

## 6.10 コンピュータシステムの使用

### 6.10.1 使用したコンピュータシステム

安全性試験システム (MiTOX, 三井造船システム技研株式会社)

### 6.10.2 コンピュータシステムのプロトコール番号

B120718\_ (アンダーバーは空白)

コンピュータプロトコールにはデータ収集範囲, データ収集の日程等を登録した.

### 6.10.3 コンピュータシステムを使用する操作

- (1) 群分け, 投与液量算出
- (2) オンラインデータ収集及びデータ集計:
  - ・一般状態
  - ・体重及び体重増加量
  - ・摂餌量
  - ・血液学的検査
  - ・血液生化学的検査
  - ・器官重量
  - ・器官相対重量
- (3) オフライン収集及びデータ集計:
  - ・血液学的検査 (塗抹標本を作製して検査を行ったデータ)
  - ・病理解剖検査

## 7. 結果

### 7.1 死亡・瀕死

結果を Table 1 及び Appendix 1 に示す。

250 mg/kg/day 群で死亡例が雄 4 例及び雌 1 例で認められた。投与期間の第 6 日に雄 1 例 (No. 10402), 第 9 日に雌雄各 1 例 (No. 10403 及び 50402), 第 10 日に雄 2 例 (No. 10401 及び 10405) が死亡した。

その他の群では、投与期間を通して死亡あるいは瀕死動物は認められなかった。

### 7.2 一般状態

結果を Table 1 及び Appendix 1 に示す。

死亡例では下痢又は軟便が 250 mg/kg/day 群の雄 2 例で第 4 日に、被毛の汚れ (顔面及び肛門周囲) が 250 mg/kg/day 群の雄 1 例で第 4 及び 5 日に、削瘦が 250 mg/kg/day 群の雄 2 例で第 9 日に認められた。第 6 日に雄 1 例, 第 9 日に雌雄各 1 例, 第 10 日に雄 2 例が死亡した。

生存例では削瘦及び腹部又は胸部の脱毛及びびらんが 250 mg/kg/day 群の雌 2 例で第 9～11 日に認められた。

20 及び 80 mg/kg/day 群では、投与期間を通して異常は認められなかった。

### 7.3 体重

結果を Table 2, 3 及び Appendix 2, 3 に示す。

平均体重及び体重増加量の減少が、250 mg/kg/day 群の雌雄で第 4 日以降に認められた。80 mg/kg/day 群の雌雄では、第 4 日以降に平均体重及び体重増加量の低値又は低値傾向が認められた。

20 mg/kg/day 群では、投与期間を通して異常は認められなかった。

### 7.4 摂餌量

結果を Table 4 及び Appendix 4 に示す。

摂餌量の減少又は減少傾向が、80 mg/kg/day 以上の群の雌雄で第 4 日以降に認められた。

20 mg/kg/day 群では、投与期間を通して異常は認められなかった。

### 7.5 血液学的検査

結果を Table 5 及び Appendix 5 に示す。

血小板数の増加又は増加傾向が 80 mg/kg/day 以上の群の雌雄で認められた。網状赤血球比率及び網状赤血数の減少が 250 mg/kg/day 群の雌雄で認められ、250 mg/kg/day 群の雌では赤血

球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、PT 及び APTT の延長が認められた。さらに、80 mg/kg/day 群の雄及び 250 mg/kg/day 群の雌雄では、白血球数（好中球数及び好中球比率）及び単球数の増加、並びに好酸球比率、リンパ球数及びリンパ球比率の減少が認められた。

この他、80 mg/kg/day 群の雌で好中球数の有意な増加がみられたが、いずれも試験施設の背景データの変動内（好中球数、Mean±SD：雌 0～1.82×10<sup>3</sup>/μL）であり、偶発的な変化と判断した。

なお、20 及び 80 mg/kg/day 群の雌、250 mg/kg/day 群の雄で PT の短縮、250 mg/kg/day 群の雄で APTT の短縮が認められたが、短縮であることから毒性学的意義は低いと考えられた。

## 7.6 血液生化学的検査

結果を Table 6 及び Appendix 6 に示す。

80 mg/kg/day 以上の群の雌雄で尿素窒素、α<sub>2</sub>-グロブリン比率及び濃度、β-グロブリン比率及び濃度の増加あるいは増加傾向、アルブミン、アルブミン比率及び A/G 比の減少が認められた。さらに 80 mg/kg/day 以上の群の雌では、総コレステロール及びリン脂質の減少が認められた。また、250 mg/kg/day 群の雌雄で ASAT、LDH 及びグルコースの増加、総蛋白、カルシウム及び無機リンの減少が認められ、250 mg/kg/day 群の雌では、ALAT、γGT、ALP、CK、トリグリセライド及びカリウムの増加が認められた。

