

6.10.2.3 ブランク血漿

動物種：	カニクイザル
投与歴：	なし
抗凝固剤：	ヘパリンナトリウム
入手先：	当研究所で飼育中の動物より採取した。
保存条件：	約-20°C（実測値：-29.3°C~-21.7°C，許容範囲：-40°C~-15°C）

6.10.2.4 試薬

試薬類は市販の特級又は HPLC 用の試薬を使用した。

水は超純水製造装置（Elix-UV10, MILLI-Q Gradient-A10）で精製したものをを用いた。

6.10.2.5 P092 標準試料溶液の調製

P092 を 10.0 mg 正確に量り，メタノールに溶解し，全量を 50 mL とした（200 µg/mL）（ガラス製メスフラスコを使用）。溶解の際，超音波処理を実施した。この溶液を P092 標準試料原液（SS）とし，次表に従ってメタノールで順次希釈し，以下の標準試料溶液を調製した。

P092 標準試料原液及び溶液はポリプロピレン（PP）製容器にて冷蔵・遮光保存（実測値：4.1°C～6.3°C，許容範囲：1°C～10°C）し，調製後 17 日以内に使用した。

標準試料溶液 略称	標準試料溶液濃度 (ng/mL)	使用標準試料溶液 略称	使用量 (µL)*	メタノール添 加量(µL)*
WS-40000	40000	SS	200	800
WS-4000	4000	WS-40000	100	900
WS-1000	1000	WS-4000	250	750
WS-800	800	WS-4000	200	800
WS-500	500	WS-1000	500	500
WS-200	200	WS-1000	200	800
WS-100	100	WS-500	200	800
WS-50	50	WS-500	100	900
WS-20	20	WS-200	100	900
WS-10	10	WS-100	100	900
WS-5	5	WS-50	100	900

*：マイクロピペットを使用

6.10.2.6 IS 試料溶液の調製

IS を 5 mg 正確に量り，メタノールに溶解，全量を 50 mL として IS 試料原液（100 µg/mL）を調製した（ガラス製メスフラスコを使用）。この溶液を IS 試料原液（ISSS）とし，次表に従ってメタノールで希釈し IS 試料溶液（200 ng/mL，ISWS）を調製した。

IS 試料原液及び溶液は PP 製容器にて冷蔵・遮光保存（実測値：4.1°C～6.3°C，許容範囲：1°C～10°C）し，調製後 17 日以内に使用した。

IS 試料溶液 略称	IS 試料溶液濃度	使用 IS 試料溶液 略称	使用量 (μL)*	メタノール添加量 (μL)*
ISWS-1	5 $\mu\text{g/mL}$	ISSS	50	950
ISWS	200 ng/mL	ISWS-1	40	960

* : マイクロピペットを使用

6.10.2.7 検量線用標準試料溶液の調製

PP 製マイクロチューブにブランク血漿 20 μL を分取後、水/ギ酸 (1000:1, v/v) 400 μL を添加し、ブランク試料、ゼロ試料についてはメタノールを 20 μL 、検量線用標準試料溶液 (C1~C8) については、次表に従い P092 標準試料溶液を 20 μL 添加した。

略称	血漿中濃度 (ng/mL)	P092 標準試料溶液略称
C1 (LLOQ)	5	WS-5
C2	10	WS-10
C3	20	WS-20
C4	50	WS-50
C5	100	WS-100
C6	200	WS-200
C7	500	WS-500
C8 (ULOQ)	1000	WS-1000

LLOQ: lower limit of quantification

ULOQ: upper limit of quantification

6.10.2.8 血漿試料の前処理方法 (分析フロー)

- (1) PP 製マイクロチューブに血漿 20 μL を分取した。
- (2) 水/ギ酸 (1000:1, v/v) 400 μL を添加した。
- (3) メタノール 20 μL を添加した。
(検量線用標準試料溶液調製時は P092 標準試料溶液)
- (4) ISWS (ブランク試料調製時はメタノール) 40 μL を添加した。
- (5) ミキサーを用いて攪拌した。
- (6) 全量を Oasis HLB $\mu\text{Elution plate}$ (30 μm , Waters Corporation) にアプライした (プレートは、あらかじめメタノール 200 μL 及び水/ギ酸 (1000:1, v/v) 200 μL でコンディショニングした)。
- (7) 水/ギ酸 (1000:1, v/v) 200 μL で洗浄した。
- (8) メタノール 70 μL で溶出した。
- (9) 水/ギ酸 (1000:1, v/v) 140 μL を添加、攪拌後、次項に従い測定した。

