.17	1.45	57.23	59.68
4	0.24	0.35	60.93	63.69
8	0.07	0.14	40.61	42.91
12	0.05	0.07	14.08	14.25
24	0.03	0.04	4.48	2.18
48	0.02	0.03	2.83	0.84
72	0.01	0.01	---a	---a

数値は3匹の平均値

a: 試料採取せず

表4 血中薬物動態パラメータ²

投与経路 (用量)	標識体	性		Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} ^a (hr)	AUC _{0-72hr} ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
経口 (低用量)	En- ¹⁴ C-標識体	雄	全血	2.24	1	1.9	10.26
			血漿	2.44	1	1.9	10.48 ^c
	雌	全血	3.16	0.75	1.4	10.28	
		血漿	3.45	0.75	1.4	10.07	
	Pn- ¹⁴ C-標識体	雄	全血	2.71	1	1.4	9.90
			血漿	2.91	1	1.4	10.38
雌	全血	2.33	0.75	1.6	8.47		
	血漿	2.52	0.75	1.6	8.45		
静脈内 (低用量)	En- ¹⁴ C-標識体	雄	全血	6.08 ^d	0	0.9	9.83
			血漿	7.03 ^d	0	0.9	12.56
経口 (高用量)	En- ¹⁴ C-標識体	雄	全血	133.88	0.50	0.5 ^e	854.29
			血漿	138.85	0.50	0.5 ^e	796.95

数値は3匹の平均値

a: 第1相半減期を算出、b: 台形法で算出、c: 報告書本文中にも数値記載あり、

d: 減衰式から算出、e: 第2相半減期は全血5.2時間および血漿4.0時間

表5 En-¹⁴C-ニテンピラムを低用量で単回経口投与したラットにおける累積排泄率

投与後 経過日数	投与放射能に対する割合 (%TAR)					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
1	91.4	3.9	95.3	92.0	3.7	95.7
2	92.0	4.3	96.3	93.7	4.2	97.9
3	92.2	4.4	96.6	94.0	4.3	98.3
4	92.3	4.4	96.7	94.2	4.4	98.6
5	92.3	4.4	96.7	94.2	4.5	98.7
6	92.4	4.4	96.8	94.2	4.5	98.7
7	92.4	4.5	96.9	94.4	4.5	98.9

数値は5匹の平均値

申請者注2: 申請者が報告書の血中濃度を基に計算した。

表 6 Pn-¹⁴C-ニテンピラムを低用量で単回経口投与したラットにおける
累積排泄率

投与後 経過日数	投与放射能に対する割合 (%TAR)					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
1	92.1	3.1	95.2	89.8	2.6	92.4
2	92.8	3.6	96.4	91.8	3.3	95.1
3	93.0	3.7	96.7	92.6	3.6	96.2
4	93.3	3.7	97.0	92.8	3.7	96.5
5	93.3	3.7	97.0	92.8	3.8	96.6
6	93.4	3.8	97.2	92.9	3.9	96.8
7	93.5	3.9	97.4	92.9	3.9	96.8

数値は 5 匹の平均値

表 7 En-¹⁴C-ニテンピラムを高用量で単回経口投与したラットにおける
累積排泄率

投与後 経過日数	投与放射能に対する割合 (%TAR)					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
1	93.6	3.8	97.4	91.3	3.6	94.9
2	94.1	4.0	98.1	92.1	3.8	95.9
3	94.4	4.1	98.5	92.6	3.9	96.5
4	94.6	4.2	98.8	92.8	3.9	96.7
5	94.6	4.2	98.8	92.8	3.9	96.7
6	94.8	4.2	99.0	93.0	4.0	97.0
7	94.8	4.3	99.1	93.0	4.0	97.0

数値は 5 匹の平均値

表8 En-¹⁴C-ニテンピラムを低用量で7日間反復経口投与したラットにおける累積排泄率

投与回数	投与後経過日数	投与放射能に対する割合 (%TAR) ^a					
		雄			雌		
		尿	糞	合計	尿	糞	合計
1	0	—	—	—	—	—	—
2	1	13.3	0.6	13.9	13.3	0.5	13.8
3	2	26.4	1.6	28.0	26.4	1.1	27.5
4	3	39.4	2.3	41.7	39.3	2.0	41.3
5	4	52.1	2.9	55.0	52.3	2.9	55.2
6	5	65.0	4.1	69.1	65.4	3.7	69.1
7	6	77.5	5.1	82.6	78.5	4.3	82.8
	7 (1) ^b	90.7	5.8	96.5	91.5	5.1	96.6
	8 (2)	91.1	5.9	97.0	91.8	5.2	97.0
	9 (3)	91.2	6.0	97.2	92.0	5.2	97.2
	10 (4)	91.3	6.0	97.3	92.0	5.2	97.2
	11 (5)	91.3	6.0	97.3	92.1	5.2	97.3
	12 (6)	91.4	6.0	97.4	92.1	5.2	97.3
	13 (7)	91.4	6.0	97.4	92.1	5.3	97.4
	20 (14)	91.5	6.1	97.6	92.2	5.3	97.5