この他、80 mg/kg/day 群の雌でナトリウムの有意な増加及び ALP の減少、20 及び 80 mg/kg/day 群の雄で γ-グロブリン比率の有意な増加がみられたが、いずれも試験施設の背景データの変動内（ナトリウム：雌 143～147 mmol/L、ALP：雌 258～654 U/L、γ-グロブリン比率：雄 1.4～6.6%）であり、偶発的な変化と判断した。

なお、20 mg/kg/day 群の雄で γ-グロブリン濃度の有意な増加、80 mg/kg/day 群の雄で ALAT の有意な減少が認められたが、用量相関性が認められないことから偶発的なものと判断した。

## 7.7 器官重量

結果を Table 7, 8, Appendix 7 及び 8 に示す。

80 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓の相対重量の増加が認められた。80 mg/kg/day 群の雌及び 250 mg/kg/day 群の雌雄で副腎の相対重量の増加が認められた。80 mg/kg/day 群の雄及び 250 mg/kg/day 群の雌雄で脾臓の実重量及び相対重量の減少が認められた。また、250 mg/kg/day 群の雌雄で胸腺、唾液腺の実重量及び相対重量の減少が認められ、250 mg/kg/day 群の雌では、卵巣及び子宮の実重量及び相対重量の減少が認められた。

なお、80 あるいは 250 mg/kg/day 群の雄に腎臓実重量の減少、脳、肺及び精巣相対重量の増加が認められたが、いずれも実重量もしくは相対重量に同様の傾向は認められず、体重の低値によるものと考えられた。

## 7.8 病理解剖検査

結果を Table 9 及び Appendix 9 に示す。

250 mg/kg/day 群の死亡動物では、被験物質に起因すると思われる変化が、消化管（胃～結腸）、胸腺、脾臓、精嚢、前立腺で認められた。

消化管では、盲腸の拡張が雌雄全例でみられ、このうち雄 1 例では、同様の変化が消化管の広範囲（十二指腸～結腸）に認められた。更に、腺胃粘膜の暗赤色斑が雄 3 例及び雌 1 例で認められた。また、脾臓の小型化が雌雄全例、胸腺の小型化が雄 3 例でみられ、このうち雄 2 例では精嚢及び前立腺の小型化が認められた。

計画解剖動物では、被験物質に起因すると思われる変化が 250 mg/kg/day 群の消化管（胃～結腸）、胸腺、脾臓、精嚢、前立腺、皮膚で認められた。

雌 1 例で消化管（胃～結腸）の拡張、雌雄のほぼ全例で胸腺及び脾臓の小型化、雄 1 例で精嚢及び前立腺の小型化、雌 2 例で皮膚のびらんとその周囲の脱毛が認められた。

この他、20 mg/kg/day 群の雄 1 例で片側腎臓の腎盂拡張がみられたが、同変化は 250 mg/kg/day 群で認められないことから、被験物質との関連性はないと判断した。また、対照群の雄 1 例で精巣並びに精巣上体の小型化が片側性にみられた。なお、250 mg/kg/day 群の雌 1 例で肝臓の白色結節が認められたが、同変化の発現は雌雄を通して 1 例のみであり、偶発的なものと判断した。

## 8. 考察

P092 をラット (Crl: CD (SD), 雌雄各 5 匹/群) に, 0, 20, 80 及び 250 mg/kg/day の用量で, 2 週間反復経口投与し, 現れる毒性変化を確認した。

その結果, 死亡が 250 mg/kg/day 群の雄 4 例及び雌 1 例で認められた。第 6 日に雄 1 例, 第 9 日に雌雄各 1 例, 第 10 日に雄 2 例が死亡した。死亡例では下痢又は軟便, 被毛の汚れ (顔面及び肛門周囲) 及び消瘦が認められた。これらの死亡例では体重及び摂餌量の減少がみられ, 剖検では盲腸の拡張, 十二指腸～結腸の拡張, 腺胃粘膜の暗赤色斑, 脾臓, 胸腺, 精囊及び前立腺の小型化が認められた。