6.10.2.9 分析条件

6.10.2.9.1 装置

HPLC 装置 : 1100 (Agilent Technologies)
 オートサンプラ : SIL-20AC (Shimadzu Corporation)
 質量分析装置 : API 4000 (AB SCIEX)

6.10.2.9.2 HPLC 条件

カラム : XBridge C18, 3.5 μ m, 3.0 mm I.D. \times 50 mm (Waters Corporation)
 カラム温度 : 50°C
 移動相 A : 水/ギ酸 (1000:1, v/v)
 移動相 B : メタノール/ギ酸 (1000:1, v/v)
 移動相 A, B を 4:6 の割合で HPLC で混合した。
 流速 : 0.25 mL/min
 注入量 : 10 μ L
 オートサンプラ設定温度 : 10°C
 ニードル洗浄溶媒 : メタノール

6.10.2.9.3 MS/MS 条件

Ionization method : ESI (Electrospray Ionization, Turbo Ion Spray)
 Polarity : Positive
 Scan type : MRM (Multiple reaction monitoring)
 Ion spray voltage (IS) : 5500 V
 Heater gas temperature (TEM) : 500°C
 Nebulizer gas (GS1) : Air, 50 psi
 Heater gas (GS2) : Air, 85 psi
 Curtain gas flow (CUR) : N₂, 18 psi
 Collision gas flow (CAD) : N₂, 4
 Entrance potential (EP) : 10 V
 Monitor ion : P092: m/z 252 > 84
 IS: m/z 152 > 110

6.10.2.10 検量線

ブランク試料, ゼロ試料及び 8 濃度の検量線用標準試料溶液を n=1 で調製し, それぞれから測定実測試料を n=1 で調製, 測定した。

ブランク試料, ゼロ試料の 2 検体は, LC-MS/MS 測定のバックグラウンド確認のために測定した。

検量線用標準試料溶液につき, P092 の IS に対するピーク面積比を, 添加濃度に対し一次回帰して得られる直線を検量線とした。検量線には, 1/x の重み付け (x : 血漿中 P092 濃度) を用いた。P092 の各濃度における真度 (%RE) を算出した。

$$\text{真度 (\%RE)} = \frac{\text{定量値} - \text{理論値}}{\text{理論値}} \times 100$$

<許容基準>

ブランク及びゼロ試料における P092 及び IS の溶出位置に夾雑ピークが検出されていないこと。検出された場合、夾雑ピークのピーク面積が、LLOQ サンプルの P092 及び IS のピーク面積に対してそれぞれ 20.0 及び 5.0%未満であること。

検量線用標準試料溶液の 8 濃度中、定量下限及び上限を含む 6 濃度以上において、%RE が $\pm 15.0\%$ (LLOQ では $\pm 20.0\%$) 以内であること。

LLOQ 及び ULOQ 以外の濃度について、%RE が $\pm 15.0\%$ を満たさない場合は、当該濃度を除いて再度検量線を作成する。ただし、6 濃度以上の検量線用標準試料溶液が含まれることとする。なお、重み付けを変更してはならない。

検量線はすべて許容基準を満たした (Appendix 4 参照)。

6.10.2.11 TK 測定試料の希釈

本試験では、希釈は実施しなかった。

6.10.2.12 TK 測定時の精度管理

PP 製マイクロチューブにブランク血漿 20 μL を分取後、水/ギ酸 (1000:1, v/v) 400 μL を添加し、次表に従い P092 標準試料溶液を 20 μL 添加した。

略称	血漿中濃度 (ng/mL)	P092 標準試料溶液略称
Low QC	10	WS-10
Middle QC	50	WS-50
High QC	800	WS-800

次に示す順に各濃度 2 本 (計 6 本) の QC サンプルを測定した。

1. 検量線
2. QC サンプル (Low, Middle 及び High, n=1)
3. TK 測定試料
4. QC サンプル (Low, Middle 及び High, n=1)