数値は5匹の平均値

a: 総投与量に対する割合 (%TAR)、b: 最終投与後経過日数

表9 ¹⁴C-ニテンピラムを低用量で単回経口投与した胆管カニュレーション処理雄ラットにおける累積排泄率

投与後経過時間	投与放射能に対する割合 (%TAR)							
	En- ¹⁴ C-ニテンピラム				Pn- ¹⁴ C-ニテンピラム			
	胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計
0.5	0.1				0.1			
1	0.3				0.3			
2	0.6				0.6			
4	1.0				1.3			
8	1.6				2.1			
12	1.9				2.5			
24	2.5	70.5	2.7	75.7	3.3	81.2	2.5	87.0
48	2.8	72.6	4.2	79.6	3.7	81.9	3.9	89.5

数値は3匹の平均値

表 10 En-¹⁴C-ニテンピラムを低用量で単回経口投与後の組織内濃度および分布

組織	¹⁴ C 濃度 (μg ニテンピラム相当量/g 組織)						投与放射能に対する割合 (%TAR)					
	雄			雌			雄			雌		
	1 時間	1 日	7 日	0.75 時間	1 日	7 日	1 時間	1 日	7 日	0.75 時間	1 日	7 日
副腎	1.83	0.03 ^b	0.02 ^b	2.90	0.06 ^a	0.02 ^b	0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^b	0.02	<0.01 ^a	<0.01 ^b
全血	2.20	0.03	0.02	2.51	0.04	0.02	3.09	0.04	0.03	3.51	0.06	0.03
脳	0.44	0.02	0.00 ^b	0.47	0.03	0.01 ^a	0.06	<0.01	<0.01 ^b	0.09	0.01	<0.01 ^a
盲腸	1.16	0.06	0.01 ^a	0.71	0.06	0.01 ^a	0.07	<0.01	<0.01 ^a	0.05	<0.01	<0.01 ^a
脂肪	0.49	0.01 ^b	0.00 ^b	0.32	0.02 ^b	0.01 ^b	0.49	0.01 ^b	<0.01 ^b	0.32	0.02 ^b	0.01 ^b
体毛	0.02 ^a	0.06	0.00 ^b	0.04	0.01 ^b	0.01 ^b	<0.01 ^a	<0.01	<0.01 ^b	<0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^b
心臓	2.00	0.04	0.02	2.21	0.04	0.01 ^a	0.12	<0.01	<0.01	0.14	<0.01	<0.01 ^a
腸管	2.10	0.03	0.01 ^a	2.55	0.04	0.01 ^a	0.97	0.01	<0.01 ^a	1.43	0.02	0.01 ^a
腎臓	4.01	0.07	0.02	4.05	0.05	0.02	0.59	0.01	<0.01	0.61	0.01	<0.01
肝臓	2.27	0.09	0.02	2.40	0.07	0.01 ^a	2.06	0.08	0.02	2.09	0.06	0.01 ^a
肺	1.90	0.05	0.02 ^a	1.84	0.06	0.02 ^a	0.14	<0.01	<0.01 ^a	0.15	<0.01	<0.01 ^a
筋肉	1.77	0.02	0.01 ^b	2.52	0.02	0.00 ^b	14.22	0.16	0.08 ^b	20.16	0.16	<0.01 ^b
卵巣	--	--	--	2.17	0.03 ^b	0.01 ^b	--	--	--	0.02	<0.01 ^b	<0.01 ^b
膵臓	0.96	0.03	0.01 ^b	1.31	0.03	0.01 ^a	0.06	<0.01	<0.01 ^b	0.11	<0.01	<0.01 ^a
坐骨神経	0.84	0.03 ^b	0.00 ^b	0.89	0.03 ^b	0.02 ^b	<0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^b	<0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^b
皮膚	1.51	0.02	0.01	2.01	0.02 ^a	0.01 ^a	6.67	0.09	0.04	8.84	0.09 ^a	0.04 ^a
脊髄	0.42	0.02 ^b	0.01 ^b	0.52	0.04	0.01 ^b	0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^b	0.01	<0.01	<0.01 ^b
脾臓	2.00	0.03	0.01 ^a	2.17	0.03	0.01 ^a	0.09	<0.01	<0.01 ^a	0.10	<0.01	<0.01 ^a
胃	4.92	0.03	0.01 ^a	4.50	0.03	0.01 ^a	0.45	<0.01	<0.01 ^a	0.45	<0.01	<0.01 ^a
精巣	1.36	0.02	0.00 ^b	--	--	--	0.26	<0.01	<0.01 ^b	--	--	--
甲状腺	1.72	0.17 ^a	0.01 ^b	2.91	0.10 ^a	0.01 ^b	<0.01	<0.01 ^a	<0.01 ^b	<0.01	<0.01 ^a	<0.01 ^b
子宮	--	--	--	2.46	0.03	0.01 ^b	--	--	--	0.10	<0.01	<0.01 ^b