計画解剖動物では, 一般状態観察において, 250 mg/kg/day 群の雌で消瘦, 腹部又は胸部の脱毛及びびらんが認められ, 剖検でも皮膚のびらんとその周囲の脱毛が認められた。

80 又は 250 mg/kg/day 群では, 摂餌量の低下に伴う体重の減少あるいは増加抑制が認められた。血液学的検査では, 赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値及び網状赤血数の減少が認められ, 血液生化学的検査では, アルブミン, アルブミン比率及び A/G 比, 総コレステロール及びリン脂質, 総蛋白, カルシウム及び無機リンの減少が認められた。器官重量測定では, 副腎の増加, 脾臓, 胸腺, 唾液腺, 卵巣及び子宮の減少が認められた。剖検においても, 脾臓, 胸腺, 精囊及び前立腺の小型化が認められた。これらの変化は, 動物の状態悪化, これに伴う血液濃縮あるいはストレスに関連した変化と考えられた。

血液生化学的検査及び血液学的検査において, 250 mg/kg/day 群で ASAT, ALAT, LDH,  $\gamma$ GT 及び ALP の上昇, 並びに PT 及び APTT の延長が認められた。器官重量測定においても肝臓の相対重量の増加が 80 mg/kg/day 以上の群で認められていることから, 肝逸脱酵素の上昇及び血液凝固時間の延長は, 肝重量の増加と関連のある変化と考えられた。

上記以外に, 80 mg/kg/day 以上の群で血小板数, 白血球数 (好中球数, 好中球比率及び単球数),  $\alpha_2$ -及び  $\beta$ -グロブリン比率及び濃度の増加, 並びに好酸球比率, リンパ球数及びリンパ球比率の減少が認められ, 250 mg/kg/day 群でグルコース, CK, トリグリセライド及びカリウムの増加が認められたが, その他の検査では関連する変化は認められず, 原因は不明であった。また, 血液生化学的検査において, 80 mg/kg/day 以上の群で尿素窒素の増加が認められたが, 剖検では腎臓の変化は認められなかった。

以上の結果から, 摂餌量の低下を伴う体重増加抑制, 肝臓の相対重量の増加が 80 mg/kg/day 群で認められたことから, 本実験条件下での P092 の無毒性量は, 雌雄とも 20 mg/kg/day であると考えられる。

## 9. 特記事項

9.1 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態  
なし

### 9.2 試験計画書に従わなかつたこと

実験終了後の被験物質は、全て試験委託者に返却することになっていたが、他試験に使用する可能性があることから、全て試験施設の被験物質管理責任者に移管した。しかし、実験は終了しており、試験の信頼性に与える影響はないものと判断した。

## Annex 1 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA1-A1)

P120567-COA1-A1

## 分析証明書 (修正版)

分析証明書番号 : P120567-COA1-A1  
 試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学  
 試験番号 : P120567  
 表題 : P092 の特性試験及び保存安定性試験  
 試験施設 : 三菱化学メディエンス株式会社 熊本研究所  
 適用 GLP : 厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」  
 (平成 9 年 3 月 26 日, 一部改正 厚生労働省令第 114 号, 平成 20 年 6 月 13 日)  
 被験物質 : P092  
 ロット番号 : 7J7XB  
 保管条件 : 冷蔵 (1-10 °C), 遮光, 密封, 窒素封入  
 保管場所 : 被験物質保管室 J009 内の薬用冷蔵庫  
 入手日 : 2012 年 09 月 03 日  
 分析日 : 2012 年 09 月 24 日 (被験物質の使用日)  
 試験結果 :

試験項目	判定基準	結果	判定
性状 (色, 形状)	なし (観察結果を報告する)	うすい黄色の結晶性粉末	—
確認試験 (IR)	なし (測定結果を報告する)	IR 測定結果を図 1 に示した	—
純度 <sup>1)</sup>	95.0%以上 (HPLC 面積%)	97.4%	適
<備考>			
*1 繰り返し 3 回測定 of 平均値を結果に記載した。			

試験責任者: 2012年 11月13日

佐藤 保夫



三菱化学メディエンス株式会社  
 創薬支援事業本部 試験研究センター  
 安全性研究部 安全性 4 グループ

Annex 1 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA1-A1)