<許容基準>

6 検体中 4 検体かつ 1 濃度 1 検体以上において %RE が $\pm 15.0\%$ 以内であることとする。

QC サンプルはすべて許容基準を満たした (Appendix 4 参照)。

6.10.2.13 再注入

本試験では、以下の理由での再注入を実施した。

- (1) 測定機器の設定ミス、動作不良等によって測定実測試料が正常に注入されなかった場合

・全動物の投与後 1, 2, 4, 及び 8 時間の血漿試料 96 検体

6.10.2.14 再測定

本試験では、再測定は実施しなかった。

6.10.2.15 試料測定時の再現性確認 (Incurred Sample Reanalysis; ISR)

TK 測定試料を再測定し、測定再現性を確認した。

データ採用確定後、被験物質投与群の P092 の T_{max} 付近における TK 測定試料 12 検体及び消失相付近における TK 測定試料 12 検体の合計 24 検体を選択し、 $n=1$ で血漿中 P092 濃度を測定した。

再測定の結果は以下の式に基づき初回定量値との差（相対誤差）を算出した。

$$\text{相対誤差} = 100 \times (\text{再測定定量値} - \text{初回定量値}) / [(\text{再測定定量値} + \text{初回定量値}) / 2]$$

許容基準は 24 検体中 16 検体以上の相対誤差が $\pm 20.0\%$ 以内とした。

24 検体中 16 検体の相対誤差が $\pm 20.0\%$ 以内であり、許容基準を満たした。詳細は Appendix 5 に示す。

6.10.2.16 データ解析

検量線の作成及び定量値の算出は、LC-MS/MS 装置付属の解析ソフトウェア「Analyst」(Ver. 1.4.2, AB SCIEX) を用いて行った。

定量値の単位は“ng/mL”として次表に従った。

定量下限未満の定量値は BLQ (Below the lower limit of quantification) と表示し、平均値及び標準偏差算出時は 0 として扱った。同一時点の過半数の定量値が BLQ の場合は、平均値は BLQ と表示し、標準偏差は NC (Not calculated) と表示した。平均値が定量下限未満の場合は、BLQ と表示し、標準偏差は NC と表示した。

項目	表示方法
定量値	Analyst で算出し、有効数字 3 桁で表示した。
平均値	Microsoft Excel 2003 で算出し、定量値と同様に有効数字 3 桁で表示した。
標準偏差	Microsoft Excel 2003 で算出し、平均値と小数点以下同桁数で表示した。
%表記値	Microsoft Excel 2003 で算出し、小数点以下第 1 位まで表示した。

6.10.3 薬物動態パラメータの算出

被験物質投与群について、血漿中濃度推移から薬物動態パラメータ (C_{max} , T_{max} 及び AUC_{0-120h}) を個別に算出した。投与 0 時間の血漿中濃度は、0 ng/mL とした。 C_{max} , T_{max} は実測値より求め、 AUC_{0-120h} は、薬物動態解析プログラム Phoenix WinNonlin 6.2 (Pharsight Corporation) を用いて、台形法で算出した。

各パラメータの平均値及び標準偏差の算出には Microsoft Excel 2003 を用いた。

6.10.4 残余 TK 測定試料の処理

測定終了後の残余 TK 測定試料は、試験終了時まで廃棄した。

6.11 統計学的解析

解析には安全性試験支援システム (Provantis, INSTEM 社) を用いた。

計量データは、Bartlett 法による等分散の検定 (有意水準: 1%) を行い、分散が等しい場合は Dunnett 法、分散が等しくない場合は Dunnett 型の多重比較検定 (有意水準: 各 1% 及び 5%, 両側検定) によって対照群との平均値の差の検定を行った。

統計学的解析の対象項目を以下に示した。

計量データ:

- ・体重
- ・摂餌量

6.12 コンピュータシステムの使用

以下に示すデータの収集・集計には安全性試験支援システム (Provantis, INSTEM 社) を使用した。当該システムの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。コンピュータシステムのプロトコール番号として群分け前には B120717S, 群分け以降には B120717 を用いた。

- (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
 - ・摂餌量
- (3) オフライン収集及びデータ集計:
 - ・一般状態 (第 1 日の投与後約 30 分, 1, 2, 4 及び 8 時間)