時間は投与後経過時間、数値は 3 匹の平均値

a: バックグラウンドを上回る ≤100 dpm のデータから算出した

b: バックグラウンドを上回る ≤50 dpm のデータから算出した

表 11 Pn-¹⁴C-ニテンピラムを低用量で単回経口投与後の組織内濃度および分布

組織	¹⁴ C 濃度 (μg ニテンピラム相当量/g 組織)						投与放射能に対する割合 (%TAR)					
	雄			雌			雄			雌		
	1時間	1日	7日	0.75時間	1日	7日	1時間	1日	7日	0.75時間	1日	7日
副腎	1.68	0.00 ^b	0.00 ^b	2.15	0.03 ^b	0.00 ^b	0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^b	0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^b
全血	2.21	0.01	0.01 ^a	1.97	0.03	0.00 ^b	3.11	0.02	0.02 ^a	2.76	0.04	<0.01 ^b
脳	0.35	0.01 ^a	0.00 ^b	0.39	0.02	0.00 ^b	0.05	<0.01 ^a	<0.01 ^b	0.07	<0.01	<0.01 ^b
盲腸	1.13	0.02	0.01 ^b	1.15	0.05	0.01 ^a	0.07	<0.01	<0.01 ^b	0.08	<0.01	<0.01 ^a
脂肪	0.24	0.02 ^b	0.01 ^b	0.29	0.02 ^a	0.00 ^b	0.24	0.02 ^b	0.01 ^b	0.29	0.02 ^a	<0.01 ^b
体毛	0.03 ^b	0.03	0.01 ^b	0.02 ^a	0.07	0.01 ^b	<0.01 ^b	<0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^a	<0.01	<0.01 ^b
心臓	1.85	0.02	0.01 ^b	2.16	0.03	0.01 ^b	0.11	<0.01	<0.01 ^b	0.14	<0.01	<0.01 ^b
腸管	1.99	0.02	0.00 ^b	2.56	0.04	0.02 ^a	0.92	0.01	<0.01 ^b	1.44	0.02	0.01 ^a
腎臓	4.20	0.04	0.01 ^b	4.88	0.06	0.01 ^a	0.61	0.01	<0.01 ^b	0.73	0.01	<0.01 ^a
肝臓	2.26	0.04	0.02	2.41	0.06	0.01 ^b	2.05	0.04	0.02	2.10	0.05	0.01 ^b
肺	1.79	0.03	0.01 ^b	2.10	0.05	0.01 ^a	0.13	<0.01	<0.01 ^b	0.17	<0.01	<0.01 ^a
筋肉	1.66	0.01	0.00 ^b	2.06	0.02	0.00 ^b	13.33	0.09	<0.01 ^b	16.48	0.16	<0.01 ^b
卵巣	--	--	--	2.25	0.02 ^a	0.00 ^b	--	--	--	0.02	<0.01 ^a	<0.01 ^b
膵臓	1.35	0.01 ^a	0.00 ^b	1.56	0.03	0.01 ^a	0.09	<0.01 ^a	<0.01 ^b	0.14	<0.01	<0.01 ^a
坐骨神経	0.61	0.04 ^b	0.00 ^b	0.62	0.01 ^b	0.00 ^b	<0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^b	<0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^b
皮膚	1.22	0.01 ^a	0.00 ^b	1.40	0.02	0.00 ^b	5.39	0.05 ^a	<0.01 ^b	6.16	0.09	<0.01 ^b
脊髄	0.43	0.01 ^b	0.00 ^b	0.45	0.02 ^a	0.00 ^b	0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^b	0.01	<0.01 ^a	<0.01 ^b
脾臓	1.98	0.01	0.01 ^b	1.92	0.03	0.00 ^b	0.09	<0.01	<0.01 ^b	0.09	<0.01	<0.01 ^b
胃	5.17	0.02	0.00 ^b	3.91	0.04	0.01 ^a	0.47	<0.01	<0.01 ^b	0.39	<0.01	<0.01 ^a
精巣	1.49	0.01 ^a	0.00 ^b	--	--	--	0.29	<0.01 ^a	<0.01 ^b	--	--	--
甲状腺	1.60	0.27	0.00 ^b	2.34	0.16 ^a	0.00 ^b	<0.01	<0.01	<0.01 ^b	<0.01	<0.01 ^a	<0.01 ^b
子宮	--	--	--	2.25	0.03	0.01 ^b	--	--	--	0.09	<0.01	<0.01 ^b