P120567-COA1-A1

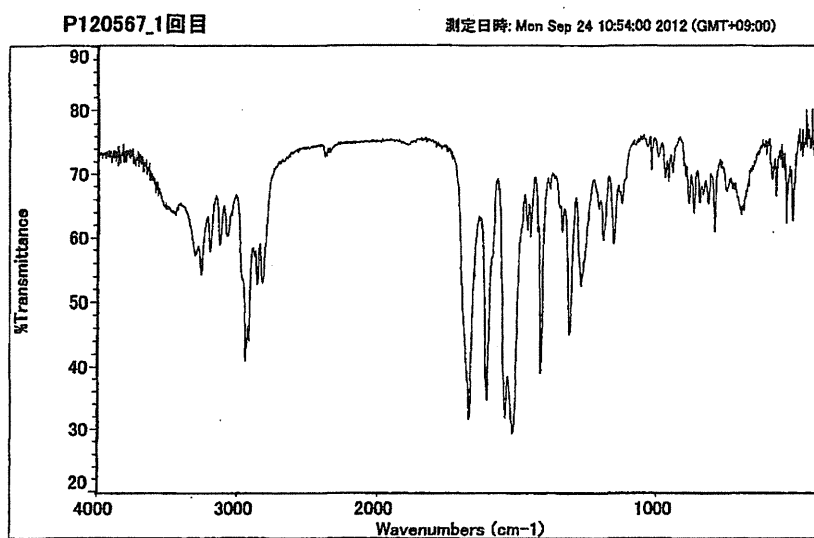


図 1 IR スペクトル(ロット番号 : 7J7XB)



## Annex 2 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA5)

P120567-COA5

## 分析証明書

分析証明書番号 : P120567-COA5  
 試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学  
 試験番号 : P120567  
 表題 : P092 の特性試験及び保存安定性試験  
 試験施設 : 三菱化学メディエンス株式会社 熊本研究所  
 適用 GLP : 厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」  
 (平成 9 年 3 月 26 日, 一部改正 厚生労働省令第 114 号, 平成 20 年 6 月 13 日)  
 被験物質 : P092  
 ロット番号 : 7J7XB  
 保管条件 : 冷蔵 (1-10 °C), 遮光, 密封, 窒素封入  
 保管場所 : 被験物質保管室 J009 内の薬用冷蔵庫  
 入手日 : 2012 年 09 月 03 日  
 分析日 : 2013 年 02 月 05 日 (被験物質の使用日)  
 試験結果 :

試験項目	判定基準	結果	判定
性状 (色, 形状)	なし (観察結果を報告する)	うすい黄色の結晶性粉末	—
確認試験 (IR)	なし (測定結果を報告する)	IR 測定結果を図 1 に示した	—
純度 <sup>1</sup>	95.0%以上 (HPLC 面積%)	97.1%	適

<備考>  
\*1 繰り返し 3 回測定 of 平均値を結果に記載した。

試験責任者: 2013 年 2 月 12 日

佐藤 保夫



三菱化学メディエンス株式会社  
 創薬支援事業本部 試験研究センター  
 安全性研究部 安全性 4 グループ

Annex 2 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA5)

P120567-COA5

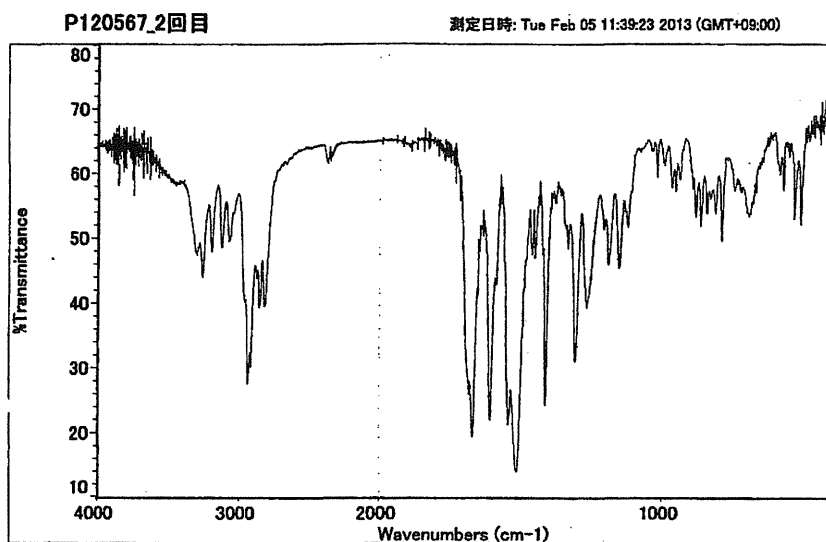


図 1 IR スペクトル(ロット番号 : 7J7XB)