7. 結果

7.1 死亡・瀕死

結果を Table 1 及び Appendix 1 に示す。

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。

嘔吐、軟便又は下痢（水様下痢を含む）が 250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で認められた。嘔吐は 250 mg/kg/day 群の雄 2 例及び雌全例で投与後約 2 時間～4 時間に、500 mg/kg/day 群の雌雄全例及び 1000 mg/kg/day 群の雄全例及び雌 2 例で投与後約 2 時間～第 2 日に一過性ないし継続して認められた。軟便又は下痢（水様下痢を含む）は、250 mg/kg/day 群の雄 2 例及び雌全例で投与後約 8 時間～第 3 日に、500 mg/kg/day 群の雌雄全例で投与後約 8 時間～第 11 日に、1000 mg/kg/day 群の雄全例及び雌 2 例で投与後約 8 時間～第 8 日に一過性ないし継続して認められた。また、1000 mg/kg/day 群の雌 1 例では、無便が第 9 日～第 15 日まで認められた。

なお、250 mg/kg/day 群の雌 1 例（#50201）で第 11 日に軟便がみられたが、摂餌量や体重では異常は認められず、偶発的な変化であると判断した。

7.3 体重

結果を Table 2 及び Appendix 2 に示す。

体重の減少が 500 mg/kg/day 群の雌 2 例で第 4 日に、1000 mg/kg/day 群の雄 2 例で第 2 及び 4 日に、1000 mg/kg/day 群の雌 1 例で第 4 日～第 15 日に認められた。

7.4 摂餌量

結果を Table 3 及び Appendix 3 に示す。

摂餌量の減少又は減少傾向が 500 mg/kg/day 以上の群の雌で第 2 日～4 日に認められた。

個体別では、摂餌量の減少又は減少傾向が 250 mg/kg/day 群の雌 1 例で、500 mg/kg/day 群の雄 2 例及び雌全例で、1000 mg/kg/day 群の雄 2 例及び雌全例で第 2 日～4 日に認められた。このうち、500 mg/kg/day 群の雌 1 例では第 5 日～第 7 日、1000 mg/kg/day 群の雄 1 例では第 5 日、1000 mg/kg/day 群の雌 1 例では第 5 日～第 15 日にも摂餌量の減少が認められた。

7.5 トキシコキネティクス（TK）測定

結果を Figure 1, 2, Table 4, Appendix 4 及び 5 に示す。

P092 を 250, 500, 及び 1000 mg/kg の用量で単回投与後の C_{max} 及び T_{max} は、雄においてそれぞれ 13.8 ng/mL 及び 4.0 h, 23.1 ng/mL 及び 5.3 h, 51.1 ng/mL 及び 16.7 h, 雌においてそれぞれ

れ 12.1 ng/mL 及び 5.3 h, 39.7 ng/mL 及び 10.7 h, 54.5 ng/mL 及び 26.7 h であった。

AUC_{0-120h} は雄においてそれぞれ 339, 1400, 及び 3792 ng·h/mL, 雌においてそれぞれ 507, 3237, 及び 3324 ng·h/mL であった。

雄において, 平均血漿中濃度, C_{max}, 及び AUC_{0-120h} は用量の増加に伴い増加した。雌においては, 中用量と高用量では同程度であった。中用量では, 雌で暴露量が高い傾向にあったが, これ以外については明らかな性差はなかった。

8. 考察

P092 をカニクイザル（雌雄各 3 頭/群）に、0, 250, 500 及び 1000 mg/kg/day の用量で、単回経口投与し、発現する毒性変化を評価した。

その結果、被験物質投与に起因した死亡あるいは瀕死動物は認められなかった。

一般状態観察において、嘔吐、軟便又は下痢（水様下痢を含む）が 250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で認められた。1000 mg/kg/day 群の雌 1 例では、無便も認められた。

体重の減少が 500 mg/kg/day 群の雌及び 1000 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。

摂餌量の減少又は減少傾向が、250 mg/kg/day 群の雌及び 500 mg/kg/day 以上の群の雌雄で認められた。

トキシコキネティクス測定において、雄では、平均血漿中濃度、 C_{max} 、及び AUC_{0-120h} は用量の増加に伴い増加した。雌では、中用量と高用量が同程度であった。中用量では、雌で暴露量が高い傾向にあったが、これ以外については明らかな性差はなかった。

以上の結果から、本実験条件下での P092 の最小致死量は、雌雄とも 1000 mg/kg/day 以上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-COA2)