時間は投与後経過時間、数値は3匹の平均値

a: バックグラウンドを上回る ≤100 dpm のデータから算出した

b: バックグラウンドを上回る ≤50 dpm のデータから算出した

表 12 En-¹⁴C-ニテンピラムを高用量で単回経口投与後 7 日目の組織内濃度および分布

組織	¹⁴ C 濃度 (μg ニテンピラム相当量/g 組織)		投与放射能に対する割合 (%TAR)	
	雄	雌	雄	雌
副腎	0.17 ^b	0.23 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
全血	1.57	1.23 ^b	0.02	0.02 ^b
脳	0.27 ^b	0.29 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
盲腸	0.01 ^b	0.43 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
脂肪	0.22 ^b	0.28 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
体毛	0.01 ^b	0.06 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
心臓	0.47 ^b	0.50 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
腸管	0.13 ^b	0.25 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
腎臓	1.49 ^b	0.57 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
肝臓	0.57 ^b	0.25 ^b	0.01 ^b	<0.01 ^b
肺	1.36 ^b	0.47 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
筋肉	0.55 ^b	0.40 ^b	0.05 ^b	0.04 ^b
卵巣	—	0.06 ^b	—	<0.01 ^b
膵臓	0.85 ^b	0.53 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
坐骨神経	0.14 ^b	0.44 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
皮膚	0.40 ^b	0.38 ^b	0.02 ^b	0.02 ^b
脊髄	0.58 ^b	0.16 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
脾臓	0.54 ^b	0.77 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
胃	0.87 ^b	0.52 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
精巣	0.20 ^b	—	<0.01 ^b	—
甲状腺	0.41 ^b	0.28 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
子宮	—	0.49 ^b	—	<0.01 ^b

数値は 3 匹の平均値

a: バックグラウンドを上回る ≤ 100 dpm のデータから算出した

b: バックグラウンドを上回る ≤ 50 dpm のデータから算出した

表13 En-¹⁴C-ニテンピラムを低用量で7日間反復経口投与後の組織内濃度

組織	¹⁴ C濃度 (μg ニテンピラム相当量/g 組織)							
	雄				雌			
	1時間	1日	7日	14日	0.75時間	1日	7日	14日
副腎	1.81	0.10 ^a	0.03 ^b	0.06 ^b	2.14	0.13	0.06 ^b	0.03 ^b
全血	2.14	0.12	0.07	0.07	2.18	0.12	0.09	0.07
脳	0.50	0.06	0.04	0.02	0.50	0.09	0.04	0.03
盲腸	1.33	0.13	0.06	0.05	1.52	0.14	0.08	0.05
脂肪	0.30	0.10	0.06 ^a	0.05	0.32	0.18	0.06	0.03
体毛	0.08	0.11	0.16	0.12	0.06	0.08	0.04	0.02 ^b
心臓	1.92	0.14	0.06	0.05	2.13	0.15	0.07	0.03
腸管	2.04	0.11	0.06	0.06	1.95	0.12	0.08	0.03
腎臓	4.00	0.19	0.06	0.05	4.34	0.19	0.08	0.04
肝臓	2.64	0.23	0.06	0.04	2.45	0.16	0.05	0.02
肺	2.08	0.18	0.07	0.08	2.38	0.18	0.10	0.06
筋肉	1.61	0.06	0.06	0.03	1.99	0.07	0.04	0.03
卵巣	--	--	--	--	1.97	0.08	0.05	0.02 ^a
脾臓	1.06	0.09	0.05	0.03	2.26	0.09	0.05 ^a	0.02
坐骨神経	0.69	0.13 ^b	0.08 ^b	0.06 ^a	0.52	0.13 ^a	0.14 ^a	0.06 ^b
皮膚	1.57	0.10	0.08	0.05	1.71	0.10	0.05	0.04
脊髄	0.54	0.09	0.08 ^a	0.04 ^b	0.56	0.12	0.07	0.05
脾臓	1.95	0.11	0.04	0.06	2.17	0.11	0.05	0.04
胃	2.91	0.11	0.05	0.04	4.35	0.07	0.04	0.04
精巣	1.15	0.06	0.04	0.02	--	--	--	--
甲状腺	2.07	0.60	0.09 ^b	0.06 ^a	2.10	0.30	0.10 ^a	0.05 ^b
子宮	--	--	--	--	2.17	0.10	0.04	0.02 ^a