## Annex 3 : Certificate of Analysis (Certification No.: B120716-001)

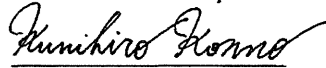
Certification No. B120716-001

## Certificate of Analysis

November 29, 2012

Kashima Laboratory

Mitsubishi Chemical Medience Corporation

Chief Analyst: 

Kunihiko Konno

Analyst:

Junko Ohnuki

Kenichi Minato

Naomi Ogishima

Study No.: B120716  
 Test Substance: P092  
 Lot No.: ESZ6K  
 GLP: MHW, Ordinance No. 21, "Standards for Conduct of Nonclinical Studies on the Safety of Drugs" (Dated March 26, 1997; partial revision: Ordinance No. 114, MHLW, dated June 13, 2008)

Description of Analysis: Confirmation of stability and homogeneity of P092 in dosing formulations [Vehicle: 0.5w/v% methylcellulose solution] (Nominal concentration: 0.05 mg/mL and 100 mg/mL)

Analysis: HPLC

Storage Conditions: The dosing formulations were stored in a refrigerator (4.2°C to 6.2°C) for 3 days and 9 days under light-resistant condition in hermetic container and then stored at room temperature (17.5°C to 21.1°C) for 24 hours under light-resistant condition in hermetic container.

Date of Preparation: November 16, 2012  
 Date of Analysis: November 16, 20, and 26, 2012

Results: The concentrations of P092 in the dosing formulations are shown in the table below. Results indicated that the dosing formulations were stable under the storage conditions.<sup>a</sup> We confirmed that the homogeneity was within the acceptable range.<sup>b</sup>

Concentration		Date		November 16, 2012		November 20, 2012		November 26, 2012	
		Initial		After 3 days+24 hours		After 9 days+24 hours			
0.05 mg/mL	Measured Concentration (mg/mL)	Top	0.0511	Top	0.0497	Top	0.0531		
		Middle	0.0518	Middle	0.0494	Middle	0.0521		
		Bottom	0.0533	Bottom	0.0498	Bottom	0.0493		
	Mean(mg/mL)	0.0521		0.0496		0.0515			
	C.V. (%)	2.1		0.4		3.8			
Ratio to initial concentration (%)		-		95.2		98.8			
100 mg/mL	Measured Concentration (mg/mL)	Top	101	Top	101	Top	103		
		Middle	101	Middle	100	Middle	105		
		Bottom	102	Bottom	101	Bottom	105		
	Mean(mg/mL)	101		101		104			
	C.V. (%)	0.6		0.6		1.2			
Ratio to initial concentration (%)		-		100.0		103.0			

a: Ratio to initial concentration, acceptable range: 90% to 110%

b: Coefficient of variation (C.V.), acceptable range: equal to or less than 10%

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Article	Day	10	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11	
			Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10
P092 0 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P092 20 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P092 80 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P092 250 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	3	3	1	1	
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	1	1	1	1	1	
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0
	Soiled fur	03	+	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled fur	10	+	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loose stool	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Diarrhea	+	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, About 2 hours after dosing;

03, Face; 10, Anogenital region;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Article Dose	Findings	Day Time	12		13		14		15
			10	20	10	20	10	20	am
P092 0 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5
P092 20 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5
P092 80 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5
P092 250 mg/kg/day	Number of Animals								
	No Abnormality								
	Death								+
	Emaciation								+
	Soiled fur	03							+
	Soiled fur	10							+
	Loose stool								+
Diarrhea								+	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, About 2 hours after dosing;

03, Face; 10, Anogenital region;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Article	Dose	Findings	Day Time	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11			
				10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
P092	0 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P092	20 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P092	80 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P092	250 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2
		Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
		Loss of fur	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2
		Erosion	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		Erosion	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;  
 Time 10 , Before dosing; Time 20 , About 2 hours after dosing;  
 07 , Chest; 08 , Abdomen;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Article Dose	Findings	Day Time	12		13		14		15
			10	20	10	20	10	20	am
P092 0 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5
P092 20 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5
P092 80 mg/kg/day	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5
P092 250 mg/kg/day	Number of Animals								
	No Abnormality								
	Death								+
	Emaciation								+
	Loss of fur	07							+
	Loss of fur	08							+
	Erosion	07							+
Erosion	08							+	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, About 2 hours after dosing;

07, Chest; 08, Abdomen;