P120567-COA2

分析証明書

分析証明書番号 : P120567-COA2
 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 : E5Z6K
 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 11 月 02 日
 分析日 : 2012 年 11 月 06 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)	白色の粉末	—
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 ¹	95.0%以上 (HPLC 面積%)	99.2%	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
 創業支援事業本部 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-COA2)

P120567-COA2

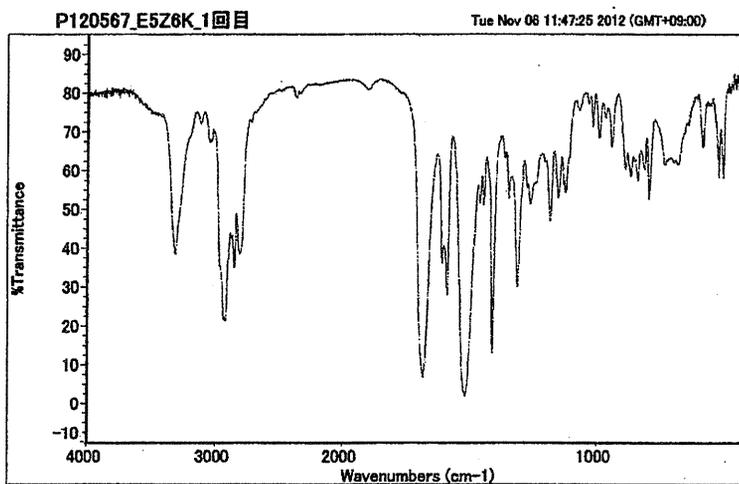


図 1 IR スペクトル(ロット番号 : E5Z6K)

Annex 2 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA8)

P120567-COA8

分析証明書

分析証明書番号 : P120567-COA8
 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 : E5Z6K
 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 11 月 02 日
 分析日 : 2013 年 02 月 21 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)	白色の粉末	—
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 ¹	95.0%以上 (HPLC 面積%)	99.1%	適
<備考>			
*1 繰り返し 3 回測定の前平均値を結果に記載した。			

試験責任者: 2013 年 2 月 27 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-COA8)

P120567-COA8

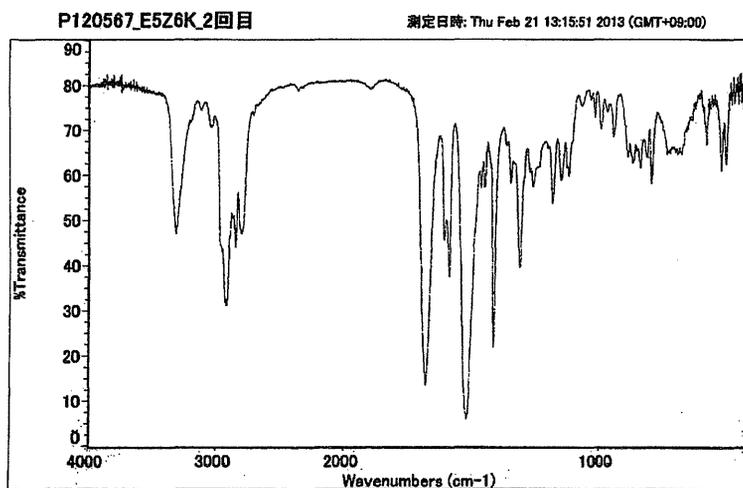


図 1 IR スペクトル(ロット番号 : E5Z6K)

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

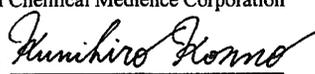
Certification No. B120716-001

Certificate of Analysis

November 29, 2012

Kashima Laboratory

Mitsubishi Chemical Medicine Corporation

Chief Analyst: 

Kunihiko Konno

Analyst: Junko Ohnuki
Kenichi Minato
Naomi Ogishima

Study No.: B120716
 Test Substance: P092
 Lot No.: E5Z6K
 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.^a We confirmed that the homogeneity was within the acceptable range.^b

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%

Annex 4 : Certificate of Analysis (Certification No.: B120717-001)