時間は最終投与後経過時間、数値は3匹の平均値

a: バックグラウンドを上回る ≤100 dpm のデータから算出した

b: バックグラウンドを上回る ≤50 dpm のデータから算出した

表 14 En-¹⁴C-ニテンピラムを低用量で7日間反復経口投与後の組織内分布

組織	投与放射能に対する割合 (%TAR)							
	雄				雌			
	1時間	1日	7日	14日	0.75時間	1日	7日	14日
副腎	<0.01	<0.01 ^a	<0.01 ^b	<0.01 ^b	<0.01	<0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^b
全血	0.43	0.02	0.01	0.01	0.44	0.02	0.02	0.01
脳	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
盲腸	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	0.04	0.01	0.01 ^a	0.01	0.05	0.03	0.01	<0.01
体毛	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01 ^b
心臓	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
腸管	0.13	0.01	<0.01	<0.01	0.16	0.01	0.01	<0.01
腎臓	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	0.09	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	0.34	0.03	0.01	0.01	0.30	0.02	0.01	<0.01
肺	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
筋肉	1.85	0.07	0.07	0.03	2.27	0.08	0.05	0.03
卵巣	--	--	--	--	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01 ^a
膵臓	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01 ^a	<0.01
坐骨神経	<0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^a	<0.01	<0.01 ^a	<0.01 ^a	<0.01 ^b
皮膚	0.99	0.06	0.05	0.03	1.07	0.06	0.03	0.03
脊髄	<0.01	<0.01	<0.01 ^a	<0.01 ^b	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脾臓	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
胃	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	<0.01	<0.01	<0.01
精巣	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	--	--	--	--
甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01 ^b	<0.01 ^a	<0.01	<0.01	<0.01 ^a	<0.01 ^b
子宮	--	--	--	--	0.01	<0.01	<0.01	<0.01 ^a

時間は最終投与後経過時間、数値は3匹の平均値

a:バックグラウンドを上回る ≤ 100 dpmのデータから算出した

b:バックグラウンドを上回る ≤ 50 dpmのデータから算出した

表 15 En-¹⁴C-ニテンピラムを低用量で単回経口投与した雄ラットの主要組織中濃度および半減期

経過時間 (時間)	¹⁴ C 濃度 (μg ニテンピラム相当量/g 組織)									
	全血	肝臓	腎臓	心臓	肺	脾臓	膵臓	脳	筋肉	精巣
0.25	1.41	2.17	3.23	1.31	1.24	1.27	0.80	0.12	0.80	0.31
0.50	1.77	2.25	3.27	1.55	1.54	1.51	1.23	0.22	1.38	0.54
0.75	2.15	2.23	4.67	1.98	2.03	1.88	1.58	0.37	1.71	1.03
1	2.24	2.45	3.83	1.97	1.71	1.76	1.16	0.40	1.44	1.31
2	1.63	1.67	2.91	1.35	1.37	1.33	0.96	0.42	1.18	1.75
4	0.76	0.98	1.54	0.67	0.74	0.66	0.68	0.21	0.68	0.87
8	0.14	0.28	0.32	0.14	0.16	0.15	0.13	0.06	0.10	0.18
半減期 (時間)	1.7	2.3	1.9	1.9	2.0	2.0	2.1	2.1	1.8	1.8

数値は3匹の平均値

(2) ニテンピラムのラットにおける代謝

(資料 I-2)

試験機関：武田薬品工業株式会社

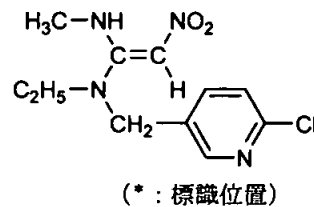
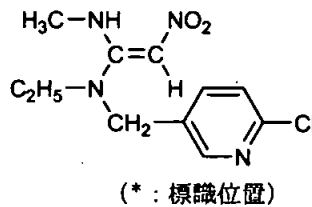
報告書作成年：1993年

供試標識化合物：以下の2種

化学名： (E)-N-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-N-エチル-N'-メチル-2-ニトロピリテソジアミン

名称： En-¹⁴C-ニテンピラム Pn-¹⁴C-ニテンピラム

化学構造式：



比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試動物：Wister系ラット、8週齢、平均体重：雄184~256g、雌126~164g

試験方法：

用量設定根拠：

投与：非標識ニテンピラムで希釈した En-¹⁴C および Pn-¹⁴C-標識体を 5%生理食塩水に溶解させて投与液を調製した。投与前は絶食を行わず、胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。