Table 2 Body Weight - Summary

Male

Unit : g

Test Article Dose	Day	1	4	8	11	14
P092 0 mg/kg/day	Mean	176.4	202.8	233.2	259.8	277.8
	S.D.	8.6	12.5	16.0	21.4	22.2
	n	5	5	5	5	5
P092 20 mg/kg/day	Mean	176.6	202.2	232.4	260.6	277.8
	S.D.	6.2	9.3	9.3	11.5	10.1
	n	5	5	5	5	5
P092 80 mg/kg/day	Mean	176.2	191.2	216.0	237.6	249.0 *
	S.D.	8.7	13.0	11.9	11.8	11.3
	n	5	5	5	5	5
P092 250 mg/kg/day	Mean	176.8	164.2 **	148.3 **	158.0	
	S.D.	9.2	14.7	24.8		
	n	5	5	4	1	0

Significantly different from control : \*,P&lt;0.05; \*\*,P&lt;0.01.



Table 2 Body Weight - Summary

Female

Unit : g

Test Article Dose	Day	1	4	8	11	14
P092 0 mg/kg/day	Mean	152.2	163.6	176.2	188.8	192.2
	S.D.	7.9	7.2	9.1	16.1	16.5
	n	5	5	5	5	5
P092 20 mg/kg/day	Mean	154.4	164.8	178.4	193.2	202.4
	S.D.	4.9	7.1	9.8	13.2	15.0
	n	5	5	5	5	5
P092 80 mg/kg/day	Mean	153.4	161.0	172.2	179.8	187.4
	S.D.	10.9	9.9	12.5	16.1	17.2
	n	5	5	5	5	5
P092 250 mg/kg/day	Mean	153.2	146.4 **	132.2 **	125.8 **	
	S.D.	5.0	7.2	9.8	14.4	
	n	5	5	5	4	0

Significantly different from control : \*\*,P&lt;0.01.

Table 3 Body Weight Gain - Summary

Male

Unit : g

Test Article Dose	Day	4	8	11	14
P092 0 mg/kg/day	Mean	26.4	30.4	26.6	18.0
	S.D.	4.0	6.5	6.1	1.2
	n	5	5	5	5
P092 20 mg/kg/day	Mean	25.6	30.2	28.2	17.2
	S.D.	3.4	3.3	5.2	3.0
	n	5	5	5	5
P092 80 mg/kg/day	Mean	15.0 *	24.8	21.6	11.4 *
	S.D.	4.8	3.9	1.8	5.0
	n	5	5	5	5
P092 250 mg/kg/day	Mean	-12.6 *	-20.8 *	-19.0	
	S.D.	11.8	14.0		
	n	5	4	1	0

Significantly different from control : \*,P<0.05.

Table 3 Body Weight Gain - Summary

Female

Unit : g

Test Article Dose	Day	4	8	11	14
P092 0 mg/kg/day	Mean	11.4	12.6	12.6	3.4
	S.D.	5.0	3.0	8.0	5.4
	n	5	5	5	5
P092 20 mg/kg/day	Mean	10.4	13.6	14.8	9.2
	S.D.	3.1	4.2	3.9	6.8
	n	5	5	5	5
P092 80 mg/kg/day	Mean	7.6	11.2	7.6	7.6
	S.D.	7.6	3.4	7.5	5.7
	n	5	5	5	5
P092 250 mg/kg/day	Mean	-6.8 **	-14.2 **	-7.8 **	
	S.D.	4.7	5.6	5.2	
	n	5	5	4	0

Significantly different from control : \*\*,P&lt;0.01.

Table 4 Food Consumption - Summary

Male

Unit : g/animal/day

Test Article Dose	Day	4	8	11	14
P092 0 mg/kg/day	Mean	25.78	27.22	27.40	28.28
	S.D.	2.84	3.13	3.64	2.49
	n	5	5	5	5
P092 20 mg/kg/day	Mean	24.14	26.44	26.28	28.06
	S.D.	1.81	1.62	2.10	1.54
	n	5	5	5	5
P092 80 mg/kg/day	Mean	20.38 *	23.80	23.58	24.66 *
	S.D.	2.61	1.89	1.47	1.94
	n	5	5	5	5
P092 250 mg/kg/day	Mean	9.60 **	9.20 **	6.00	
	S.D.	4.24	2.20		
	n	5	4	1	0

Significantly different from control : \*,P<0.05; \*\*,P<0.01.