Certification No. B120717-001

Certificate of Analysis

January 17, 2013
 Kashima Laboratory
 Mitsubishi Chemical Medicine Corporation

Chief Analyst: 
 Kunihiro Konno

Analyst: Kenichi Minato

Study No.: B120717
 Test Substance: P092
 Lot No.: E5Z6K
 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 concentration and homogeneity of P092 in dosing formulations
 [Vehicle: 0.5 w/v% methylcellulose solution]
 (Nominal concentration: 25 mg/mL, 50 mg/mL, and 100 mg/mL)

Analysis: HPLC
 Date of Analysis: January 16, 2013
 Results: The concentrations of P092 in the dosing formulations are shown in the table below. We confirmed that the obtained data were within the permissible range.^{a, b}

Nominal concentration (mg/mL)	Measured concentration (mg/mL)	Mean \pm S.D. (mg/mL)	C.V. (%)	Ratio to nominal concentration (%)
25	Top 25.0	25.1 \pm 0.26	1.0	100.4
	Middle 25.4			
	Bottom 24.9			
50	Top 48.2	49.1 \pm 0.82	1.7	98.2
	Middle 49.8			
	Bottom 49.3			
100	Top 104	104 \pm 1.0	1.0	104.0
	Middle 105			
	Bottom 103			