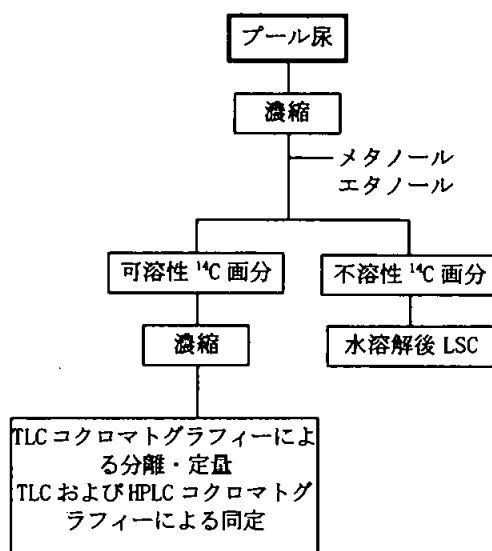
試験項目：次頁の表に示した。

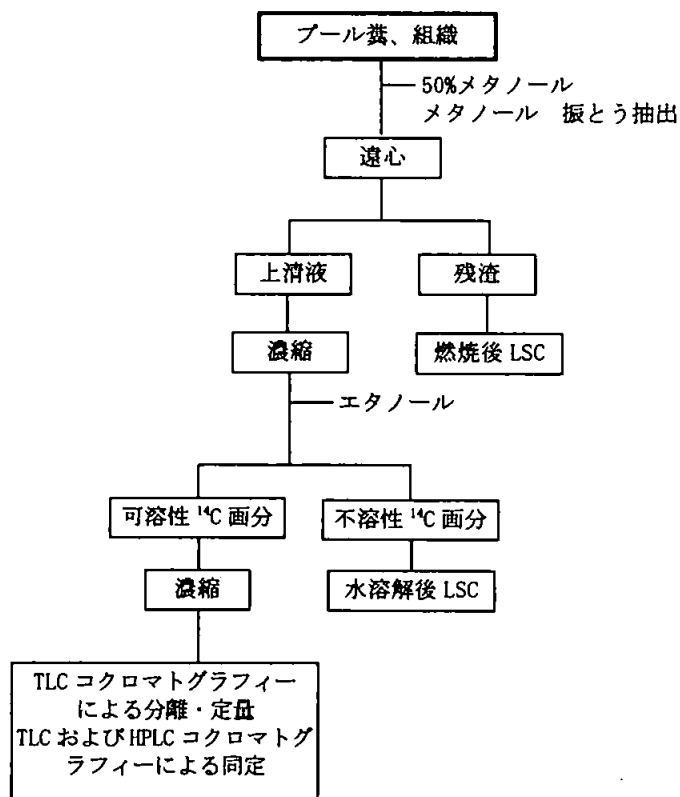
申請者注1：申請者が記載した。

用量	投与標識体	供試動物数	代謝物分析試料*
低用量 (5 mg/kg)	En- ¹⁴ C 標識体	雌雄 匹数不明	尿・糞
		雄 3匹	血液、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓
低用量 (5 mg/kg)	Pn- ¹⁴ C 標識体	雄 匹数不明	尿・糞
高用量 (450 mg/kg)	En- ¹⁴ C 標識体	雄 匹数不明	尿・糞

a : 尿・糞 : 投与後 7 日間のプール試料、組織 : 投与後 1 および 4 時間の試料

代謝物の分析 : 採取した各試料中の放射性成分の分画・定量・同定スキームを以下に示した。





試験結果：

尿および糞中代謝物：En-¹⁴C-および Pn-¹⁴C-標識体単回投与後 7 日間の尿・糞中 ¹⁴C 排泄率および尿・糞中代謝物の定量結果を表 1 および 2 に示す。

両標識体の低用量投与による総排泄率は 96.9～98.9%TAR (%TAR：投与放射能に対する割合) で、尿中に 92.4～94.4%TAR、糞中に 3.9～4.5%TAR が排泄された。En-¹⁴C-標識体の高用量単回投与では総排泄率は 99.1%TAR で、尿中に 94.8%TAR、糞中に 4.3%TAR が排泄された。

プール尿および糞中の放射性成分を分画処理した結果、尿中 ¹⁴C のほとんどが、一方、糞中 ¹⁴C の 55.6～66.7% がエタノール可溶性 ¹⁴C 画分中に分布した。エタノール可溶性 ¹⁴C 画分中の放射性成分を 1 次元および 2 次元 TLC、および HPLC で分析した結果、TLC 原点を含めて尿中に 11 種、糞中に 9 種検出された。それらのうち、ニテンピラム以外に尿および糞中とも 6 種の代謝物 (CPCF、CEMU、CPMA、NICA、CPOA、CPMF) が同定された。