a: Ratio to nominal concentration, permissible range: 90% to 110%

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

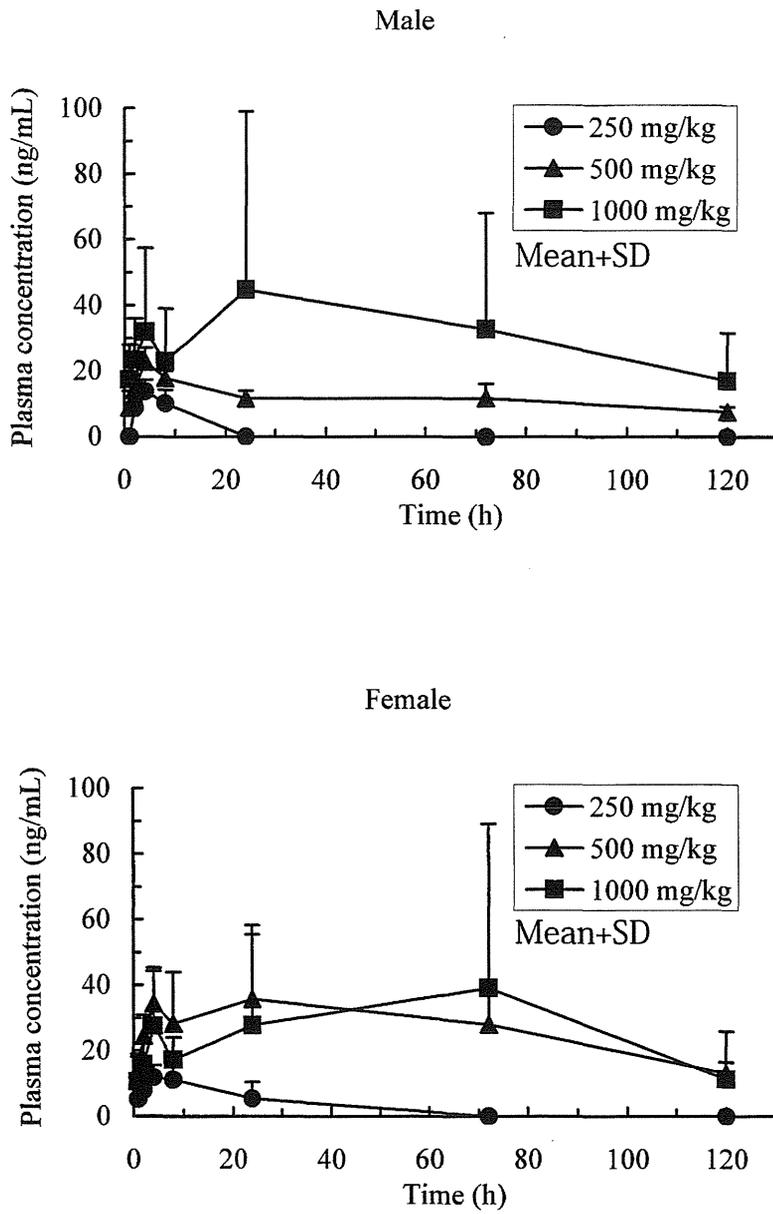


Figure 1 Mean Plasma Concentration Time Profiles of P092

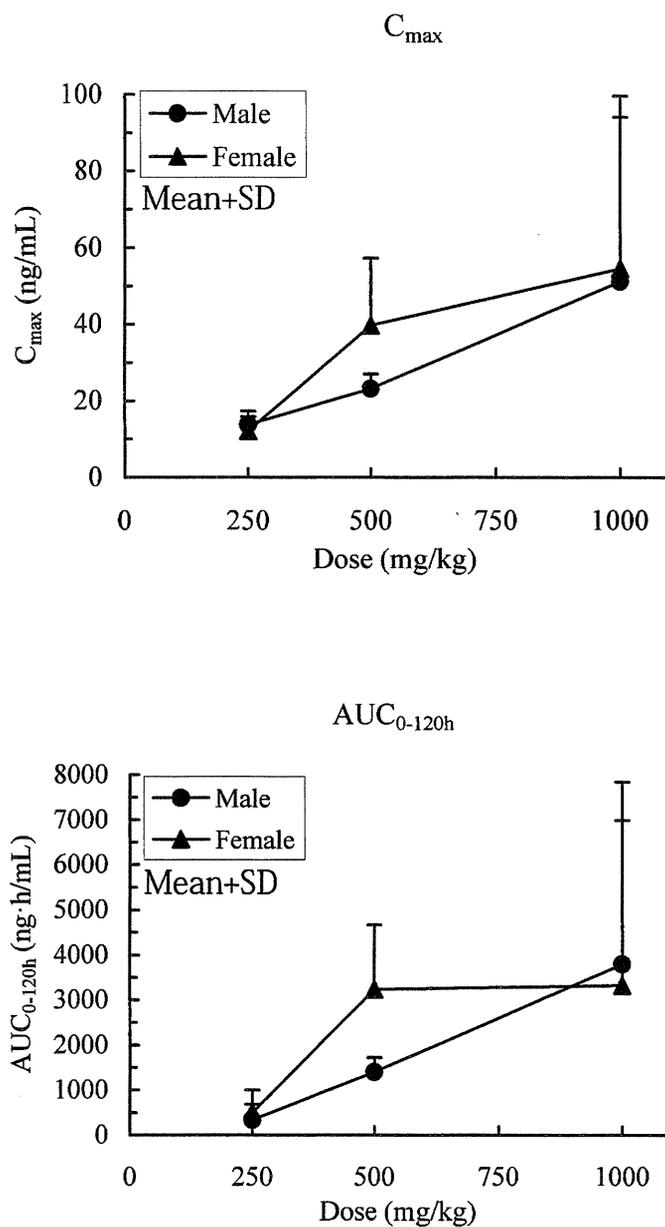


Figure 2 Relationship between the dose and C_{max} or AUC_{0-120h} of P092

Table 1

Clinical Sign - Summary

B120717

		Day numbers relative to Start Date												
Group Sex	Clinical Sign	-6 a.m.	-5 a.m.	-4 a.m.	-3 a.m.	-2 a.m.	-1 a.m.	1 Before dosing	1 Time 10	1 Time 20	1 Time 30	1 Time 40	1 Time 50	
1	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
2	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	
		Vomitus (Dosing solution)	1	1	
		Loose stool	
3	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	
		Vomitus (Food)	
		Vomitus (Dosing solution)	2	
		Diarrhea	
		Watery diarrhea	
4	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	1	
		Vomitus (Food)	
		Vomitus (Dosing solution)	1	2	
	Diarrhea		

- 745 -

Table 1

Clinical Sign - Summary

B120717

		Day numbers relative to Start Date												
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
		a.m.	a.m.	a.m.	a.m.	a.m.	a.m.	a.m.	a.m.	a.m.	a.m.	a.m.	a.m.	
Group	Sex	Clinical Sign												
1	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
2	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Vomitus (Dosing solution)
		Loose stool	2	1
3	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		ANIMALS NORMAL	1	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Vomitus (Food)	
	Vomitus (Dosing solution)	
	Diarrhea	2	2	1	
	Watery diarrhea	
4	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		ANIMALS NORMAL	1	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Vomitus (Food)	1	
	Vomitus (Dosing solution)	
	Diarrhea	2	1	1	

Group 1 - 0 mg/kg Group 2 - 250 mg/kg Group 3 - 500 mg/kg Group 4 - 1000 mg/kg