En-¹⁴C-および Pn-¹⁴C-標識体の低用量投与において、未変化のニテンピラムは尿中に 81.7～85.7%TAR、糞中に 0.1%TAR が認められた。代謝物は CPCF、CEMU、CPMA、NICA、CPOA および CPMF が尿中で <0.1～2.7%TAR、糞中で <0.1～1.0%TAR の範

固であった。TLC 原点 (尿 : 3.3~4.7%TAR、糞 : 0.1~0.4%TAR) を除く未同定代謝物の合計量は尿中で 1.2~2.0%TAR、糞中で <0.1~0.2%TAR であった。En-¹⁴C-標識体の高用量投与において、未変化のニテンピラムは尿中に 86.8%TAR、糞中に 0.3%TAR が認められた。代謝物は尿中で CPCF、CPMA、NICA および CPOA が <0.1~1.5%TAR、糞中で CPCF、CPMA、NICA、CPOA および CPMF が <0.1~0.7%TAR の範囲であった。TLC 原点 (尿 : 3.0%TAR、糞 : 0.7%TAR) を除く未同定代謝物の合計量は尿中で 2.0%TAR、糞中で 0.3%TAR であった。以上の結果、尿および糞中代謝物に性差、標識体間および用量間の差はほとんど認められなかった。また、投与放射能の 88.8~92.1%の構造が明らかとなった。

主要組織中代謝物 : En-¹⁴C-標識体の低用量単回投与後の主要組織中代謝物の定量結果を表 3 および 4 に示した。

投与後 1 および 4 時間に主要組織のエタノール可溶性 ¹⁴C 画分中に放射性成分の 92.5%以上が、肝臓のエタノール可溶性 ¹⁴C 画分中ではそれぞれ 88.1%および 65.4%が認められた。

エタノール可溶性 ¹⁴C 画分中の放射性成分を 2 次元 TLC 法で分析した結果、TLC 原点を含めて 6 種検出された。それらのうち、未変化のニテンピラム以外に 2 種の代謝物 (CPCF、CEMU) が同定された。

肝臓以外の組織では、組織中放射性成分の大部分は未変化のニテンピラムであり、その 1 時間および 4 時間における濃度はそれぞれ血液で 1.87 および 0.47 ppm、心臓で 1.50 および 0.32 ppm、腎臓で 3.20 および 0.54 ppm、肺で 1.11 および 0.54 ppm、および脾臓で 1.66 および 0.71 ppm であった。また、同定された代謝物 CPCF および CEMU の濃度はそれぞれ ND (Not detected) ~0.08 ppm および ND~0.03 ppm の範囲であった。

一方、肝臓では 1 時間および 4 時間における未変化のニテンピラム濃度はそれぞれ 0.51 ppm および 0.05 ppm と他の組織より低く、代謝物 CPCF が 0.57 ppm および 0.13 ppm と他の組織より高い値を示した。代謝物 CEMU は 0.06 ppm および 0.03 ppm であった。

推定代謝経路 : ニテンピラムのラットにおける推定代謝経路を図 1 に示した。

ラットに単回経口投与された ¹⁴C-ニテンピラムは速やかに吸収されたのち、そのほとんどが代謝を受けることなく尿中に排泄された。En-¹⁴C-および Pn-¹⁴C-標識体を雌雄ラットに投与した場合、いずれもその代謝物は共通であり、性差も認められなかった。また、これらの結果から、ニテンピラムのピリジン環部分からニトロエテン部の β 位の炭素に至るいずれの結合も開裂しないものと推定された。

ニテンピラムの代謝機構は以下の通りと推察された。

- ① ニテンピラムの脱水および還元反応によるシアノ体 (CPCF) への変換
- ② CPCF の加水分解反応によるイミノ酢酸体 (CPMA)、メチルウレア体 (CEMU) およびシュウ酸アミド体 (CPOA) の生成
- ③ CPMA の脱炭酸反応によるホルムアミジン体 (CPMF) への変換
- ④ Nitroketene-aminals (NKA) と nitriloxide (NOX) の反応による 4-nitrosoxazole 環の生成、即ちニテンピラムの二量化による NICA の生成
- ⑤ NICA の CPCF と CPOA² への速やかな変換

申請者注 2 : 申請者が NICA から CPOA への経路を追記した。

表1 ^{14}C -ニテンピラムを低用量で単回投与したラットの尿および糞中代謝物の割合

放射性成分	投与放射能に対する割合 (%TAR)								
	$\text{En-}^{14}\text{C}$ -ニテンピラム						$\text{Pn-}^{14}\text{C}$ -ニテンピラム		
	雄			雌			雄		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
^{14}C 排泄率	92.4	4.5	96.9	94.4	4.5	98.9	93.5	3.9	97.4
可溶性 ^{14}C 画分	92.4	3.0	95.4	94.4	2.5	96.9	93.5	2.6	96.1
ニテンピラム	83.9	0.1	84.0	85.7	0.1	85.8	81.7	0.1	81.8
CPCF	0.4	0.3	0.7	0.3	0.3	0.6	0.3	0.1	0.4
CEMU	<0.1	0.3	0.3	<0.1	0.3	0.3	0.5	0.1	0.6
CPMA	1.0	0.2	1.2	0.7	0.2	0.9	0.9	0.1	1.0
NICA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
CPOA	0.5	1.0	1.5	0.5	0.6	1.1	2.2	0.9	3.1
CPMF	0.6	1.0	1.6	2.7	0.7	3.4	1.2	0.7	1.9
未知代謝物	1.7	<0.1	1.7	1.2	<0.1	1.2	2.0	0.2	2.2
(数) ^a	(3)	(1)	(3)	(3)	(1)	(3)	(3)	(1)	(3)
TLC 原点	4.3	0.1	4.4	3.3	0.3	3.6	4.7	0.4	5.1
不溶性 ^{14}C 画分	--	1.5	1.5	--	2.0	2.0	--	1.3	1.3

a: 未知代謝物の合計数

表2 $\text{En-}^{14}\text{C}$ -ニテンピラムを高用量で単回投与した雄ラットの尿および糞中代謝物の割合

放射性成分	投与放射能に対する割合 (%TAR)		
	尿	糞	合計
^{14}C 排泄率	94.8	4.3	99.1
可溶性 ^{14}C 画分	94.8	2.6	97.4
ニテンピラム	86.8	0.3	87.1
CPCF	0.9	0.1	1.0
CEMU	ND	ND	ND
CPMA	0.6	0.2	0.8
NICA	<0.1	<0.1	<0.1
CPOA	1.5	0.3	1.8
CPMF	ND	0.7	0.7
未知代謝物	2.0	0.3	2.3
(数) ^a	(3)	(1)	(3)
TLC 原点	3.0	0.7	3.7
不溶性 ^{14}C 画分	--	1.7	1.7

ND: Not detected

a: 未知代謝物の合計数

表3 En-¹⁴C-ニテンピラムを低用量で単回投与した雄ラットの組織中代謝物濃度

投与後 経過時間	放射性成分	ニテンピラム換算濃度 (ppm)					
		血液	心臓	腎臓	肝臓	肺	脾臓
1 時間	ニテンピラム	1.87	1.50	3.20	0.51	1.11	1.66
	CPCF	ND	0.04	0.08	0.57	0.06	0.05
	CEMU	ND	ND	ND	0.06	0.02	ND
	その他	0.30	0.44	0.71	0.86	0.68	0.27
	不溶性 ¹⁴ C 画分	0.03	0.02	0.02	0.27	0.03	0.02
	合計	2.20	2.00	4.01	2.27	1.90	2.00
4 時間	ニテンピラム	0.47	0.32	0.54	0.05	0.54	0.71
	CPCF	ND	0.02	0.02	0.13	0.03	0.01
	CEMU	ND	ND	ND	0.03	0.03	0.02
	その他	0.08	0.10	0.19	0.32	0.13	0.24
	不溶性 ¹⁴ C 画分	0.01	0.02	0.04	0.28	0.06	0.06
	合計	0.56	0.46	0.79	0.81	0.79	1.04

ND : Not detected

表4 En-¹⁴C-ニテンピラムを低用量で単回投与した雄ラットの組織中代謝物の分布

投与後 経過時間	放射性成分	分布率 (%)					
		血液	心臓	腎臓	肝臓	肺	脾臓
1 時間	可溶性 ¹⁴ C 画分	98.6	99.0	99.5	88.1	98.4	99.0
	ニテンピラム	85.0	75.0	79.8	22.5	58.4	83.0
	CPCF	ND	2.0	2.0	25.1	3.1	2.5
	CEMU	ND	ND	ND	2.6	1.1	ND
	その他	13.6	22.0	17.7	37.9	35.8	13.5
	不溶性 ¹⁴ C 画分	1.4	1.0	0.5	11.9	1.6	1.0
4 時間	可溶性 ¹⁴ C 画分	98.2	95.6	95.0	65.4	92.5	94.3
	ニテンピラム	83.9	69.6	68.4	6.2	68.4	68.3
	CPCF	ND	4.3	2.5	16.0	3.8	1.0
	CEMU	ND	ND	ND	3.7	3.8	1.9
	その他	14.3	21.7	24.1	39.5	16.5	23.1
	不溶性 ¹⁴ C 画分	1.8	4.4	5.0	34.6	7.5	5.7

ND : Not detected

図1 ニテンピラムのラットにおける推定代謝経路³

申請者注3：申請者が NICA から CPOA への経路を追記した。